

As quinolonas e a resistência bacteriana

Quinolones and bacterial resistance

Rosa Lina Pinheiro * e Luís Dutschmann **

Resumo

As fluoroquinolonas são um grupo de antimicrobianos introduzidos na clínica no início dos anos 80. O seu largo espectro de actividade antibacteriana, a possibilidade de administração por via oral para tratar as infecções devidas a Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus meticilina-resistentes e com um perfil de efeitos acessórios muito favorável, determinaram a sua crescente utilização clínica. Contudo, em 1989-90 surgiram os primeiros dados relativos ao desenvolvimento de estirpes resistentes. Os autores, baseados na literatura e nos dados colhidos no seu hospital, alertam para a problemática da utilização empírica das quinolonas e das suas implicações negativas no controlo da infecção e dos padrões de resistência microbiana.

Palavras chave: quinolonas, resistência microbiana.

Abstract

The fluoroquinolones are antimicrobial agents introduced in the clinical use at the beginning of the eighties. Their broad spectrum against bacterial species, like Pseudomonas aeruginosa and methicillin resistant strains of Staphylococcus aureus, orally absorbed and a favorable side effect profile, have rapidly made them a widely prescribed antibiotics. But in 1989-90 some information reported the development of resistant bacterial strains. The authors, based on the literature and their hospital data, warn against the empirical use of quinolones and their negative implications on the infection control.

Key words: quinolones, resistant bacterial strains.

Introdução

As fluoroquinolonas ou, simplesmente, quinolonas, constituem um grupo de antimicrobianos (AM) de largo

espectro, tendo sido introduzidas na prática clínica no início dos anos 80. Estruturalmente relacionadas com o ácido nalidíxico, com ele partilham o seu mecanismo de acção farmacológica — inibição da DNA-girase, enzima responsável pela manutenção da dupla hélice do DNA de que resulta uma síntese proteica não controlada. O seu espectro de actividade antibacteriana é extremamente largo, abrangendo microrganismos aeróbios Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, a *Pseudomonas aeruginosa* e *Mycobacterium spp*¹. Uma vez que as formas farmacêuticas em que se apresentam disponíveis permitem a sua administração *p.o.*, após a sua introdução no mercado foi pela primeira vez possível administrar por via oral um antibiótico destinado a tratar uma infecção devida a *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus meticilina-resistentes*. Certamente que este facto, aliado às excelentes características farmacocinéticas das quinolonas, em particular as suas excelentes biodisponibilidade e difusão tecidual (incluindo o tecido ósseo), explicam, por um lado, o grande investimento que a indústria farmacêutica realizou neste grupo de fármacos e, por outro lado, o grande interesse e entusiasmo que os clínicos sempre manifestaram na sua utilização. *In vitro*, a ciprofloxacina é a quinolona que apresenta maior actividade antibacteriana e é, muito provavelmente, a quinolona mais utilizada em meio hospitalar².

As quinolonas surgiram, pois, como AM “únicos” — largo espectro de actividade antibacteriana, possibilidade de administração oral para cobrir *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes e um perfil de efeitos adversos muito favorável.

Contudo, em 1989-90, poucos anos após a introdução na clínica destes AM, surgem na literatura os primeiros dados preocupantes relativos não só à sua fraca actividade *in vivo* contra o *Streptococcus pneumoniae*^{3,4}, como também ao rápido desenvolvimento de estirpes resistentes, em particular estirpes de *Staphylococcus aureus*; o padrão de resistência é múltiplo e observado não só em meio hospitalar, mas também em ambulatório, sugerindo, aqui, uma utilização não apropriada⁵.

Poder-se-á estar perante uma problemática, relativamente à selecção de mutantes resistentes, idêntica à verificada com o ácido nalidíxico?

A resistência bacteriana às quinolonas é, essencialmente, resultante de mutantes cromossómicos — alteração da subunidade A da DNA-girase e do lipopolissacarido constituinte da parede celular responsável pela permeabilidade ou impermeabilidade da bactéria ao AM. O aumento do número de estirpes bacterianas resistentes às quinolonas, durante ou após terapêutica com estes fármacos em várias situações clínicas, está largamente descrito na literatura^{1,6}. Globalmente, a emergência de resistência às quinolonas é, entre as bactérias Gram-negati-

* Farmacêutica Clínica

** Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I, Hospital de Santa Maria, Lisboa

vas, relativamente rara com as *Enterobacteriaceae*, mas relativamente frequente com a *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto no grupo dos Gram-positivos o desenvolvimento de estirpes resistentes é rápido e muito frequente, em particular com o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus coagulase* negativos e *enterococcus*^{1,6,7}. Em relação ao *Streptococcus pneumoniae*, a actividade bacteriológica intrínseca das quinolonas é muito variável (concentrações inibitórias mínimas que variam entre 0,5 e 4,0 mcg/ml para a ciprofloxacina) tal como, aliás, para o *Mycoplasma pneumoniae*; vários exemplos de bacteriemias a *Streptococcus pneumoniae* ocorridas no decurso do tratamento de infecções respiratórias devidas a *Pneumococcus* ou outros agentes microbianos estão descritos na literatura^{3,4,6}.

Porquê, então, utilizar uma quinolona no tratamento das infecções respiratórias, sendo o *Streptococcus pneumoniae*, ainda, o agente bacteriano responsável pelo maior número de infecções respiratórias adquiridas na comunidade?

No meio hospitalar, o aumento da incidência de infecções a *Enterococcus* é uma realidade, em parte atribuído a um aumento de utilização de AM de largo espectro, muitos dos quais com actividade mínima para estes microrganismos. As quinolonas são uns destes AM e superinfecções por *enterococcus* durante uma terapêutica com quinolonas estão bem documentadas na literatura⁷. Este facto é particularmente relevante porque *Enterococcus* resistentes a todos os AM disponíveis, incluindo a vancomicina e a teicoplanina, já foram isolados em várias unidades hospitalares⁸.

E se o *Staphylococcus* adquirir resistência à vancomicina, o que acontecerá?

Como é mencionado no editorial publicado no *N Engl J Med* de 28 de Abril de 1994 – “Can Antibiotic Resistance Be Controlled?” – apesar de a emergência de resistências poder ser uma consequência inevitável da utilização dos AM, os padrões de utilização dos AM desempenham um

papel importante no desenvolvimento de resistências aos próprios AM. Como exemplo, é referido que, embora nenhuma *E. coli* fosse resistente às quinolonas de 1983 a 1990, o mesmo não aconteceu de 1991 a 1993, em que 28% das *E. coli* se tornaram resistentes; neste período, a taxa de utilização das quinolonas passou de 1,4% de 1983 a 1985 para 45% de 1991 a 1993⁹.

No nosso hospital, existem regras relativas à utilização das quinolonas, nomeadamente: doentes hematológicos, descontaminação selectiva do tracto digestivo, doentes com fibrose quística e noutras situações clínicas em que não há alternativa terapêutica adequada. No entanto, em 1994, enquanto apenas 3,4% das *E coli* isoladas eram resistentes às quinolonas, 87,4% dos *Staphylococcus aureus* metilina-resistentes, 48,7% dos *Staphylococcus epidermidis* e 16,4% das *Pseudomonas aeruginosa* isolados apresentaram resistência à ciprofloxacina. Em relação a esta última percentagem de estirpes de *Pseudomonas aeruginosa*, quando consideramos as isoladas exclusivamente nos doentes das unidades de fibrose quística e Hematologia, verifica-se que a percentagem de resistência passa, respectivamente, para 34% e 80%. Em 1988, data em que a ciprofloxacina foi pela primeira vez utilizada no nosso hospital, apenas 15,1% dos *Staphylococcus aureus* metilina-resistentes eram resistentes a esta quinolona. Importante é também o facto de 8,1% dos *Enterococcus faecium* isolados durante o ano de 94 terem apresentado resistência à vancomicina (resultados do movimento do Laboratório de Bacteriologia do Hospital de Santa Maria no ano de 1994).

Reflectir sobre este problema torna-se obrigatório e permitenos, sem dúvida, compreender que a utilização clínica das quinolonas, globalmente, só seja recomendada na literatura quando não existem alternativas terapêuticas adequadas⁶. Do mesmo modo, compreenderemos as medidas recentemente tomadas pelo “Centers for Disease Control and Prevention” (Atlanta, EUA), relativas ao controlo do desenvolvimento de estirpes resistentes à vancomicina nos hospitais¹⁰. Que se estará a fazer quando se utiliza uma quinolona?

Bibliografia

1. Rosentiel N, Adam D. Quinolone Antibacterials - An Update of their Pharmacology and Therapeutic use. *Drugs* 1994; 47: 872-901.
2. Ciprofloxacina. Drug monographs. In: Micromedex Inc., vol 84, 1995.
3. Cooper B, Lawlor M. Pneumococcal Bacteremia during Ciprofloxacin Therapy for Pneumococcal Pneumonia. *Am J Med* 1989; 87:475.
4. Frieden TR, Mangi RJ. Inappropriate Use of Oral Ciprofloxacin. *JAMA* 1990; 264:1438-1440.
5. Pane FJ, Ringer L, Child JA, Miller DM. Ciprofloxacin *Staphylococcus aureus* resistance. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy* 1990; 24:439.
6. Joshi N, Milfred D. The Use and Misuse of New Antibiotics. *Arch Intern Med* 1995; 155:569-577.
7. Fish DN, Rodvold KA. Fluoroquinolone Treatment of Enterococcus Infection. *Ann Pharmacother* 1992; 26:498-499.
8. Anónimo. Intensive care units see increase in resistant enterococci. *Clin Pharm* 1993; 12:797.
9. Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? *N Engl J Med* 1994; 330: 1229-1230.
10. Anónimo. CDC releases draft of plan for controlling vancomycin resistance in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:1846-1849.

Agradecimentos:

Os autores agradecem à Sr.^a Dr.^a Maria José Salgado, do Laboratório de Bacteriologia do Hospital de Santa Maria, toda a colaboração prestada na elaboração deste texto.