

Infeções Bacterianas Multirresistentes em Otorrinopediatria

Tulio A. Valdez, Grant Garbo e Corrie Roehm

Introdução

Na última década notou-se um aumento significativo da prevalência de infecções bacterianas multirresistentes, acometendo as regiões da cabeça e do pescoço (C&P). Vários estudos mostraram que a proporção de abscessos de C&P causadas pelo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina - adquirido na comunidade ou do inglês *community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) aumentou de 0-9% no início do milênio para 33-64% última metade deste ¹⁻³. Um estudo recente inclusive mostrou que a proporção de CA-MRSA está em torno de 76% ⁴.

Após a introdução da vacina pneumocócica 7-valente (PCV-7) em 2000, os níveis de portador e transmissor de cepas vacinais diminuíram ⁵, porém tem havido um maior número de infecções por cepas não-vacinais e resistentes a múltiplos antibióticos que estão sendo relatadas em muitos estudos com o pneumococo, sendo o *Streptococcus pneumoniae* 19A o mais comumente encontrado na região da C&P ⁶⁻⁷. Neste capítulo iremos discutir a etiologia, a apresentação e o tratamento para as infecções multirresistentes mais comuns na otorrinopediatria.

Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

A manifestação mais comum da CA-MRSA são as infecções dos tecidos moles como a celulite, o furúnculo, o carbúnculo ou o abscesso ⁸. Na região da C&P, as crianças podem apresentar abscessos da pele superficial ou profunda da face ou do pescoço, linfadenite, ou abscessos dos linfonodos da cadeia jugular, linfonodos do triângulo posterior ou da região submandibular. Também é possível encontrar abscessos medianos das regiões retrofaringea, parafaringea e tonsilar ^{2,3}.

Os sinais e sintomas iniciais incluem a presença de massa ou edema, febre, dor, diminuição da mobilidade do pescoço, dor de garganta, diminuição da ingestão oral, irritabilidade, leucocitose, e uma infecção das vias aéreas superiores (IVAS) anterior ao quadro. Não parece haver diferenças entre os *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina - *methicillin sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) e os *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina - *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) com respeito a idade, a localização e os sintomas ³. Entretanto, quando comparados com infecções não-estafilocócicas, MRSA e MSSA tendem em geral a acometer crianças mais jovens, com uma propensão maior, especificamente, para aquelas com idade menor de um ano ⁸.

O *S. aureus* causa muito mais abscessos laterais (linfonodos do triângulo anterior e posterior) bem como submandibulares ou submentonianos, enquanto que os abscessos medianos mencionados acima são mais comumente causados por microorganismos não estafilococos. Os outros microorganismos, além do *S. aureus*,

que causam abscessos da C&P são os *Streptococcus* do Grupo A, o *Streptococcus milleri*, e o *Streptococcus epidermidis*. Em mais de 10% das infecções de C&P irá crescer uma flora mista e, em aproximadamente 25% das culturas, pode não haver crescimento de nenhum microorganismo⁸. Estes fatores podem ser levados em consideração, quando forem consideradas as opções de tratamento.

Embora a maioria das infecções por CA-MRSA sejam da pele e de tecidos moles, este microorganismo poderá causar septicemia grave, com risco de morte e pneumonia necrosante. Em duas pequenas series de estudos, com foco em específico em crianças que apresentaram sinais e sintomas de infecção sistêmica por CA-MRSA houve presença de febre, dor articular localizada, mialgia, *rash* cutâneo difuso e leucocitose ou leucopenia^{9,10}.

Escolhendo o antibiótico

O tratamento de infecções purulentas superficiais de pele e de celulite por CA-MRSA consiste primariamente de antibioticoterapia. O CA-MRSA tende a ser, porém não de maneira uniforme, sensível à clindamicina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, e algumas vezes às tetraciclina. Índices de resistência a estes agentes tendem a ser menores de 10% porém podem haver variações geográficas^{10,11}. O CA-MRSA é por definição resistente às penicilinas, clinicamente resistente às cefalosporinas, e tendem a apresentar um nível alto de de resistência às quinolonas e aos macrolídeos. Tipicamente, menos de 10% dos microorganismos CA-MRSA demonstraram resistência à clindamicina, induzida pela eritromicina, também conhecida como resistência do tipo B macrolídeo-lincosamida-estreptogramina (MLS_B), porém, aqui novamente existe uma variação geográfica^{12,13}. Tem sido sugerido que deverá ser evitada a terapia empírica com clindamicina em áreas geográficas com altos índices de resistência a MLS_B. Naturalmente para uma terapia definitiva deveria haver um resultado com culturas individualizadas que indicassem a total susceptibilidade ao antimicrobiano. Como escolhas para um antibiótico intravenoso pode-se incluir a vancomicina e a gentamicina, ambas com excelente eficácia contra o CA-MRSA. Os antibiogramas que são tipicamente disponíveis em áreas hospitalares ou centros acadêmicos poderão ser guias valiosos para determinar a escolha, pelo médico, da terapia antibiótica empírica, na sua comunidade.

Uma questão premente, com relação a antibioticoterapia, é se o uso consistente, de forma empírica, de um agente ao qual o CA-MRSA seja susceptível, possa levar ao desenvolvimento da resistência a este fármaco. Não parece ser este o caso. Pelo menos, em um centro acadêmico hospitalar, o uso empírico da clindamicina, de forma consistente, como primeira linha de terapia para o CA-MRSA, não alterou a proporção da sensibilidade à clindamicina em dois anos (98% vs. 97%)¹⁴.

Existem pelo menos dois mecanismos fundamentais para a resistência aos beta-lactâmicos. O primeiro é a produção da beta-lactamase, uma enzima extracelular que se liga e promove enzimaticamente a clivagem do anel beta-lactâmico, tornando o antibiótico inativo. O segundo mecanismo da resistência beta-lactâmica é a alteração das enzimas de ligações cruzadas do peptidoglicano¹⁵. Este tipo de resistência aos beta-lactâmicos é eficaz contra a meticilina e outras penicilinas

resistentes às beta-lactamases pois altera o alvo final do antibiótico. No caso do *S. aureus*, a emergência do gene *mec* resultaria na alteração das enzimas de ligações cruzadas sendo responsável pelo aparecimento do MRSA dentro de poucos anos após a introdução da meticilina na prática clínica no início da década de 1960.

A cepa de *S. aureus* USA300 é a cepa mais comum de CA-MRSA nos Estados Unidos. A cepa USA300 cresce mais rapidamente, causa infecções mais graves, e dissemina-se geograficamente de maneira mais abrangente que qualquer outra cepa de MRSA e MSSA ¹⁵⁻¹⁷.

Tratamento

O tratamento da celulite e de infecções superficiais purulentas de pele provocadas pelo CA-MRSA consiste primariamente de antibioticoterapia. O CA-MRSA tende a ser, porém não de maneira uniforme, sensível à clindamicina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol e, algumas vezes, às tetraciclinas. Os índices de resistência a estes agentes tendem a ser menos de 10%, mas com variação geográfica ^{16,18}. O CA-MRSA é, por definição, resistente às penicilinas, clinicamente resistente às cefalosporinas e tende a ter alto índice de resistência às quinolonas e aos macrolídeos. Tipicamente, menos de 10% das cepas isoladas de CA-MRSA demonstram resistência à clindamicina, induzida pela eritromicina, ou a chamada resistência do tipo B macrolídeo-lincosamida-estreptogramina (MLS_B), porém novamente, depende da existência de variações geográficas ^{13,14}. Os antibiogramas obtidos nos hospitais e centros universitários de cada localidade são excelentes guias para determinar a escolha empírica inicial do antibiótico pelos médicos da comunidade.

Tendo em mente estas explicações, propõem-se o algoritmo a seguir proposto para o tratamento de infecções de C&P pelo CA-MRSA. Devido a sobreposição significativa entre linfadenites infecciosas causadas por microorganismos estafilocócicos e não-estafilocócicos, uma terapia empírica inicial deverá ser dirigida a estes dois tipos de infecções.

A clindamicina é a terapia de escolha adequada para este propósito. Também o trimetoprim-sulfametoxazol promove uma cobertura excelente e poderá ser útil em áreas onde o MRSA resistente a clindamicina tiver uma prevalência significativa. As crianças com linfadenopatia cervical e febre alta com evidência de flegmão, confirmado no estudo por imagem, deverão ser internadas para terapia intravenosa. A falta de melhora dentro de 48 horas indicará o tratamento cirúrgico. A consulta otorrinolaringológica para a avaliação da via aérea e a decisão cirúrgica poderá ser feita mais precocemente, conforme a avaliação do médico ou do grupo médico que admitiu a criança no hospital. A tomografia computadorizada (TC), realçada por contraste, poderá diferenciar um abscesso de uma linfadenite ou de um flegmão, sendo importante para o planejamento cirúrgico, permitindo assegurar as possíveis localizações múltiplas ou mesmo de abscessos ocultos para que sejam cirurgicamente drenados. Entretanto, dado ao risco pequeno, porém aparente, de malignidade associada com TC de C&P de alta resolução ¹⁹, a decisão para realizar ou não a TC pode ser reservada para aqueles pacientes que possam apresentar um abscesso de espaços mais profundos, bem como quando os achados físicos de eritema, dor e flutuação não sejam óbvios. O ultrassom (US) é uma boa alternativa

para pacientes que apresentam linfadenite superficial ou lateral do pescoço²⁰. Abscessos maiores que 5 centímetros terão necessidade de intervenção com drenagem, bem como antibioticoterapia mais prolongada. O tratamento da doença sistêmica causada pelo MRSA, como pneumonia, ou septicemia, requer antibióticos intravenosos e suporte de unidade de terapia intensiva (UTI), com uma extensa discussão que não seria do escopo deste capítulo.

***Streptococcus pneumoniae* 19A**

O *Streptococcus pneumoniae* é comumente encontrado no trato respiratório alto de indivíduos saudáveis e poderá causar otite média aguda (OMA - isolado em até 40% dos casos⁵), rinossinusite, bacteremia (responsável por mais de 85% dos casos de bacteremia oculta na faixa etária pediátrica), meningite (causa mais comum de meningite bacteriana em crianças, particularmente após realização de implante coclear ou traumatismo craniano com drenagem de líquido), pneumonia (causa bacteriana mais comum de pneumonia em pediatria, especialmente em crianças abaixo de 5 anos de idade) e infecções sistêmicas invasivas²¹. Os pneumococos são gram-positivos, encapsulados, diplococos em formato de lanceta, sendo transmitidos por contato através de gotículas respiratórias. O risco de infecções pneumocócicas invasivas é observado em crianças com idade menor de 2 anos e particularmente em pacientes com imunodeficiência humoral, diminuição da função esplênica, imunossupressão, insuficiência renal crônica, doença pulmonar crônica, diabetes mellitus, implantes cocleares, fistula líquórica traumática, e alterações decorrentes de malignidades⁵. Mais de 90 sorotipos do *S. pneumoniae* foram identificados com os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19A/F e 23F causando as doenças mais agressivas, invasivas e frequentemente resistentes aos antibióticos^{5,21,22}.

O *Streptococcus pneumoniae* resistente a múltiplos antibióticos foi pela primeira vez relatado na década de 1960 com o aumento da incidência da resistência a penicilina na década de 1990, e a emergência rápida de sorotipos com resistência a múltiplos antibióticos na última década. O *S. pneumoniae* 19A (Sp19A) é um dos sorotipos com resistência a múltiplos antibióticos mais comuns encontrados em pacientes pediátricos, sendo primeiramente relatado nos Estados Unidos em 1986⁷. Após a introdução da vacina 7-valente do pneumococo (PCV-7) na década de 2000, o estado de portador e os níveis de transmissão de cepas vacinais diminuiu⁴, porém um maior número de infecções de sorotipos não-vacinais e de cepas com resistência múltipla foi relatado em vários estudos^{7,23}.

Embora o mecanismo exato seja desconhecido, um maior número de infecções por cepas não incluídas na vacina poderia ser facilitado por uma redução dos sorotipos contidos na vacina, fenômeno conhecido como substituição (*replacement*)²³⁻²⁵. O *Streptococcus pneumoniae* é o agente etiológico bacteriano mais comum na OMA e na mastoidite em crianças e, em alguns estudos, sendo o Sp19A o sorotipo predominante e mais associado com a mastoidite coalescente²⁵. Coincidindo com o aumento da incidência do Sp19A, este sorotipo também está acumulando maior resistência a antibióticos disponíveis para o tratamento da OMA, em especial as penicilinas⁷. Também foi relatada resistência à eritromicina e à tetraciclina⁶. Em um estudo, foi isolada uma cepa do Sp19A com ampla

resistência: amoxicilina (AMX), baixa e alta dose, amoxicilina / ácido clavulânico (AMX-CLAV) e ceftriaxona (CEFTRIAX), mas ainda susceptível à levofloxacina, levando a resolução da infecção ⁶. Entretanto devemos lembrar que as quinolonas (levofloxacina) não são recomendadas para crianças. As recomendações atuais para a otite média e para a sinusite incluem a AMX (baixa ou alta dose) como o antimicrobiano inicial de escolha, sendo que as falhas ao tratamento requerem a AMX-CLAV ou uma cefalosporina (cefuroxima, cefdinir, cefpodoxima ou CEFTRIAX), ou uma miringotomia com terapia com base na cultura da secreção obtida.

Pseudomonas aeruginosa

Os pacientes com fibrose cística muitas vezes ficam infectados cronicamente com *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. As infecções iniciam-se, com frequência, como uma infecção aguda pelo *Staphylococcus aureus* que eventualmente leva a uma infecção crônica. As infecções crônicas causam exacerbações periódicas agudas marcadas por um aumento acentuado da produção de escarro e declínio rápido da função pulmonar. Estas infecções crônicas são comumente causadas pela *P. aeruginosa*, levando à extensa alteração pulmonar. O objetivo do tratamento é limitar a deterioração do pulmão. A associação de antibióticos intravenosos é usualmente administrada por duas semanas para tratar exacerbações agudas com um aminoglicosídeo além de um antibiótico que age na parede bacteriana (como a ceftaxidima ou o meropenem), sendo estas as combinações mais frequentes ²⁶.

A prevalência de infecções multirresistentes está aumentando, particularmente, em pacientes com fibrose cística. Este fato é secundário ao uso prolongado e repetido de antibióticos para exacerbações de sintomas como parte de um tratamento regular planejado, levando a pressões seletivas para a resistência. A *Pseudomonas aeruginosa* adquire sua resistência através de vários mecanismos, incluindo a produção de enzimas modificadoras de antibióticos, modificação do alvo, e alteração da permeabilidade de efluxo ²⁷. Consequentemente, o uso de dois antibióticos anti-pseudomonas é recomendado para desencorajar a formação de resistência entre as *P. aeruginosa* e, além de tudo, tem um efeito sinérgico.

O achado interessante quanto a terapia combinada é que os pacientes mostraram responder aos tratamentos antibióticos, mesmo que as cepas de *P. aeruginosa* sejam resistentes ²⁸. Este processo ainda não está totalmente elucidado, embora várias teorias tentem explicá-lo. As cepas isoladas de *P. aeruginosa* resistentes podem ser menos “robustas” e serem menos patogênicas que os microorganismos sensíveis. Outra idéia é que alguns microorganismos da flora normal do trato respiratório superior mostraram um aumento na patogenicidade da *P. aeruginosa*, modulando a expressão genética através do *quorum sensing* ²⁹. A patogenicidade da *P. aeruginosa* poderá estar diminuída se os antibióticos forem efetivos para eliminarem as outras espécies. A reversão da susceptibilidade é outra possibilidade para a resposta do paciente ao tratamento antibiótico após ter sido diagnosticado com uma *P. aeruginosa* multirresistente. Isto sugere que pacientes que são infectados com várias cepas de *P. aeruginosa*, e os perfis de susceptibilidade anteriores deverão ser considerados para selecionar um esquema antimicrobiano ³⁰.

Outra opção terapêutica existente é o emprego da antibioticoterapia inalatória. O uso possível de antibiótico em aerossol inclui a profilaxia, a erradicação de uma infecção inicial, a supressão de uma infecção crônica, e o tratamento de exacerbações pulmonares agudas. Atingem-se estes benefícios de entregar aos sítios das infecções doses relativamente altas de antibiótico, minimizando a exposição sistêmica. Esta é uma grande vantagem, quando comparada com o uso de aminoglicosídeos intravenosos. A medicação intravenosa tem menor penetração no espaço endobrônquico, e requer altas doses para ser eficaz. Entretanto, a terapia inalatória consome mais tempo (até 20 minutos por tratamento) e necessita de um dispositivo especializado. Novas modalidades de equipamentos para aerossol têm reduzido o tempo necessário para administrar a medicação (ao redor de 2-3 minutos)³¹, bem como não apresentam a necessidade de limpezas repetidas.

Referências bibliográficas

1. Guss J, Kazahaya K. Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired pediatric neck abscesses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2007;71(6):943-8.
2. Ossowski K, Chun RH, Suskind D, Baroody FM. Increased isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric head and neck abscesses. *Archives of Otolaryngology-head & neck surgery* 2006;132(11):1176-81.
3. Thomason TS, Brenski A, McClay J, Ehmer D. The rising incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric neck abscesses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(3):459-64.
4. Kaplan SL. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2006;17(3):113-9.
5. Hotomi M, Billal DS, Kamide Y et al. Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. *J Clin Microbio*. 2008; 46(11):3808-3810.
6. Xu Q, Pichichero ME, Casey JR, Zeng M. Novel type of *Streptococcus pneumoniae* causing multi-drug resistant acute otitis media in children. *Emerging Inf Dis*. 2009; 15(4):547-551.
7. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Inf Dis*. 2009; 199:776-85.
8. Coticchia JM, Getnick GS, Yun RD, Arnold JE. Age, site, and time-specific differences in pediatric deep neck abscesses. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 2004;130(2):201-7.
9. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The New England Journal of Medicine* 2007;357(4):380-90.
10. Castaldo ET, Yang EY. Severe sepsis attributable to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. *The American Surgeon* 2007;73(7):684-7; discussion 7-8.
11. Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, et al. Severe Staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005;115(3):642-8.
12. Le J, Lieberman JM. Management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pharmacotherapy* 2006;26(12):1758-70.
13. Marcinak JF, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Current opinion in infectious diseases* 2003;16(3):265-9.
14. Buescher ES. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics. *Current Opinion in Pediatrics* 2005;17(1):67-70.
15. Sibery GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003;37(9):1257-60.

16. Szczesiul JM, Shermock KM, Murtaza UI, Siberry GK. No decrease in clindamycin susceptibility despite increased use of clindamycin for pediatric community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. The Pediatric infectious disease journal 2007;26(9):852-4.
17. Malouin F, Bryan LE. Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy 1986;30(1):1-5.
18. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. The New England Journal of Medicine 2006;355(7):666-74.
19. Nygaard TK, DeLeo FR, Voyich JM. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: advances toward identifying the key virulence factors. Current Opinion in Infectious Diseases 2008;21(2):147-52.
20. Le J, Lieberman JM. Management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. Pharmacotherapy 2006;26(12):1758-70.
21. AAPCID. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, ed. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. American Academy of Pediatrics; 2009:524-535
22. Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG et al. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. Pediatrics. 2008;122:34-39.
23. Xu Q, Pichichero ME, Casey JR, Zeng M. Novel type of *Streptococcus pneumoniae* causing multidrug resistant acute otitis media in children. Emerging Inf Dis. 2009; 15(4):547-551.
24. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. J Inf Dis. 2009; 199:776-85.
25. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A Pneumococcal strain not included in the 7 - valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. JAMA. 2007; 298(15):1772-1778.
26. Foweraker J, Laughton C, Brown D, Bilton D. Comparison of Methods to Test Antibiotic Combinations against Heterogeneous Populations of Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* from Patients with Acute Infective Exacerbations in Cystic Fibrosis. Antimicrob Angetns Chemother. 2009 Nov;53(11):4809-15. Epub 2009 Aug 24.
27. Livermore, D. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002 Mar 1;34(5):634-40. Epub 2002 Jan 25.
28. Smith, A. L., S. B. Fiel, N. Mayer-Hamblett, B. Ramsey, and J. L. Burns. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. Chest.2003 May;123(5):1495-502.
29. Duan K, Dammel C, Stein J, Rabin H. Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* gene expression by host microflora through interspecies communication. Mol Microbiol. 2003 Dec;50(5):1477-91.
30. Harris A, Torres-Viera C, Venktaraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and Clinical Outcomes of Patients with Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 1999 May;28(5):1128-33.
31. Geller De. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. Respir Care. 2009 May;54(5):658-70.