EDITORIAL / *EDITORIAL*

As superbactérias do século XXI – o regresso ao passado?



/ Prof. Doutor Francisco Antunes

Prof. Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa

Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte

A quimioterapia antimicrobiana remonta ao século XVII, com a era dos alcalóides (cinchona, ipecacuanha, quinina e emetina), seguindo-se, no século XX, a era dos compostos sintéticos (salvarsan, germanina e prontosil) e a era dos antibióticos, com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1928, tendo o químico Florey demonstrado, em 1940, o seu efeito quimioterapêutico. Rapidamente, nos anos 40 do século passado, dado que a penicilina não se revelava eficaz para tratar infecções por *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae* e enterobacteriáceas (*Salmonella, Shigella* e *Escherichia coli*) e, a partir de 1945, os estafilococos começaram a apresentar resistência àquele antibiótico, teve início a corrida entre a descoberta de novos antibióticos (estreptomicina, cloranfenicol e tetraciclina) e nas décadas subsequentes (50 e 60) da eritromicina, vancomicina, meticilina, ampicilina e cefalosporina e as bactérias que se tornam resistentes aos novos compostos antibacterianos. Os antibióticos são a maior conquista da ciência médica contemporânea, sem os quais não seriam possíveis alguns procedimentos cirúrgicos, os transplantes e a quimioterapia oncológica. No entanto, as características evolutivas e adaptativas de algumas das bactérias põem sérios desafios à eficácia dos antibióticos disponíveis para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes, como se fosse um regresso à era pré-antibiótica, precisamente 70 anos após a primeira doente com sépsis estreptocócica ter sido tratada, com sucesso, com penicilina. De entre as bactérias Gram-positivo *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente e *Enterococcus faecium* são as consideradas mais problemáticas quanto a opções terapêuticas disponíveis.

S. aureus, em 1946, já apresentava resistência à penicilina, seguindo-se a meticilina e, mais recentemente, os glicopeptídeos e a vancomicina. Estas estirpes de *S. aureus* resistentes à vancomicina são, também, resistentes a quase todas as classes de antibióticos, incluindo a clindamicina, os aminoglicosídeos, a rifampicina e as fluoroquinolonas.

Para além das infecções nosocomiais causadas por *S. aureus* multirresistente, recentemente foram identificadas infecções graves (fasceite necrosante e pneumonia), adquiridas na comunidade, por este mesmo agente, também resistente à meticilina, apresentando alguma das estirpes padrão de multirresistência.

Se bem que com menor virulência do que *S. aureus* meticilina-resistente, alguns isolados de enterococos (3.ª causa mais comum de endocardite infecciosa) não respondem à terapêutica de combinação de penicilina com um aminoglicosídeo. Mais preocupante é a resistência, em meio hospitalar, de *E. faecium* à vancomicina e à ampicilina e, mesmo, aos novos antibióticos disponíveis. Dos novos agentes disponíveis (linezolida, tigeciclina e daptomicina), nenhum demonstrou maior eficácia do que a vancomicina para *S. aureus* meticilina-resistente. Para estes novos antibióticos, as resistências que começam a emergir, a toxicidade e os níveis séricos inadequados limitam a sua utilização quer nas infecções graves por *S. aureus*, quer nas causadas por *E. faecium*.

Quanto às infecções nosocomiais por bactérias Gram-negativo multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp

e *Escherichia coli*) a situação é, ainda, mais grave, dado que não se dispõe de novos antibióticos, nem mesmo de antibióticos em fase clínica adiantada de investigação. Na comunidade, mais recentemente, foram identificadas infecções urinárias, por estirpes de *E. coli* resistente ao cotrimoxazol e às fluoroquinolonas, que produzem β-lactamases de espectro expandido, com capacidade de destruírem todas as cefalosporinas. Os carbapenemes têm-se revelado eficazes no tratamento de infecções nosocomiais por bactérias Gram-negativo, no entanto algumas estirpes têm desenvolvido resistência a esta classe de antibióticos, por diversos mecanismos (produção de carbapenemases, modificação da permeabilidade da parede bacteriana e bombas de efluxo), que, por sua vez, interferem com a acção de quase todas as outras classes de antibióticos. Dado que os genes responsáveis pela produção destas β-lactamases (carbapenemases) são transferíveis, o risco de disseminação da multirresistência a todas as bactérias Gram-negativo é eminente.

A única alternativa válida para tratamento das infecções por bactérias Gram-negativo é o recurso às polimixinas, isoladamente ou em combinação com a rifampicina. No entanto, a toxicidade, principalmente renal, é limitativa da sua utilização e, por outro lado, estão já descritos alguns casos de resistência.

Assim, face a estas superbactérias, para as quais não se dispõe de novos antibióticos, há como que um retorno à era pré-antibiótica, reforçando assim, a necessidade de maior empenho nas medidas de isolamento, de assepsia e de lavagem das mãos, por forma a reduzir o risco das infecções nosocomiais, na luta contra esta ameaça global de consequências imprevisíveis.