

O TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS.

LUIZ EDUARDO M. BERMUDEZ¹.

UCLA School of Medicine — Los Angeles, California, U.S.A.

RESUMO

Alguns aspectos relacionados ao controle epidemiológico e terapêutica em pacientes imunossuprimidos com infecções por bacilos gram-negativos são discutidos no presente artigo. Novos antibióticos, mais potentes, têm sido desenvolvidos, principalmente da classe dos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, porém o problema de resistência bacteriana persiste. Atualmente, maior atenção tem sido dada à produção de anticorpos monoclonais e de imunoglobulinas hiperimunes, na tentativa de melhorar as condições de defesa do hospedeiro.

UNITERMO: Infecção em pacientes imunossuprimidos, infecção hospitalar, infecções Gram-negativas.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos estão entre as drogas mais freqüentemente prescritas em todo o mundo. Nos hospitais dos EUA correspondem a 20-30% de todas as drogas administradas, e aproximadamente 40% no Brasil. Esse uso, muitas vezes demasiado, tem levado à freqüente aquisição de resistência antimicrobiana pelas bactérias hospitalares. Mais ainda, em países onde a venda de antibióticos nas farmácias não é submetida a qualquer controle, os dados parecem indicar uma crescente resistência aos antimicrobianos mais usados, em bactérias isoladas em infecções comunitárias*. É sabido que uma das fontes de infecções hospitalares é o carreamento de bactérias resistentes, adquiridas fora do hospital, para dentro do hospital.

O problema de resistência aos antimicrobianos torna-se ainda mais grave quando se consideram infecções em pacientes imunossuprimidos, indubitavelmente, *Pseudomonas aeruginosa*

e Enterobactérias representam os microorganismos mais comumente encontrados em infecções nos pacientes imunossuprimidos^{1, 2}. Infecções devidas à *Pseudomonas aeruginosa* complicando neoplasias hematológicas parecem relacionar-se com a agressividade da quimioterapia empregada. O risco de infecção parece ser maior nos pacientes em resgate após recaída do que naqueles em fase de primeira indução. Mais ainda, pneumonia e septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* são as infecções bacterianas mais freqüentes em pacientes recebendo transplante de medula óssea para leucemia em recaída³.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Nos últimos 4 anos acompanhamos aproximadamente 4 mil pacientes que desenvolveram infecção hospitalar. Os germes mais comumente isolados foram *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* e *S. aureus*. À exceção da *P. aeruginosa* que aumentou em freqüência nos últimos dois anos, sendo superada somente pela *E. coli*, pode-se dizer que há uma estabilidade em relação aos outros patógenos.

Klebsiella sp. e *Pseudomonas* são as bactérias mais comumente isoladas de infecções pulmona-

* Bermudez, LE, Pereira Dias, LM: Estudo comparativo da resistência antimicrobiana de Enterobactérias isoladas na urina de pacientes internados e de pacientes em tratamento ambulatorial. Em fase de preparação.

res nos pacientes imunossuprimidos. *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Klebsiella* vêm sendo responsáveis por taxas crescentes de infecção urinária nestes pacientes. As *Serratias* aparecem em infecções urinárias usualmente em microepidemias, devido à contaminação por objetos hospitalares.

Sem dúvida alguma, alguns progressos têm sido obtidos através do uso de medidas que visam minimizar as fontes ambientais de bactérias, principalmente *P. aeruginosa*, em especial no equipamento contaminado das U.T.I. Contudo, alguns fatores fazem com que essas infecções mostrem-se difíceis de serem controladas. Nas U.T.I., o aparecimento de infecção implica em situação crítica para o grupo da CCIH*. Comumente o controle da infecção nestas unidades torna-se mais difícil devido à própria natureza do tratamento e cuidados de enfermagem, e à maior chance de colonização pelas bactérias do corpo assistente. A persistência de um organismo no ambiente hospitalar está relacionada a sua resistência natural a muitos antibióticos e antisépticos⁴; deste modo pode sobreviver e colonizar hospedeiros com defesa imunológica alterada. Portanto, parece ser errônea a idéia de que o organismo resistente deva ser erradicado do hospital. Durante esses anos pudemos observar que tal medida não é possível, e que esta levou à seleção de microorganismos extremamente adaptados ao ambiente hospitalar. O que se faz realmente necessário é melhorar a defesa do hospedeiro.

Os epidemiologistas hospitalares devem estar plenamente conscientes de que esses organismos têm uma grande capacidade de desenvolver resistência aos antibióticos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos. Quando tratamos nossos pacientes com um ou mais desses novos antibióticos, provavelmente estaremos criando um hospital repleto de microorganismos resistentes^{5, 6, 7}. Bactérias como *Serratia*, *Enterobacter* e *Pseudomonas* podem ser induzidas a produzir B-lactamases em grande quantidade na presença de indutores enzimáticos, caso específico das novas cefalosporinas, mais estáveis à ação de algumas B-lactamases.

Diferente de muitos bacilos gram-negativos, *P. aeruginosa* continua a possuir predileção por populações específicas de pacientes; particularmente imunossuprimidos ou granulocitopênicos, aqueles com fibrose cística, grandes queimados e grandes feridos. Algumas características biológicas contribuem para a epidemiologia hospitalar da *P. aeruginosa*. Entre elas estão a produção de uma camada de exopolissacarídeo, a qual prote-

ge a bactéria como uma capa, além de possuir atividade antifagocítica; a capacidade de utilizar variadas fontes de carbono para o crescimento e sobreviver em soluções salinas concentradas.

Em vários hospitais de câncer, a *P. aeruginosa* parece tomar importância fundamental como principal agente etiológico nas pneumonias e bacteremias^{8, 9}, especialmente em pacientes com leucemia não-linfóide aguda e pacientes com linfoma não-Hodgkin. A maior incidência desse patógeno nesses pacientes pode ser atribuída à quimioterapia mais agressiva, que é normalmente empregada.

Diversas fontes de infecção hospitalar em pacientes imunossuprimidos têm sido descritas, e compreendem desde uma pia contaminada com *P. aeruginosa* até um marca-passo endovenoso contaminado com *Serratia* (Tabela I).

TABELA 1 — Principais reservatórios de bactérias causadoras de Infecções Hospitalares

Desinfetantes (Clorexedine)
Medicamentos (Colírios, pomadas, pastas)
Soluções estéreis (Líquido para diálise)
Aparato para terapia respiratória (nebulizadores, umidificadores)
Alimentos (principalmente vegetais)
Escovas cirúrgicas
Cosméticos
Pasta para eletrodo de eletrocardiograma
Pias
Sabão
Torneiras
Água utilizada em colchões d'água
Endoscópios
Coletor urinário
Polvidine
Marcapasso endovenoso

TRATAMENTO E RESISTÊNCIA AOS ANTI-BIÓTICOS

Novos antibióticos beta-lactâmicos têm sido testados com sucesso contra *P. aeruginosa* e *Enterobactérias*.

E. coli tem-se mostrado mais resistente a antibióticos beta-lactâmicos nas últimas duas décadas. Nossa experiência em um hospital de câncer, mostra que em serviços de cirurgia abdominal e ginecológica, a resistência da *E. coli* a beta-lactâmicos de primeira geração e a gentamicina tem se tornado um problema preocupante. Atualmente, 90% das *E. coli* são resistentes à amplicilina quando isoladas no hospital, e aproximadamente 35-40% o são quando isoladas de infecções comunitárias. Resistência à cefalotina e ce-

* Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

fazolina é muito menos freqüente, mas pode chegar a 40% em alguns hospitais. Esta resistência é predominantemente devida à produção de beta-lactamases TEM-1 e TEM-2. Estudo recente, realizado por Roy et al.¹⁰ de 94 *E. coli* resistentes à ampicilina, mostrou que 86 (91%) continham TEM-1. Algumas *E. coli* possuem beta-lactamases que podem funcionar como cefalosporinas. Esses organismos são resistentes à ampicilina e cefalotina, mas susceptíveis à carbenicilina e à cefalosporina estáveis à ação de beta-lactamases, como cefoxitin e cefuroxime, além de aminothiazolyl iminomethoxy — cefalosporinas, tais como ceftizixime, cefotaxime e moxalactan. *E. coli* que possuem TEM-1 e TEM-2 podem inativar cefamandole e cefoperazone.

Klebsiella-Serratia-Enterobacter representam um grupo de bactérias sensíveis às cefalosporinas de terceira geração. Porém, algumas cepas, tanto de *Serratia* como de *Enterobacter*, têm-se tornado resistentes a essas drogas logo após a introdução da droga em um hospital. Portanto, as novas cefalosporinas provavelmente nunca deverão ser usadas como droga única no tratamento de infecções em pacientes imunossuprimidos. Mais ainda, o seu uso associado a outra penicilina, assim como uma penicilina anti-pseudomonas, pode acarretar competição entre as drogas, ou ainda, na indução da produção de beta-lactamase pela bactéria, o que tornaria a associação antagônica, ou, na melhor das hipóteses, inefetiva. Como a indução da produção de beta-lactamases pode aumentar a produção enzimática inicial, pela bactéria, várias centenas de vezes, muitos antibióticos deveriam causar sua própria destruição. A resistência do *Enterobacter* às cefalosporinas parece representar um fenômeno complexo, constituído da combinação de beta-lactamase induzível e constitucional, alterações nos canais de porinas na parede celular e ligação do antibiótico a beta-lactamases localizadas na membrana. Na verdade, o beta-lactâmico não chega à proteína ligadora de penicilina⁵. Seeborg et al.¹¹ foram capazes de transferir resistência à cefalosporina entre cepas de *Enterobacter* e *E. coli* pela técnica de recombinação do DNA. Nós, utilizando a técnica de cultura mista, conseguimos realizar a transferência de resistência entre cepas de *Serratia* e algumas cepas de *E. coli*, porém não obtivemos sucesso nas tentativas de transferência da resistência a aminoglicosídeos e beta-lactâmicos para cepas hospitalares de *Klebsiella* e *Enterobacter*.

Em nossa observação pessoal em pacientes imunossuprimidos, alguns fatores parecem influir de forma significativa na evolução do paciente. Tanto a idade, a doença de base, assim

como o estado nutricional são fatores fundamentais na recuperação do paciente imunossuprimido com infecção. O local da infecção também tem influência na freqüência de cura; infecções de pele, mesmo as mais extensas, são sempre as de melhor prognóstico. Porém, é preciso ficar atento para o fato de que os antibióticos administrados por via oral assim como aqueles que possuam a Concentração Inibitória Mínima muito próxima da concentração plasmática, devem ser evitados já que o nível tecidual obtido não deverá ser suficiente para uma ação bactericida. Outro fator que parece ter influência na evolução do paciente é o nível de hemoglobina. Os pacientes com níveis de hemoglobina dentro dos padrões de normalidade mostram uma recuperação significativamente melhor. Talvez a explicação para isto seja a melhor oxigenação tecidual, possibilitando maior ação metabólica local.

O tratamento de bacteremias bem como infecções pulmonares parece ocupar um lugar à parte nesses pacientes. Nas infecções pulmonares, a presença de necrose tecidual associada à baixa penetração de antibióticos efetivos como aminoglicosídeos, tem contribuído para as dificuldades no tratamento. Apesar da susceptibilidade *in vitro*, as pneumonias causadas por *P. aeruginosa* são extremamente resistentes aos aminoglicosídeos. Fatores que determinam essas falhas provavelmente incluem a incapacidade de encontrar concentrações apropriadas na secreção brônquica e a inativação dos aminoglicosídeos por fragmentos do DNA. Em modelos animais, o nível de aminoglicosídeos encontrado na secreção brônquica após uma injeção endovenosa, corresponde aproximadamente a 30% da concentração sérica. Isto significa que o nível obtido é insuficiente para matar 47% das *P. aeruginosa* que possuem Concentração Inibitória Mínima maior do que 5µg/ml para gentamicina e tobramicina. O uso do aminoglicosídeo associado a uma penicilina anti-pseudomonas e principalmente beta-lactâmicos ativos contra *Pseudomonas*, como ceftazidime e cefsulodin deverão melhorar o prognóstico desses doentes.

Particularmente em casos graves de pneumonias necrotizantes por *P. aeruginosa*, nós utilizamos a associação de uma penicilina anti-pseudomonas, mais comumente carbenicilina (500 mg/kg) e amicacina numa dosagem de 20-25mg/kg divididos a cada 6 horas. Este esquema possibilitou a maior freqüência de cura nesses pacientes (63% contra 38%) nos últimos meses. Em pacientes jovens, o uso de doses tóxicas de amicacina não levou a maior incidência de ne-

fropatia. Para evitar a ototoxicidade da droga, o esquema nessa dosagem era mantido por um período máximo de 7 dias. Estudos recentes^{1 2} têm mostrado que níveis plasmáticos entre 15 e 20mg/ml de amicacina e de 7-8mg/ml de gentamicina e tobramicina são necessários para se obter níveis bactericidas nas secreções pulmonares.

A magnitude do problema das infecções pulmonares nos pacientes imunossuprimidos é imensa. Por exemplo, nos pacientes com linfoma recebendo quimioterapia, o pulmão é o local mais comum de infecções graves, e os óbitos por infecção são mais freqüentemente associados a pneumonias. Os pacientes com leucemia em recaída sofrem em média um episódio de pneumonia a cada 60 dias^{1 3}. Linfomas, transplantes de órgãos e terapia com altas doses de esteróides são fatores de risco para infecções por vírus do grupo Herpes, Listeriose, Nocardiose, Criptococose e Pneumocystose.

No contexto do tratamento, deve-se estar alerta para a potencialização da toxicidade pulmonar através da interação de certas drogas. Em particular, altas concentrações de oxigênio inspirado podem precipitar inflamação intersticial em pacientes fazendo uso de bleomicina, e anfotericina B parece interagir com transfusão de leucócitos causando leucoaglutinação.

Existem três mecanismos envolvendo a resistência aos aminoglicosídeos: (1) alteração da proteína P₁O (S₁₂) na subunidade 30S do ribossoma, (2) diminuição no transporte ativo na membrana e (3) presença de enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos. Diversos trabalhos mostram que a resistência da *P. aeruginosa* deve-se aos dois últimos mecanismos. Pelo menos 17 enzimas modificadoras de aminoglicosídeos foram descritas e 14 destas têm sido encontradas em várias cepas de *P. aeruginosa*. É necessário estar atento para o fato de que a falha na terapia em infecções devido a *P. aeruginosa* é ainda um problema freqüente, especialmente em pacientes leucopênicos, e um dos principais fatores envolvidos pode ser a quantidade de bactérias. Mais ainda, *Pseudomonas* que crescem lentamente e são resistentes aos aminoglicosídeos são eventualmente isoladas de pacientes com bacteremias resistentes a aminoglicosídeos.

Em termos gerais, o tratamento desses pacientes deve sempre ser feito usando-se duas drogas sinérgicas e, se possível, bactericidas contra a bactéria causadora da infecção.

O USO DA IMUNOTERAPIA

E. coli, *Klebsiella pneumoniae* e principalmente *P. aeruginosa* representam os mais importan-

tes patógenos para o hospedeiro comprometido. Antibióticos têm sido utilizados somente com sucesso parcial no controle da morbidade e mortalidade dessas infecções. O uso de granulócitos como uma forma de melhorar a defesa do hospedeiro tem sido decepcionante. Ao contrário dos experimentos em animais, o uso em seres humanos não tem levado a melhores resultados, possivelmente pela grande dificuldade técnica em obter granulócitos viáveis em quantidade suficiente, além do risco de transmissão de infecções virais.

A possibilidade de fornecer anticorpos contra os patógenos agressivos parece ser promissora. Anticorpos opsonizantes, ou anticorpos que promovam a fagocitose e a morte das bactérias pelos PMN do hospedeiro infectado, nitidamente têm atividade protetora contra *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Klebsiella*. Desses anticorpos, os mais bem caracterizados são aqueles que agem diretamente contra o antígeno O; isto é, o antígeno mais externo do lipopolissacarídeo (LPS). Porém, somente a *E. coli* tem 65 serotipos conhecidos e cada um possui um antígeno O lateral diferente. Anticorpos contra o "core" e contra a camada proteica, principalmente no último caso, contra a proteína TraTp da *E. coli*, têm-se mostrado efetivos na proteção de camundongos infectados com bacilos gram-negativos.

Estudos clínicos sobre a administração passiva de anticorpos continuam a atrair atenção. Imunoglobulinas hiperimunes para uso endovenoso que contêm anticorpos para *Pseudomonas* (LPS tipo-específico), exotoxina A, e "core" de *E. coli* J5 e *S. minnesota* Re 595 logo serão licenciadas para uso nos E.U.A.

A procura de anticorpos monoclonais contra estruturas específicas de *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Klebsiella sp.*, que forneçam proteção cruzada dentro de cada espécie, tem sido realizada por diversos laboratórios. Nossos estudos atuais têm mostrado que anticorpos contra LPS de *P. aeruginosa* Fisher I e III são capazes de aumentar a capacidade de fagocitose do PMN contra essa bactéria. Mais ainda, os anticorpos obtidos na maioria dos laboratórios, que oferecem maior proteção em animais, são da classe IgM, o que diminui muito seu uso clínico. Além disso, nós ainda lutamos contra o fator dilucional quando esses anticorpos são injetados no indivíduo.

A produção de vacinas contra *P. aeruginosa*, que seria a forma de imunidade ativa, mostrou bons resultados quando testada em grandes queimados e pacientes com câncer. Infelizmente, a incidência inaceitável de efeitos colaterais, a incapacidade de produção de anticorpos pela maioria dos indivíduos imunocomprometidos

em quantidade suficiente, e o fato de que os doentes graves não podem esperar 10 dias para que seja efetivo o nível de anticorpos circulantes, sendo necessário o uso profilático, têm colocado as pesquisas de vacinas com este propósito, em segundo plano.

Estudos mais recentes realizados pelo grupo de Braude¹⁴, infundindo anticorpos anti-"core" de *E. coli* J5 (mutante Rc) têm mostrado resultados animadores.

Estudos clínicos bem controlados e pesquisas laboratoriais mais profundas ainda são necessários antes de serem obtidos resultados clínicos satisfatórios.

SUMMARY

Some aspects of the epidemiologic control and treatment of gram-negative rods infections in immunosuppressed patients are discussed. Potent new antimicrobial chemotherapy has been developed, with agents of the B-lactam and aminoglycoside class. In spite of these developments, the likelihood of drug resistance seems great. Presently, much attention has been paid to host defenses. Replacement or supplementation of circulating fagocytic cells has encountered major technical problems and complications. Development of monoclonal antibodies and intravenous immunoglobulin must be tested as a new benefit for the patient.

UNITERMS: *Infection in immunosuppressed patients, hospitalar infection, Gram negative infections.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Armstrong D.; Young L. S.; Meyer R. D.; Blevins A. H.: Infectious complications of neoplastic diseases. *Med. Clin. North. Am.*, 55: 729, 1971.
2. Bermudez L. E.; Velasco E.: Comparação da eficácia de seis regimes de antibióticos em pacientes granulocitopênicos com febre. Submetido à publicação, 1984.
3. Lau W. K.; Young L. S.; Black R. E.; Wiston, D. J.; et al.: Comparative efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamicin/carbenicillin in leukopenic patients. *Am. J. Med.*, 62: 959, 1977.
4. Angus, B. L.; Caey, A. M.; Caron, D. A.; et al.: Outer membrane permeability in *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of a wild type with an antibiotic-susceptible mutant. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 21: 299, 1982.
5. Sanders, C. C.: Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: a concern. *J. Infect. Dis.*, 147: 585, 1983.
6. Sanders, C. C.; Sanders, W. E.: Emergence of resistance during therapy with the newer beta-lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.*, 5: 639, 1983.
7. Bermudez, L. E.; Pereira Dias, L. M.; Braz Neto, E.; Vidal, E.: Evidência in vitro da produção de Beta-lactamase por bactérias isoladas em um Hospital de Câncer. Submetido à publicação, 1984.
8. Singer, C.; Kaplan, M. H.; Armstrong, D.: Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. A study of 364 cases. *Am. J. Med.*, 62: 731, 1977.
9. Bermudez, L. E.: Infecções hospitalares em pacientes com câncer. In: *Infecções Hospitalares*, Uriel Zanon (ed); In press.
10. Roy, C.; Foz, A.; Segura, C.; et al.: Plasmid mediated beta-lactamases identified in a group of 204 ampicillin-resistant Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.*, 12: 507, 1983.
11. Seeberg, A. H.; Tolxdorff, R. M.; Wiedemann, B.: Chromosomal B-lactamases of *Enterobacter cloacae* are responsible by resistance to third generation cephalosporins. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 23: 918, 1983.
12. Pennington, J.; Ehrie, M.; Hickey, W.: Host defense mechanisms against pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Reviews Infect Dis.*, 653: 5657, 1984.
13. Sickers, E. A.; Young, V. M.; Greene, W. H.: Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med.*, 79: 528, 1973.
14. Zregler, E.; Mc Cutchan, A.; Fierer, J.; et al.: Treatment of gram-negative bacteria and shock with human antiserum to a mutant *E. coli*. *N Engl. J. Med.*, 307: 1225, 1982.