

Resistência aos Antibióticos

– Uma ameaça crescente a nível europeu

FRANCISCO FREITAS, JOSÉ MACHADO

Centro Hospitalar Tondela-Viseu E.P.E.

Durante a última década tem-se verificado um aumento das taxas de resistência antimicrobiana aos principais agentes patogénicos, e o último relatório do sistema de vigilância europeu (EARS-NET) espelha bem essa realidade (2011), sobretudo em bactérias de gram negativo (*K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa*). Aparentemente, tem-se verificado uma estabilização ou mesmo um decréscimo em bactérias de gram positivo ⁽¹⁾.

Infeções complicadas por isolados multirresistentes (MDR), extremamente resistentes (XDR) e completamente resistentes (PDR - Pandrug-resistant) são cada vez mais frequentes, e por isso difíceis de tratar ⁽²⁾. Muitas destas infeções são associadas aos cuidados de saúde (IACS), e em Portugal o inquérito de prevalência de infeção 2010 estima uma prevalência de infeção nosocomial de 12% ⁽³⁾. As IACS resultam frequentemente em estadia hospitalar prolongada com inerente aumento dos custos, morbidade e mortalidade, estando fortemente associadas com fatores de risco externo como a presença de dispositivos invasivos. Os agentes com maior significado epidemiológico incluem *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina, *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBLs, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas* spp ⁽⁴⁾.

Na comunidade, tem-se verificado uma elevada prevalência de infeções (IC) em doentes provenientes de lares de idosos e Unidades de Cuidados Continuados Integrados, com 56,6% e 31,8% de doentes infetados. Os doentes com IC constituem importantes fontes de transmissão cruzada de infeções nas instituições de saúde ⁽³⁾.

O consumo exagerado e inapropriado de antibióticos tanto na medicina humana como animal tem sido reconhecido como uma das origens do problema,

constituindo um importante fator de pressão seletiva conducente à emergência e disseminação de bactérias resistentes e/ou genes de resistência aos antibióticos ⁽⁵⁾. Estratégias de uso prudente dos antibióticos têm-se mostrado eficazes na redução da resistência, por exemplo em Inglaterra a diminuição do uso de fluoroquinolonas e/ou cefalosporinas levou à diminuição da taxa de infeções sanguíneas por MRSA ⁽⁶⁾. Refira-se que, regra geral se observam no Norte da Europa taxas de resistência aos antibióticos significativamente mais baixas quando comparadas com os países do Sul da Europa, o que pode refletir diferentes de controlo de infeção e de uso de antimicrobianos ⁽¹⁾.

Contudo, outros fatores também são importantes, como a grande capacidade de disseminação de alguns plasmídeos e clones bacterianos resistentes possuindo características adaptativas particulares (ex: *Escherichia coli* ST131), associados a verdadeiras epidemias internacionais ^(7,8), assim como a capacidade de diferentes unidades ou sistemas de captura genética (plasmídeos, transposões e integrões) adquirirem e expressarem novos genes de resistência ⁽⁹⁾.

O impacto clínico da resistência antimicrobiana requer o estudo dos mecanismos implicados de modo a contribuir para uma adequação rápida e dirigida do tratamento assim como para o seguimento e controlo epidemiológico. O laboratório de microbiologia representa portanto um papel de vital importância.

O antibiograma (ATB) é por isso a prova mais importante e à qual se deve dar mais atenção. Presentemente, muitos laboratórios europeus estão a aderir aos novos critérios de interpretação do ATB (breakpoints) da EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para previsão da eficácia terapêutica, relegando os anteriores critérios da CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute – USA) e ou-

tros presentes a nível nacional, esperando-se que estejam implementados a curto prazo em todos os países da União Europeia ⁽¹⁰⁾. Em termos gerais a EUCAST recomenda CMI's definindo resistência inferiores à CLSI, incluindo a anulação da categoria intermédia em algumas combinações antibiótico-espécie, o que poderá levar à ocorrência de um maior número de erros na categorização dos isolados.

Esta harmonização dos critérios de interpretação dos resultados de ATB e da standardização de metodologias permitirá contudo, uma correta comparação das taxas de resistência, uma melhor comparação dos resultados de controlo de qualidade externo, a monitorização do desenvolvimento de resistência em sistemas de vigilância internacionais e a investigação dos efeitos das estratégias de intervenção.

Outras formas de deteção da resistência poderão ser também importantes em determinados contextos, como

a utilização de meios cromogénicos para pesquisa de colonização por agentes com maior significado epidemiológico ou ainda a deteção por via molecular de genes específicos. Atualmente, são já amplamente utilizadas diversas técnicas de biologia molecular aplicadas à Microbiologia, onde se destacam as técnicas baseadas na polymerase chain reaction, blotting, DNA microarrays, análise de fragmentos e sequenciação. O diagnóstico molecular é particularmente apropriado no estudo de agentes infecciosos cuja deteção, identificação ou determinação de suscetibilidade seja difícil de efetuar em tempo útil pelos métodos convencionais ⁽¹¹⁾.

A resistência aos antibióticos é um problema complexo que requer uma estratégia multifacetada, que passa também pela qualidade do desempenho do laboratório de microbiologia em todas as suas ações de diagnóstico, *screening*, monitorização, investigação e reporte.

REFERÊNCIAS

1. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011*. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012.
2. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al*. Multi-drug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**(3):268-81.
3. Pina E, Silva G, Ferreira E. Inquérito de Prevalência de Infecção 2010. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção Associada aos Cuidados de Saúde. Lisboa: DGS; 2011.
4. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev* 2011; **24**(1):141-73.
5. Goossens H, Ferech, M, Stichele RV, *et al*. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study for the ESAC Project Group. *Lancet* 2005; **365**:579-87.
6. Liebowitz LD. MRSA burden and interventions. *Int J Antimicrob Agents* 2009; **34**(Suppl3):S11-3.
7. Cantón R, Novais A, Valverde A, *et al*. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; **14**(S1):144-53.
8. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Ver* 2011; **35**(5):736-55.
9. Cantón R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis* 2003; **16**(4):315-25.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST breakpoint table version 2.0. Available at: <http://www.eucast.org>. (last accessed 18 November 2012).
11. Sridhar Rao P. N. *Molecular techniques in clinical microbiology*. Dept. Of Microbiology JJM Medical College Davangere (disponível em www.microrao.com)