

# *Resistência do Streptococcus pyogenes do Grupo A aos Antimicrobianos: Situação no Brasil*

*Rosângela Stadnick Lauth de Almeida Torres*

Na era pré-antibiótica as doenças estreptocócicas eram temidas, frequentes e de alta letalidade. No ano de 1908 foram descritas taxas de 177 casos de escarlatina/100.000 habitantes, com desfecho fatal em 12% dos casos. Taxas altas de "surto" eram encontradas tanto nas salas de aula como no interior das famílias.

A introdução da penicilina na terapêutica antimicrobiana foi um evento notável, modificou completamente o perfil epidemiológico das doenças infecciosas, com redução importante do número de casos como também, das taxas de mortalidade. A terapêutica antimicrobiana utilizada para o tratamento das infecções bacterianas foi vista com grande entusiasmo, mas infelizmente, já na primeira década de seu uso, várias linhagens de microorganismos apresentaram resistência a esse fármaco, estimulando a indústria farmacêutica na pesquisa de novos fármacos cada vez mais potentes e de maior espectro de ação. Hoje, temos notícia de microorganismos que não respondem a nenhum antimicrobiano conhecido.

Contrastando com esse cenário desolador, o *Streptococcus pyogenes* (estrepococo do grupo A) mantém-se de forma inusitada absolutamente susceptível à penicilina. Os inquéritos epidemiológicos realizados na última década no Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, no Distrito Federal e em diversas outras regiões do mundo comprovam a total susceptibilidade dos estreptococos do grupo A (EGA) à penicilina, que se mantém como a primeira escolha terapêutica para o tratamento das infecções causadas por esse microorganismo.

Durante o período de 17 anos, nós verificamos a susceptibilidade dos EGA à diversas classes de antimicrobianos rotineiramente utilizados na prática clínica. Foram analisadas 1112 cepas de EGA, 626 (56%) foram recuperados da secreção de orofaringe de escolares sadios (portadores assintomáticos), 357 (32%) foram recuperados de pacientes com faringite e 129 (12%) foram identificadas em amostras clínicas de pacientes com diferentes tipos de doença estreptocócica. A penicilina manteve constante o valor da Concentração Inibitória Mínima (CIM), que oscilou entre 0,015 – 0,03 µg/mL.

Como pode ser observado na **Tabela 1**, as diferentes formulações da penicilina, doses e via de administração alcançam níveis sanguíneos iguais ou superiores ao CIM apresentado pelas cepas de EGA.

O EGA é considerado um dos principais patógenos humanos, pela alta frequência e diversidade de infecções que causa. O reservatório natural desse microorganismo é o trato respiratório e a pele, onde pode permanecer sem causar doença ou pode desenvolver a faringite/tonsilite ou o impetigo/piodermite, acompanhado ou não da escarlatina. Ainda, pode desencadear doenças de caráter autoimune como a febre reumática (FR) e a glomerulonefrite aguda (GNDA).

**Tabela 1.** Concentração sérica da penicilina (U/mL<sup>3</sup>)

	U/mL <sup>3</sup>
Penicilina G potássica (infusão contínua/24h endovenoso de 20.000.000 U)	27
Penicilina G procaína (injeção IM 600 000 U)	Máxima = 5 Mínima = 0,16
Penicilina G benzatina (injeção IM de 1200 000 U)	Máxima = 0,12 24 horas = 0,03 Após 14 dias = 0,02

A partir dos sítios primários (orofaringe e pele), a bactéria pode ganhar acesso a tecidos estéreis e desenvolver doenças invasivas como: pneumonia, bacteremia, meningite, celulite, fasciíte necrosante (FN) e a síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCTE), doenças graves que colocam em risco de morte os indivíduos acometidos. Os elementos que contribuem para o desenvolvimento e gravidade das infecções invasivas são as interações entre o patógeno e o hospedeiro. Essas interações variam com linhagem do EGA (M-tipo) envolvido, sua virulência, susceptibilidade aos antimicrobianos e características individuais na modulação da resposta imune inflamatória.

A faringite estreptocócica é comum em nosso meio e acomete principalmente crianças em idade escolar (15 a 30% dos casos), população alvo para os mais de 200 diferentes M-tipos de EGA existentes. Os EGA são classificados em M-tipos de acordo com diferenças encontradas nas fimbrias, estruturas encontradas na superfície celular da bactéria compostas pela proteína denominada M. Cada M-tipo induz uma resposta imune protetora específica. A infecção por um determinado M-tipo confere imunidade a este, mas a criança permanece susceptível aos demais. Observa-se então, uma redução do número de casos nos adultos que já sofreram vários desafios com linhagens diferentes, tornando-se imunes a esses. A infecção nos adultos ocorre em torno de 5 a 10% dos casos.

A classe dos macrolídeos (eritromicina, azitromicina) é um grupo de antimicrobianos de importância para o tratamento das infecções estreptocócicas, no caso de alergia ou falha terapêutica à penicilina. Mas, diferente do que ocorre com a penicilina, os EGA desenvolveram resistência aos macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas B (fenótipo MLS<sub>B</sub>) através de uma multiplicidade de mecanismos, entre os quais a modificação ribossomal (aquisição dos genes *ermA*, *ermB*) e o efluxo ativo da droga (*gene mefA*). A susceptibilidade dos EGA aos macrolídeos tem oscilado em diferentes regiões do mundo e está vinculada especialmente ao uso abusivo destes fármacos na terapêutica. Altas taxas de resistência já foram relatadas em diversos países. No Japão foram reportadas taxas altíssimas de 80% de resistência, em Taiwan 63% e na Coreia 20,2%. Taxas elevadas também foram verificadas em muitos países europeus como a Itália, França, Grécia e Espanha com taxas de 56,3%, 22,4%, 24% e 21,3% respectivamente.

Taxas diferentes de resistência aos macrolídeos foram encontradas nas Américas. No Canadá (2003) foi reportada uma taxa de 2,1% que se elevou para 14,4% em anos subsequentes. Nos EUA (2005) foi encontrada a média de 6,8% de resistência à eritromicina em diversos centros médicos analisados. Na Argentina, em 2004, as taxas oscilaram de 0,5 a 14,1% na mesma região geográfica.

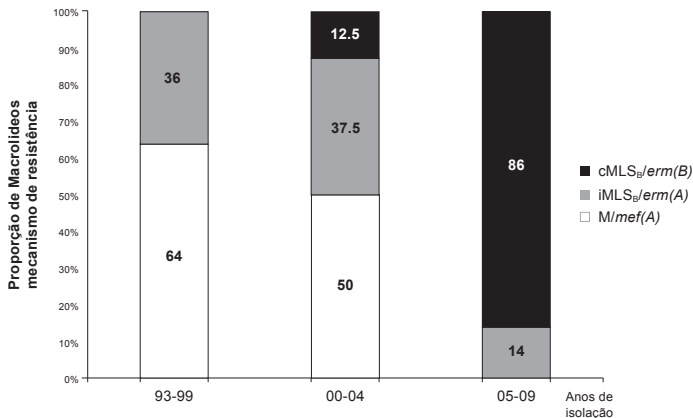
No Brasil, poucos estudos foram realizados. No Rio de Janeiro (2003), 357

isolados de EGA foram analisados e apenas 1,6% demonstraram resistência à eritromicina. No mesmo ano, foram analisadas 145 amostras, em três cidades (São Paulo, Brasília e Florianópolis), pelo estudo (*PROTEKT Surveillance Study*) que reportou 6,2% de resistência. Outro estudo em Brasília (2010) não identificou resistência entre os 130 EGA analisados.

Dos 1112 isolados de EGA analisados em nosso estudo, 739 foram isolados antes do ano 2000 e apresentaram 2,9% de resistência a eritromicina. Após o ano 2000 foram analisadas 373 amostras e a taxa de resistência foi de 4,0%, essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ). A taxa de resistência à eritromicina no Brasil é baixa quando comparada com outros países, mas observamos uma tendência a elevação, principalmente no último ano do estudo (2009) onde foi encontrado 15,6% de resistência a eritromicina entre as 32 amostras analisadas.

Nós observamos o aparecimento em 2004 de um isolado de EGA M-tipo 22 resistente tanto à eritromicina quanto à clindamicina (cMLS<sub>B</sub>/ermB), que ainda não havia sido descrito no Brasil. O mesmo fenótipo de resistência voltou a ser encontrado em anos subsequentes (2005 a 2009), mas outros M-tipos (11, 28, 73, 76) estavam envolvidos (**Figura 1**).

**Figura 1.** Mecanismo de Resistência a Macrolídeos – no Brasil, entre 1993 a 2009



1993–2009: 739 isolados (*mef*(A) [N = 9], *erm*(A) [N = 5]); 00–04: 194 isolados (*mef*(A) [N = 4], *erm*(A) [N = 3] e *erm*(B) [N=1]); 05-09: 179 isolados *erm*(A) [N = 1], *erm*(B) [N=6]).

M-tipos 11 e 28 foram responsáveis por altas taxas de resistência à eritromicina e clindamicina reportadas nos países Europeus como a França (2004), Bélgica (2005), Espanha (2010) e demonstraram grande potencial de disseminação.

De forma interessante, observamos que a maioria, 20 dos 29 EGA resistentes a eritromicina isolados no Paraná foram identificados na secreção orofaríngea de pacientes com faringite, essa associação foi estatisticamente significativa ( $p \leq 0,001$ ). O risco relativo de uma faringite ser causada por um EGA resistente a eritromicina foi de 4,7 (CI 95%: 2,1%–10,1%).

Apesar da total susceptibilidade dos EGA à penicilina, alguns relatos de falha terapêutica já foram reportados. Uma das possíveis explicações é a de que **algu-**

**mas linhagens de EGA possuem a capacidade de internalização em células epiteliais.** A penicilina não penetra em células eucarióticas e desta forma, a internalização proporciona ao microorganismo um nicho de sobrevivência. Cepas que contêm o genes de adesinas e invasinas são responsáveis pela falência na erradicação dos EGA após tratamento com penicilina e contribuem para a manutenção do estado de portador e recorrência da infecção estreptocócica.

Por outro lado, os macrolídeos produzem nível de atividade dentro de células eucarióticas e procarióticas, assim, tornam-se as drogas de escolha para o tratamento e erradicação das infecções por essas linhagens.

Alguns países têm observado uma associação preocupante entre a presença de genes que favorecem a internalização do EGA em células epiteliais e a resistência a macrolídeos. Portanto, **os macrolídeos (eritromicina, azitromicina) devem ser utilizados de forma racional. O uso indiscriminado desses fármacos seleciona linhagens de EGA resistentes que se disseminam facilmente na população.**

Além do crescente aumento da resistência à eritromicina e à clindamicina observado nas últimas décadas em muitos países, também se verificou a emergência de clones altamente virulentos trazendo o retorno das doenças graves estreptocócicas em muitas partes do mundo. Em 2011, o Paraná registrou um aumento do número de casos graves causados pelos EGA (faringite complicada, escarlatina, pneumonia, meningite, FN e SCTE), sendo que alguns casos foram seguidos por óbito.

**O Brasil** passa por uma fase de profundas modificações na utilização de antimicrobianos. A ANVISA lançou em 25/10/2010 a RDC 44 que **proíbe a venda de antimicrobianos sem receita médica.** Esse passo foi muito importante para reduzir o uso indiscriminado de antibióticos pela população. O primeiro passo foi dado, pois se por um lado os microorganismos desenvolvem cada vez mais habilidades de sobreviver e se multiplicar no interior dos tecidos humanos, nós humanos devemos estar prontos para reconhecer seus ataques e realizar o tratamento adequado. **O uso racional dos antimicrobianos pode reduzir o perigo de que cenas observadas no passado, onde não existiam medicamentos eficazes e as infecções estreptocócicas se desenvolviam com gravidade, não se repitam.**

### Leituras recomendadas

1. Antibióticos na Prática Médica. Vicente Amato Neto, et al. 4 ed. Rev. e Ampl., São Paulo, Roca, 1994.
2. Carapetis J R, Steer AC, Mulholland E K & Weber M. Review The global burden of group A streptococcal diseases. Review Literature And Arts Of The Americas. 2005, 5 (Nov), 685-694.
3. Johansson L, Thulin P, Low DE & Norrby-Teglund A. Getting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010, 51 (1), 58-65.
4. Passali, D, Lauriello M, Passali GC, Passali FM, Bellussi L. Group A *Streptococcus* and its antibiotic resistance. Acta Otorhinology Aryngologica Itálica. 2007, v. 27, p. 27-32.
5. Rosa RD, Avolio M, Stano P, Modolo ML, Camporese A. Scomparsa della resistenza di *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi in un'area del nord est e possibile nesso con il razionale utilizzo di molecole long-acting. Le Infezioni in Medicina. 2009, v. 2, p. 82-87.
6. Torres RSLA, Torres RPA, Smeesters PR, Palmeiro JK, Messias-Reason IJ, Dalla-Costa LM. Group A *Streptococcus* antibiotic resistance in southern Brazil: a 17-year surveillance study. Microb Drug Resist. 2011, 17 (2), 313-9.
7. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med. 2011, 17, 364 (7), 648-55.