

Terça-feira, 3 de outubro de 2006.

Prof. Herkenhoff.

Infecções bacterianas.

<b>Organismo</b>	<b>Doença/infecção</b>
<b>Cocos gram-positivos</b>	
Streptococcus pyogenes	Tonsilites, febre escarlate, impetigo (infecção na pele), infecções supurativas e febre reumática.
Streptococcus pneumoniae	Pneumonia e sinusites.
Streptococcus mutans	Cárie dentária.
Staphylococcus aureus	Variedade de infecções supurativas e fibrose cística de pulmão.
<b>Bacilos gram-positivos</b>	
Bacillus anthracis	Anthrax.
Bacillus tetani	Tétano.
Clostridium welchii	Gangrena gasosa.
Clostridium botulinum	Botulismo.
Clostridium difficile	Diarréia hospitalar.
Listeria monocytogenes	Listeriose.
<b>Cocos gram-negativos</b>	
Neisseria meningitidis	Meningite.
Neisseria gonorrhoeae	Gonorréia.
<b>Bacilos gram-negativos</b>	
Salmonella typhi	Febre Tifóide.
Salmonella typhimurium	Intoxicação alimentar.
Shigella dysenteriae	Disenteria bacilar.
Vibrio cholerae	Cólera.
Yersinia pestis	Peste bubônica.
Bordetella pertussis	Coqueluche.
Haemophilus influenzae	Meningite e sinusite.
Brucella species	Brucelose.
Legionella pneumophila	Legionelose (doença dos legionários).
Helicobacter pylori	Câncer gástrico?
Escherichia coli (0157), Serratia, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Acinetobacter, <b>Pseudomonas (muito agressiva)</b> , Burkholderia e Stenotrophomonas spp.	Infecções hospitalares (nasocomiais oportunistas).
<b>Actinomicetos e bactérias relacionadas</b>	
Corynebacterium diphtheriae	Difteria.
Mycobacterium tuberculosis	TB.
Mycobacterium leprae	Lepra.
<b>Espiroquetas</b>	
Treponema pallidum	Sífilis.
Leptospira species	Leptospirose
Borrelia burgdorferi	Doença de Lyme (Lyme disease - tick-borne)
<b>Rickettsias</b>	
Rickettsia species	Tifo.
Coxiella burnetii	Febre Q.
Chlamydia species	Trachoma (infecção oftálmica), psittacosis (psitacose – doença das vias áreas superiores) e doenças sexuais.

### Tópicos introdutórios

- Anos atrás infecções e vômito eram causas muito freqüentes de óbitos. Hoje, mesmo com o advento da AIDS, as infecções bacterianas ainda possuem grande importância.
- O Staphylococcus ganhou destaque porque foi a primeira bactéria da qual se teve conhecimento dos mecanismos de resistência.
- A Neisseria, Haemophilus e Staphylococcus são os principais causadores de meningite.
- Gram-negativos são os principais responsáveis por diarreias.
- A febre tifóide ocorre em tempos de muitas chuvas e enchentes.
- A difteria também é relacionada à insalubridade e desastres climatológicos.
- Shigella é bacilo relativamente comum.
- Apesar de não estar doente e não apresentar sintomas, 50% da população brasileira está infectada pelo Mycobacterium tuberculosis.
- Lepra ou hanseníase apresenta uma evolução longa. O tratamento é demorado.
- A metade das pessoas até 1900 morria de má alimentação (fome) ou, muito associado a isto, de infecções bacterianas. Exatamente por isso a expectativa de vida era muito pequena (35 anos).

### Qual o problema do tratamento das infecções bacterianas?

O fenômeno de resistência que foi demonstrado pelo Staphylococcus não é exclusivo deste tipo de bactéria, ou seja, as bactérias podem desenvolver resistência aos antimicrobianos. Dessa forma, os bons hospitais apresentam um comitê de antibioticoterapia e de infecção hospitalar.

### Mecanismos de resistência à infecção bacteriana

Adquirida através de processos de mutação (muito freqüente), seleção e da passagem genética das alterações.

- a) Transmissão horizontal por um microrganismo doador.
- b) Transdução é através de um vírus bacteriófago.
- c) Transformação é a incorporação de códigos genéticos de resistência livres no meio ambiente. Pode ocorrer no intestino que é um ambiente muito infectado.
- d) Conjugação é a aquisição de resistência através de contato sexual.

A prescrição de um antibiótico pode dar origem a bactérias resistentes.

As mutações são aleatórias e muito freqüentes, ocorrendo em maior proporção nos seres mais inferiores: as bactérias sofrem mutações e as que apresentam combinações mais favoráveis ficam mais resistentes. Em contrapartida, as que possuem combinações menos favoráveis ficam menos resistentes. As bactérias mais resistentes acabam sendo selecionadas e passam as alterações que sofreram para sua prole.

A prescrição de antibióticos é um ato de seleção de bactérias resistentes, especialmente se realizada de modo errado. Ou seja, o profissional de saúde é um elemento ativo no desenvolvimento de resistência a antibióticos.

A antibioticoterapia é um dos raros tratamentos em que é "melhor errar para mais do que para menos" mesmo considerando os efeitos colaterais. Nesse caso, errar para menos é contribuir para a seleção.

### Tipos de tratamento com antibióticos

- a) **Tratamento empírico:** o antibiótico deve cobrir todos os prováveis agentes patogênicos, visto que o agente infectante ainda não está descoberto. Antibiótico de amplo espectro ou associação de amplo espectro geralmente é empregado. Há **Risco de superinfecção**.

A primeira pergunta na antibioticoterapia é qual a gravidade da infecção? Porque na maioria das vezes realiza-se o tratamento empírico. Quanto mais grave a infecção maior deve ser o cuidado porque nesse caso é menor a taxa de erro permissível.

Agentes patogênicos: baseando-se nas características clínicas (febre, tumor, rubor), na localização da infecção (se está na pele, nos pulmões, etc) e na evolução da doença pode-se supor o possível agente patogênico. Isso permite propor o tipo de bactéria responsável pela infecção. A maioria das infecções não é grave e é tratada muito rapidamente com um antibiótico de amplo espectro. O risco desse tratamento é selecionar uma forma resistente: a bactéria estava em competição com vários outros tipos de bactérias e após o uso do antibiótico ela se encontra sozinha ou competindo com muito poucas bactérias (superinfecção). Geralmente essa infecção posterior é muito mais potente.

b) **Tratamento definitivo:** a forma mais simples de descobrir o agente infectante e a sensibilidade é o exame de fluido do material infectado.

- Teste de Gram.

- Cultura de material do local infectado e do sangue nas infecções mais graves. Permite correção se durante o tratamento empírico houver ocorrido prescrição eventual de um antibiótico errado.

- Testes de sensibilidade do agente ao antibiótico: nem sempre a sensibilidade in vitro confere com a in vivo. Trata-se de um teste muito útil porque fornece a vulnerabilidade da bactéria e a concentração antimicrobiana capaz de inibi-la.

É importante especialmente se infecção for grave: meningite, osteomielite, abscesso hepático.

c) **Tratamento profilático:** um único antibiótico não tóxico efetivo pode ser utilizado para prevenção ou erradicação de agente específico.

- Profilaxia em indivíduos com próteses (ex. válvulas cardíacas, stents) e/ou submetidos a procedimentos cirúrgicos ou odontológicos com elevada bacteremia. As cefalosporinas são os antibióticos mais utilizados.

- Transplantados (nesse caso o indivíduo está vulnerável pelo uso de imunossupressores) ou em tratamento quimioterápico de câncer (a droga ataca células em reprodução, mas por ser muito agressiva também prejudica outros sítios).

### **Associação de dois agentes antimicrobianos**

Ocorre em:

1) Prevenção de emergência de resistência bacteriana: o exemplo típico é o do tratamento da Tuberculose. O Mycobacterium demora em se implantar, mas depois torna-se difícil eliminá-lo.

2) Aumentar a atividade antibacteriana (sinergismo).

3) Tratamento de infecção de origem desconhecida: se for grave.

4) Tratamento de infecções polimicrobianas por microrganismos que respondem a antibióticos diferentes. Não é muito comum.

### **Regra de Jawtetz:**

1) Antibióticos bacteriostáticos (ex. tetraciclina, eritromicina e cloranfenicol) frequentemente antagonizam o efeito de um antibiótico bactericida (ex. beta-lactâmicos) porque este precisa da divisão celular da bactéria para agir.

2) O efeito de dois antibióticos bactericidas é geralmente sinérgico (beta-lactâmicos e aminoglicosídeos). A rifampicina é exceção porque ao lado do efeito bactericida apresenta efeito bacteriostático.

A penetração do antibiótico em abscessos é reduzida devido ao baixo suprimento sanguíneo.

Material protético, marca-passos e enxertos vasculares são percebidos como corpos estranhos e o sistema imunitário pode se municiar contra eles. O material também pode ser infectado e rejeitado e por isso deve-se proceder um processo de imunossupressão e de antibioticoterapia.

### **Superinfecção**

É o surgimento de nova infecção durante o tratamento de uma infecção primária. Os microrganismos são geralmente mais resistentes. Ocorre devido à remoção da influência inibitória da flora normal. Quanto maior o espectro de ação do antibiótico maior o risco de superinfecção.

## **AGENTES ANTIMICROBIANOS**

Em 1877 Pasteur e Joubert reconheceram o potencial terapêutico de produtos microbianos. A era moderna da terapia antimicrobiana data de 1936 com introdução da sulfanilamida na prática clínica. No sentido estrito os antibióticos são substâncias produzidas por diversas espécies de microorganismos. O uso comum estendeu o termo antibiótico para agentes antimicrobianos de origem sintética como as sulfonamidas e as quinolonas.

### **Classificação dos agentes antimicrobianos**

#### **1) Agentes que inibem a síntese da parede celular bacteriana:**

✓ Penicilinas: continuam sendo os antibióticos mais importantes. Utilizadas em 70-80% dos tratamentos. O maior problema das penicilinas, que são drogas altamente seguras, é a reação alérgica, principalmente a anafilaxia. E essas alergias constituem o maior efeito adverso do uso concomitante de penicilinas e ciclosporinas.

✓ Cefalosporinas: à medida que foram sendo descobertas/sintetizadas foram divididas em gerações (primeira geração: da década de 60; segunda geração: da década 70; terceira geração: da década de 80; quarta geração: da década de 90).

✓ Vancomicina: especialmente reservado para os Staphylococcus resistentes a penicilinas.

✓ Cicloserina, bacitracina e agentes antifúngicos da classe dos Azoles (Fluconazole, Clotrimazole).

#### **2) Agentes que agem diretamente na membrana celular do microorganismo afetando a permeabilidade e promovem vazamento das substâncias intracelulares:**

Geralmente bactericidas. Ligam-se aos esteróis da membrana celular.

Detergentes como:

✓ Anfotericina B: a droga esteve fora do mercado, mas retornou com uma preparação lipofílica para o tratamento de infecções fúngicas graves, principalmente no intestino, pulmão, fígado, etc.

✓ Nistatina: muito utilizada em micoses orais.

#### **3) Agentes que afetam a função da subunidade 30S e 50S do ribossomo e causam inibição irreversível da síntese protéica:**

Geralmente bacteriostáticos.

✓ Cloranfenicol: droga muito utilizada, principalmente em otorrino e oftalmologia. É um excelente antibiótico, mas dependendo da dose é hematotóxico. Pode raramente dar uma leucemia. Sabe-se que toda droga hematotóxica fica sobre suspeição dos órgãos de saúde.

✓ Tetraciclina: muito utilizadas, principalmente em DSTs. Elas são nefrotóxicas dependendo da dose e do tempo de uso. Por ser muito baratas são administradas em larga escala e esse uso deve ser feito com cuidado na gravidez ou até os seis anos porque gera displasia dentária.

✓ Eritromicina: bom para infecções por Streptococcus mais simples. Por exemplo, para faringites.

#### **4) Agentes que se ligam à subunidade 30 S e alteram a síntese protéica e eventualmente causam a morte da bactéria.**

✓ Aminoglicosídeos (estreptomina, gentamicina, tobramicina, canamicina, neomicina): foram uma revolução porque são muito efetivos contra bactérias gram-negativas, principalmente contra as cepas mais agressivas. A estreptomina é muito utilizada na Endocardite e na Tuberculose.

#### **5) Agentes que afetam a síntese de ácido nucléico:**

✓ Rifampicina: trata-se de um antibiótico de reserva que inibe a RNA polimerase. Muito utilizada em casos de Toxoplasmose e de formas resistentes de Staphylococcus.

✓ Fluorquinolonas: inibem a enzima Topoisomerase. O ácido nalidíxico é muito utilizado em infecções urinárias.

6) **Agentes antimetabólicos** que incluem o Trimetoprim e Sulfonamidas que inibem e bloqueiam enzimas essenciais do metabolismo do folato. São utilizados em infecções intestinais e renais leves e moderadas, que são muito frequentes. Ex. Bactrim.

**OBS: os tópicos abaixo correspondem ao que estava no arquivo enviado por e-mail pelo professor e que não se encontrava já na aula ministrada em sala.**

### **Mecanismos de Resistência à infecção Bacteriana**

A resistência aos antimicrobianos é adquirida através de processos de mutação, seleção e a passagem genética da condição alterada. A transmissão horizontal por um microorganismo doador é um processo comum. A transdução

é através de um vírus bacteriófago. Transformação é a incorporação de códigos genéticos de resistência livre no meio ambiente. Na conjugação a aquisição de resistência através de contato sexuado

(1) Antimicrobiano não alcança o alvo (alteração na permeabilidade)

(2) Antimicrobiano não é ativado

(3) Alteração estrutural do alvo (receptor, locus, microorganismo)

A membrana externa das bactérias *Gram negativas* é uma barreira à permeabilidade que exclui os fármacos polares. Nestes organismos, o antibiótico deve atravessar poros pequenos denominados *porinas*. Alterações no potencial de membrana ou na conformação das porinas reduzem o acesso de antimicrobiano ao microorganismo. Inativação do fármaco é um mecanismo comum na resistência às penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos. Alterações na estrutura do *locus* pode ser devido a alterações do alvo natural.

### **Importância do sistema imunitário**

Um fator crítico da efetividade dos agentes antimicrobianos são os mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro. Qualidade e quantidade da imunidade humoral (imunoglobulinas); qualidade e quantidade do sistema imunológico celular; qualidade e quantidade das células fagocitárias. Nos indivíduos imunocompetentes a infecção pode ser debelada meramente através da interrupção da multiplicação do microorganismo com agentes bacteriostáticos pela ação do sistema imunitário. Nos indivíduos imunoincompetentes geralmente é necessário um agente bactericida.