

Complicações Pediátricas Orbitárias da Sinusite Aguda: Tendências de Alterações na Bacteriologia

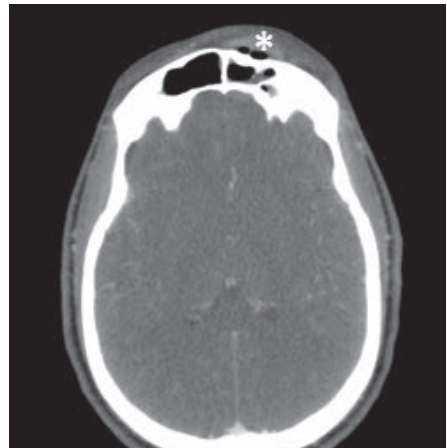
Maria T. Peña

As complicações orbitárias da sinusite aguda continuam sendo um problema de significância clínica, devido ao seu potencial de morbidade e mortalidade. As complicações oftalmológicas da sinusite têm sido bem documentadas e incluem um grupo de condições que vão desde a inflamação da área periorbital dando a celulite orbitária (CO) ao abscesso do subperiósteo e da órbita (ASPO/AO) e, finalmente, a trombose do seio cavernoso.¹ Com exceção da inflamação periorbitária e da celulite pré-septal, os pacientes com estas condições apresentam ou desenvolvem proptose, quemose, oftalmoplegia, e alteração visual. A CO e o ASPO ocorrem pela extensão direta da infecção através da lâmina papirácea ou do osso frontal (**Figuras 1 e 2**), tromboflebite local, ou por trombo-embolos infectados.^{2,3,4} Se não reconhecidos e abordados rapidamente e a tempo, a celulite orbitária pode progredir para um abscesso da órbita, causar cegueira, disseminar para a cavidade intracraniana, resultando em septicemia, ou até mesmo morte.

Figura 1. TC axial de um menino com 6 anos com um edema (ASPO) e enfisema da órbita (flexa).



Figura 2. TC axial de um rapaz com 18 anos com sinusite frontal, e enfisema de tecidos moles frontal esquerdo, e ASPO (asterisco).



A seleção adequada de antibióticos parenterais é crítica para um desfecho com sucesso nos pacientes com CO e ASPO. Esta decisão importante tem como base o conhecimento das tendências da microbiologia local e dos patógenos suspeitos. Antes de 1985 e com a introdução da vacina contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b (HiB), o *Haemophilus influenzae* era o patógeno comum mais importante associado com infecções periorbitárias significativas das sinusites

agudas complicadas⁵. Estudos subsequentes, no final de 1990, documentaram o *Streptococcus pneumoniae* e outras espécies de estreptococos (*Streptococcus spp*) como sendo os patógenos predominantes associados com a CO e com o ASPO e que a incidência do *Haemophilus influenzae* havia diminuído dramaticamente⁶.

À medida que ocorriam estas mudanças na microbiologia da CO e do ASPO, a comunidade médico-científica foi tomando ciência do aumento de cepas de *Streptococcus pneumoniae* com susceptibilidade cada vez menor aos antibióticos β lactâmicos. Em 2003, a resistência destes patógenos estava >50% em alguns países⁷. A susceptibilidade para outros antibióticos como macrolídeos e fluoroquinolonas^{8,9} também acompanharam a mesma tendência que a penicilina. De fato, a resistência aos macrolídeos aumentou ainda mais do que a da penicilina⁷. Estas tendências alarmantes geraram preocupações significativas que levaram ao desenvolvimento de iniciativas nacionais e internacionais para promover o uso judicioso de antibióticos. Elas incluem os relatórios da Organização Mundial de Saúde sobre a disseminação da resistência antimicrobiana¹⁰ e a *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics*¹¹. Como resultados destas iniciativas houve, em alguns países, uma diminuição do uso de antimicrobianos orais em pacientes fora do ambiente hospitalar com uma redução e até mesmo uma estabilização dos índices de resistência do pneumococo para algumas classes de antibióticos⁷. Entretanto, apesar destes esforços, continua havendo morbidade significativa devido às infecções invasivas causadas pelos estreptococos.

Para combater a morbidade das infecções invasivas causadas pelos pneumococos, no ano de 2000, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) promoveu a disseminação do uso da vacina conjugada pneumocócica heptavalente (Prenar® ou PCV-7) em crianças <24 meses de idade². A PCV-7 protege contra os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F do *Streptococcus pneumoniae* que são os sorotipos mais comumente encontrados nas meningites pneumocócicas invasivas e bacteremia na população pediátrica. Estes sorotipos dos pneumococos também são associados com aumento da resistência à penicilina e macrolídeos^{13,14}. A PCV-7 é administrada com 2, 4 e 6 meses de idade e um reforço entre 12 e 15 meses. A vacina tem demonstrado uma diminuição significativa na carga de doenças pneumocócicas em crianças ≤ 5 anos de idade. A maioria dos estudos de revisão dos índices de infecção pneumocócica após a disseminação do uso da PCV-7 aborda bacteremia, meningite e otite média,¹³⁻¹⁶ mas pouco se sabe sobre o impacto na incidência, apresentação, bacteriologia ou complicações orbitárias da sinusite aguda.

Em 2007, McKinnley *et al* reportaram uma diminuição drástica na CO e na ASPO causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* em pacientes pediátricos no *Texas Children's Hospital*. Estes investigadores somente isolaram este patógeno em 1 de 38 casos de CO/ASPO¹⁷. Uma vez que aproximadamente 70% da população passível de ser vacinada recebeu as 3 doses da PCV-7¹⁸ e a imunidade de rebanho foi evidente nos adultos e crianças não vacinadas ou vacinadas de maneira incompleta, no ano de 2003^{19,20}, parece que muitos dos pacientes, na população estudada no Texas, ou haviam sido vacinados ou foram protegidos pela imunidade de rebanho contra os sorotipos do pneumococo contidos na PCV-7, na época

do estudo. Este fato sugere que a PCV-7 tem impacto significativo para reduzir o *Streptococcus pneumoniae* nas infecções invasivas e nas sinusites agudas complicadas com infecções orbitárias.

McKinnley *et al*¹⁷ também relataram que os pacientes pediátricos com CO e ASPO tinham infecções estafilocócicas. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA) foi isolado em 72,3% dos pacientes do Texas. Em outro estudo mais recente de Boston, o *Staphylococcus aureus* foi o patógeno mais comumente identificado tanto em adultos, quanto em crianças, com infecções sinogênicas da órbita e com ASPO. Aproximadamente, um quarto dos patógenos isolados neste estudo eram MRSA²¹. As diferenças nos índices de MRSA isolados nos 2 estudos, parece refletir as diferenças na distribuição regional destes microorganismos²¹. Quando analisamos conjuntamente estes estudos, os dados sugerem que o *Staphylococcus aureus* substituiu o *Streptococcus pneumoniae* como patógeno na CO e na ASPO, tanto em adultos quanto em crianças. O aumento da virulência do *Staphylococcus aureus* pode estar contribuindo para a mudança dos patógenos relacionados com a sinusite aguda, além das contribuições dadas pela vacina PCV-7.

A aquisição de algumas mutações genéticas permitiu ao *Staphylococcus aureus* invadir agressivamente o hospedeiro e se disseminar de maneira eficiente, diminuindo as respostas imunológicas contra ele. A resistência aos antimicrobianos é uma mutação. A resistência do estafilococo à penicilina é mediada pela penicilinase, uma enzima que cliva o anel β -lactâmico da molécula da penicilina, tornando o antibiótico ineficaz. Foram desenvolvidos antibióticos β -lactâmicos, resistente à penicilinase, tais como a meticilina e a oxacilina, passíveis de resistir à degradação da penicilinase estafilocócica. Dentro de um curto período de tempo, com o uso destes antibióticos por último mencionados, o estafilococo desenvolveu resistência à meticilina. Por definição, o MRSA tem uma concentração inibitória mínima (CIM) para a oxacilina ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$. A resistência à meticilina é mediada via *mec operon* que é parte do cassete do cromossomo do estafilococo (SCCmec). A resistência é atualmente conferida pelo gene *mecA*. Este gene codifica para uma proteína ligadora da penicilina (PBP2a ou PBP2) alterada, com afinidade baixa para ligar-se aos β -lactâmicos. Este mecanismo permite a resistência a todos os antibióticos β -lactâmicos, limitando seu uso clínico nas infecções pelo MRSA.

O aumento da virulência do *Staphylococcus aureus* também tem sido associado com cepas MRSA que albergam uma codificação bacteriofágica para a citocina Panton-Valentina leucocidina (PVL). Os genes codificados para PVL *lukS-PV* e *lukF-PV*, nos quais residem os genomas encontrados em muitos microorganismos bacteriofágicos, tornam-se integrados ao cromossomo bacteriano do *Staphylococcus aureus* e codificam a citocina PVL. Esta citocina induz à formação de poros nas membranas celulares dos neutrófilos, monócitos e macrófagos, permitindo a perda de seus conteúdos. A PVL é encontrada em muitas infecções pelo MRSA associadas com aquisição na comunidade (CA-MRSA) e acredita-se que desempenhe um papel significativo na morbidade aumentada, muitas vezes encontradas nas pneumonias e infecções de tecidos moles. Embora o papel da PVL como determinante de virulência tenha sido comprovado quando

removeram a PVL em duas epidemias grandes com cepas de CA-MRSA, não ocorreu uma perda do grau de capacidade de infecção ou destruição dos neutrófilos em um modelo animal com camundongos^{22,23}. Entretanto, outros estudos com base em modelos demonstraram sim, sua virulência^{24,25}. Portanto, existe uma associação epidemiológica clara entre os genes PVL e cepas CA-MRSA,^{26,27} embora esta associação não esteja claramente delimitada para CO e para ASPO causadas por MRSA relacionadas com a sinusite aguda.

As infecções otorrinolaringológicas por CA-MRSA têm aumentado rapidamente nos últimos anos. Foram documentados índices aumentados do MRSA em abscessos da cabeça e pescoço, otite média crônica supurada. Na análise de dados microbiológicos de aproximadamente 21.000 infecções estafilocócicas de cabeça e pescoço que foram identificadas em um período de 5 anos, o MRSA foi isolado em 21,6% destas infecções e quase 60% das infecções por MRSA foram provavelmente atribuídas ao CA-MRSA²⁸. A proporção mais alta de MRSA foi encontrada em crianças com problemas otológicos seguido por doença sinonasal. Entretanto, os dados ainda são incompletos sobre CA-MRSA, presença de PVL, resistência a múltiplos antimicrobianos, e/ou outras adaptações genéticas que aumentam a virulência do MRSA.

De maneira nítida, os patógenos associados com infecções orbitárias, oriundas da sinusite aguda mudaram de maneira significativa, nos últimos 30 anos. As cepas isoladas de MRSA e CA-MRSA tornaram-se predominantes nestas infecções por último mencionadas, como também em outras infecções otorrinolaringológicas, enquanto que a presença do pneumococo diminuiu. A introdução da PCV-7 e o uso mais judicioso dos antimicrobianos resultaram em uma interrupção da transmissão da resistência antimicrobiana de cepas do pneumococo, bloqueando a aquisição de sorotipos de pneumococo da vacina que são resistentes aos antimicrobianos. Além disto, a PCV-7 também pode reduzir a resistência antimicrobiana indiretamente, através do seu impacto no uso dos antibióticos⁷. Entretanto, agora existem evidências que a bacteriologia está mudando novamente.

As infecções pneumocócicas com sorotipos outros que não estão na PCV-7^{29,30} também têm sido relatadas, mais recentemente. Não é para se surpreender, com a habilidade que os pneumococos tem para se transformarem geneticamente, fato este que tem sido bem documentado^{13,15}. *In vivo*, a transformação capsular é um mecanismo importante para a disseminação da resistência antimicrobiana para novos sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* diferentes dos sorotipos comumente associados com infecções mais agressivas^{7,13,29}. A expansão da colonização e das doenças oriundas de sorotipos não-vacinais^{13,15} e o aumento da resistência antibiótica também dos sorotipos não-vacinais, têm sido bem documentadas³⁰.

O impacto clínico destas alterações ainda não está claro. Dado ao aumento da incidência e, potencialmente, de novos sorotipos invasivos do *Streptococcus pneumoniae*, parece prudente abordar os pacientes com CO e ASPO de modo agressivo, incluindo antibiótico parenteral de largo espectro até que o resultado da cultura esteja disponível.

Referências bibliográficas

1. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970; 80:141-1428.
2. Jackson K, Baker SR. Clinical implications of orbital cellulitis. *Laryngoscope* 1986; 96:568-74.
3. Wiatrak BJ. Orbital subperiosteal abscess. *Practical Pediatric Otolaryngology*. Cotton R, Myer C, editors. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven, 1999; 978-82.
4. Wald ER. Periorbital and orbital infections. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:393-408.
5. Harris GJ. Subperiosteal abscess of the orbit. Age as a factor of bacteriology and response to treatment. *Ophthalmology* 1994; 101: 585-95.
6. Donahue SP, Schwartz G. Preseptal and orbital cellulitis in childhood-A changing microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1998; 105 (10): 1902-1905.
7. Low L. Changing trends in antimicrobial-resistant pneumococci: It's not all bad news. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 4): S228-S232.
8. Linares J, De La Campa AG, Pallares R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* [letter]. *N Engl J Med* 1999; 341:1546-7.
9. Ho PL, Yung RW, Tsang DN, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:659-65.
10. World Health Organization. World Health Organization report on infectious diseases 2000: overcoming antimicrobial resistance. January 2001. Available at <http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/>. Accessed on 1 February 2005.
11. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) home page. January 2005 Available at: <http://www.tufts.ed.med.apau/index.html>. Accessed on 1 February 2005.
12. CDC. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2000;49:1-38.
13. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:485-9.
14. Toltzis P, Jacobs MR. The epidemiology of childhood pneumococcal disease in the United States in the era of conjugate vaccine use. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:629-45.
15. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737-46.
16. Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:488-94.
17. McKinnley SH, Yen MT, Miller, AM, Yen, KG. Microbiology of Pediatric Orbital Cellulitis. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 497-501.
18. CDC. National, state, and urban area vaccination coverage acute mastoiditis among children aged 19-35 months – United States, 2003. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2004; 53:658-61.
19. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:524-32.
20. Millar EV, Watt JP, Bronsdon MA, et al. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. *Clin Infect Dis* 2008; 47:989-96.

21. Liao S, Durand ML, Cunningham MJ. Sinogenic orbital and subperiosteal abscesses: Microbiology and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* incidence. Otolaryngolog Head Neck Surgery 2010; 143(3):392-396.
22. Voyich JM, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? J Infect Dis 2006;194:1761–1770.
23. Bubeck Wardenburg J, Palazzolo-Ballance AM, Otto M, Schneewind O, DeLeo FR. Panton-Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. J Infect Dis 2008; 198:1166–1170.
24. Diep BA, et al. Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury. Proc Natl Acad Sci 2010;107:5587–5592.
25. Varshney AK, et al. Augmented production of Panton-Valentine leukocidin toxin in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* is associated with worse outcome in a murine skin infection model. J Infect Dis 2010;201:92–96.
26. Vandenesch F, et al. 2003. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003;9:978–984.
27. Diep BA, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2006;367:731–739.
28. Naseri I, Jerris RC, Sobol SE. Nationwide trends in pediatric *Staphylococcus aureus* head and neck infections. Arch Otolaryngolog Head Neck Surg 2009;135: 14-16.
29. McEllistrem MC, Adams J, Mason EO, Wald ER. Epidemiology of acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after licensure for the 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine. J Infect Dis 2003;188:1679-84.
30. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of the 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. Pediatr Infect Dis J 2007;26:123-8.