

ARIEL FILIPE WUERGES DE AQUINO

**RESISTÊNCIA DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* À
PENICILINA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO
ERNANI DE SÃO THIAGO**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2006**

ARIEL FILIPE WUERGES DE AQUINO

**RESISTÊNCIA DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* À
PENICILINA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO
ERNANI DE SÃO THIAGO**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor Orientador: Prof. Dr. Osvaldo Vitorino de Oliveira**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2006**

DEDICATÓRIA

À minha família pelo apoio e compreensão

À minha Carol, por tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Osvaldo Vitorino de Oliveira pela orientação

À Dra. Tarise Feltrin Della Giustina pela sugestão e pelo auxílio com a bibliografia.

À Enf. Zulmira Miotello Cipriano, da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, pela grande ajuda em separar o material necessário.

Aos profissionais do laboratório do HU pelas informações.

Aos funcionários do SAME.

A todos que, direta ou indiretamente, auxiliaram de qualquer maneira na produção desta obra.

Aos pacientes, a quem tudo isto é destinado.

RESUMO

Introdução: O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria causadora de enorme impacto na saúde humana. Há anos vem sendo observado em todo o mundo o aparecimento de resistência à penicilina, antibiótico que já foi utilizado como primeira escolha para o tratamento destas infecções.

Objetivos: Avaliar a prevalência de resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, entre os anos 2000 e 2005, além de analisar o perfil dos pacientes acometidos por esta bactéria e verificar a utilização dos resultados do teste de sensibilidade a antimicrobiano (TSA) na conduta terapêutica.

Método: Estudo de prontuários, observacional e transversal numa amostra dos 52 pacientes que apresentaram amostras positivas de *S. pneumoniae* no período entre 2000 e 2005.

Resultados: Foi obtida uma prevalência de resistência do pneumococo à penicilina de 28,57% no período de 2000 a 2005, sendo que entre 2000 e 2003 esta era de 14,29%, subindo para 23% em 2004 e, demonstrando importante crescimento, atingiu 75% em 2005. Quanto ao perfil dos pacientes, estes são em sua maioria do sexo masculino, entre 5 meses e 82 anos de idade, com predomínio de idosos, com foco respiratório, doença adquirida na comunidade, internados na UTI e Clínica Médica 1, com letalidade de 13%. Percebemos que para prescrição terapêutica não foi considerado o TSA.

Conclusões: Estão surgindo, em número crescente, cepas de pneumococos resistentes à penicilina neste hospital.

ABSTRACT

Background: *Streptococcus pneumoniae* is a bacteria that causes great impact in human health. For many years there has been observed all over the world resistance to penicillin, antibiotic that had been used as first choice for treating these infections.

Objective: To evaluate the prevalence of resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin at the Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, among the years 2000 to 2005, to build a profile of the patients attacked by this bacteria, and to verify the use of the results of the AST in the therapeutic.

Method: Review the patients' charts, in an observacional, transversal study, in a sample containing the 52 patients that had positive samples of *S. pneumoniae* in the period between 2000 and 2005.

Results: We obtained a prevalence of resistance of pneumococcus to penicillin of 28,57% in the period between 2000 and 2005 and, between 2000 and 2003 this resistance was 14,29%, rising do 23% in 2004 and, showing an impressive growth, it reached 75% in 2005. About the profile of the patients, those were in the majority male, aged between 5 months and 82 years old, specially the elder, with respiratory tract disease, acquired in the community setting. The patients were at the ICU and Medical Clinic 1, and the mortality rate was 13%. We also realized that doctors didn't use the results of the antibiogram when prescribing.

Conclusions: Penicillin-resistant strains of pneumococcus are emerging at a rising rate in this hospital.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EV	Endovenoso
HU-PEST	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
MIC	Concentração Inibitória Mínima
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBP	Penicillin Binding Proteins
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PMN	Leucócitos polimorfonucleares
PRSP	Penicillin Resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
TSA	Teste de Sensibilidade a Antimicrobiano
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
SUMÁRIO	viii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 O Streptococcus pneumoniae e seu impacto na saúde	1
1.1 Microbiologia	2
1.2 Patogenia	2
1.3 A penicilina e seu impacto	3
1.4 Mecanismos de ação da penicilina	4
1.5 Mecanismos de resistência à penicilina	4
1.6 Justificativa do estudo	5
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
3 OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo Geral	12
3.2 Outros Objetivos	12
4 MÉTODO	13
4.1 Coleta de Dados	13
4.2 A cultura e o antibiograma	14
4.3 Aspectos Éticos	15
4.4 Análise Estatística	15
5 RESULTADOS	16
6 DISCUSSÃO	19
7 CONCLUSÕES	22
REFERÊNCIAS	23
NORMAS ADOTADAS	28

1 INTRODUÇÃO

1.1 O *Streptococcus pneumoniae* e seu impacto na saúde

O *Streptococcus pneumoniae*, também denominado pneumococo, é conhecido como um importante patógeno para seres humanos há mais de 100 anos¹, tendo sido descrito pela primeira vez por *Pasteur* na França e por *Sternberg*, nos Estados Unidos, quase que simultaneamente.

Já na década de 1880, foi demonstrado tratar-se de uma freqüente causa de pneumonia, principalmente a partir de 1884, quando pela técnica do Gram se conseguiu diferenciar a pneumonia pneumocócica de outras causas de pneumonia.²

Sabe-se que esta bactéria é uma grande e bem conhecida causa de infecções adquiridas na comunidade e infecções nosocomiais, sendo que, além da pneumonia, é o pneumococo reconhecido como importante causa de otite média, sinusite, traqueobronquite, empiema, meningite e peritonite. Mais raramente pode também ser causa de pericardite, endocardite, osteomielite, artrite séptica, abscesso epidural, abscesso cerebral e infecções de pele e tecidos moles.

Destas, sabe-se que pneumonia, bacteremia e meningite, e menos comumente endocardite e pericardite, são situações potencialmente fatais. Estima-se que nos EUA o pneumococo possa ser responsabilizado por aproximadamente 3.000 a 6.000 casos de meningite³, 500.000 casos de pneumonia e 40.000 mortes, anualmente.⁴ Pode-se encontrar nestes casos letalidade variando de menor que 1% a maior que 50%.⁵

Pode-se ter uma maior noção de sua importância ao se perceber que a maior parte das crianças nos Estados Unidos já terão tido ao menos uma infecção pneumocócica ao atingirem a idade de cinco anos, e que entre 15 e 25 por cento das pneumonias adquiridas na comunidade são causadas por pneumococos, com uma letalidade entre 5 a 7 por cento dos pacientes tratados.⁶

A Organização Mundial de Saúde estima que, anualmente, entre 1 e 2 milhões de óbitos ocorram em crianças menores que cinco anos em decorrência de infecção pneumocócica em todo o mundo, sendo que a maioria destes óbitos são registrados em países em desenvolvimento.⁷

Ele é encontrado colonizando a nasofaringe de pessoas saudáveis, em aproximadamente 5-10% dos adultos e em 20-40% das crianças, principalmente nos meses mais frios do ano. A duração da colonização dependerá de diversos fatores, tais como a idade

do paciente e do sorotipo do patógeno.⁸ Foi encontrado menor colonização infantil, em crianças portadoras de anemia falciforme utilizando profilaxia com penicilina, sem que tenha sido encontrado resistência ao antimicrobiano, no Rio de Janeiro⁹ e nos EUA.¹⁰

1.1 Microbiologia

Trata-se de uma bactéria Gram positiva, catalase negativa, anaeróbia facultativa, com menos de 2 micrômetros de diâmetro, em forma de chama de vela.¹¹ São estreptococos não beta-hemolíticos, resistentes a optoquina e solúveis em sais biliares.

Apresentam-se em pares ou em cadeias quando cultivada em meio líquido. Em meio sólido, formam colônias alfa hemolíticas com uma depressão no centro. Por produzirem pneumolisina, que quebra a hemoglobina em um pigmento esverdeado, as colônias são circundadas por uma zona esverdeada nas culturas em ágar-sangue, e por uma zona verde-amarelada quando em ágar-chocolate.²

Para sua identificação em laboratório de microbiologia, deve-se encontrar cocos Gram positivos, com formato de lanceta, dispendo-se em pares ou cadeias e com as características de alfa hemólise em ágar-sangue, suscetibilidade a optoquina, negatividade da catalase e solubilidade em sais biliares.

Existem ainda métodos comerciais para a detecção do rRNA dos pneumococos.

Alternativamente, há métodos imunológicos, tal como o teste de aglutinação em látex para pneumococos, utilizado por este hospital.

Estas bactérias possuem uma parede celular constituída principalmente por peptidoglicanos e os ácidos teitóicos.

Dentre os fatores de virulência desta bactéria, além da Substância C, da adesina, da pneumolisina, da IgA1 protease e da neuraminidase, destaca-se sua cápsula de natureza polissacarídea, que lhe confere propriedade antifagocitária.¹¹

Através dos polissacarídeos antigênicos contidos nesta cápsula, pôde-se identificar até hoje mais de 90 sorotipos diferentes de *S. pneumoniae*.^{2 12}

O pneumococo não é transmitido por animais, sendo o homem seu grande reservatório. Sua transmissão é interpessoal, principalmente através de gotículas respiratórias, durante o contato íntimo. Esta colonização inicia-se com aderência à orofaringe.¹³ Observa-se aumento na incidência em condições que intensificam o contato interpessoal, tais como prisões, quartéis militares ou mesmo instituições de saúde.^{14 15}

1.2 Patogenia

A infecção ocorre com a invasão tecidual e multiplicação da bactéria, contribuindo para isto falhas nas defesas do hospedeiro.

O pneumococo chega aos pulmões através da aspiração, aderindo-se aos pneumócitos tipo II. A progressão para pneumonia geralmente requer alguns pré requisitos, tais como prévia infecção viral e outros. No caso de infecção, muito embora a bactéria não produza muitas toxinas ativas, há uma intensa resposta inflamatória, principalmente em face à destruição da cápsula, levando à consolidação.¹³

Dentre os diversos outros fatores que predisõem o indivíduo a progredir para uma infecção por *S. pneumoniae*, citamos falhas da formação dos anticorpos, número insuficiente de leucócitos polimorfonucleares, exposição excessiva ao agente, o uso de tabaco, pacientes idosos ou muito jovens, doenças sistêmicas crônicas como diabetes e câncer, e a má-nutrição. Crianças com anemia falciforme têm um risco cerca de 600 vezes maior de desenvolverem doença pneumocócica.¹⁶

1.3 A penicilina e seu impacto

Antes da descoberta e disponibilidade em larga escala da penicilina, as doenças causadas por pneumococos tinham morbidade e letalidade extremamente altas. Muito embora as sulfonamidas tenham surgido antes, cepas resistentes a elas já eram conhecidas em 1943.¹⁷

Chega-se a afirmar que, no passado, cerca de 80% dos pacientes com doença pneumocócica bacterêmica morriam de sua doença.¹⁸

As taxas de letalidade resultantes destas infecções caíram dramaticamente com a disponibilidade efetiva da penicilina, quando métodos para sua produção comercial foram aperfeiçoados. Assim, a penicilina logo se tornou a droga de escolha para o tratamento da doença pneumocócica, e as outras drogas que surgiram, num primeiro momento, tinham seu uso limitado aos pacientes reconhecidamente alérgicos à penicilina.¹⁹

É bem conhecida a história de que a penicilina foi descoberta a 22 de setembro de 1928, quando o médico e bacteriologista escocês *Alexander Fleming*, do St. Mary's Hospital, em Londres, observava ao microscópio o crescimento de uma colônia de *Staphylococcus aureus*, contendo fungo contaminante.

Ela tem sido, durante muitos anos, o tratamento padrão para infecções pneumocócicas, no entanto, já em 1965 foi descrita, pela primeira vez, em Boston, a ocorrência de uma cepa resistente à penicilina.²⁰ O primeiro relato clínico de pneumococo resistente à penicilina

(PRSP) veio da Austrália, em 1967 e logo em seguida da Papua Nova Guiné. Em 1977 os primeiros casos de infecção por pneumococos resistentes a múltiplas drogas foram reportados na África do Sul.²¹ A partir daí, esses níveis de resistência começaram a surgir e a aumentar por todo o mundo, segundo múltiplos artigos.

1.4 Mecanismos de ação da penicilina

A penicilina pertence ao grupo dos antimicrobianos beta-lactâmicos. Estes fármacos caracterizam-se pela presença do anel beta-lactâmico que constitui-se de três átomos de carbono e um de nitrogênio.

A ação da penicilina é bem conhecida, sendo semelhante à dos demais beta-lactâmicos, agindo, resumidamente, através de sua ligação a Proteínas Ligadoras da Penicilina (PBPs).

As PBPs são proteínas localizadas na porção externa da membrana citoplasmática bacteriana, e atuam na síntese da parede celular bacteriana.

Assim, as penicilinas interferem na síntese desta parede de peptidoglicanos, mesmo que de maneira muitas vezes diversa à interferência causada por outros antibióticos da mesma classe, culminando com lise da célula bacteriana.

1.5 Mecanismos de resistência à penicilina

É bastante importante frisar que a resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina não se dá pela síntese de beta-lactamases, como fazem muitas outras bactérias, e sim por alterações ou mutações genéticas em uma ou mais de suas proteínas de ligação à penicilina (PBPs), o que afeta adversamente a afinidades destas PBPs à penicilina e aos outros antibióticos beta lactâmicos.²²

Via de regra, este mecanismo de resistência é adquirido através de um processo chamado de “transformação natural”, no qual um genoma particular que codifica estas alterações é adquirido de outras bactérias pelos pneumococos e incorporado ao seu próprio DNA.²²

Há teorias que indicam que a resistência à penicilina dos *Streptococcus pneumoniae* foi adquirida de estreptococos viridans mais resistentes (tais como *Streptococcus mitis*) e outros microorganismos que habitualmente colonizam a orofaringe.²³

Também se está percebendo que os genes que codificam a resistência a macrolídeos e tetraciclina são similares àqueles identificados em organismos Gram negativos, tais como *E. coli*, *Klebsiella spp*, e *Haemophilus spp*²⁴

A magnitude da resistência à penicilina do *Streptococcus pneumoniae* é proporcional ao nível de decréscimo de afinidade das PBPs a este antibiótico, e ao número de PBPs afetadas.

Cabe ressaltar uma característica peculiar no desenvolvimento e progressão de cepas de *Streptococcus pneumoniae* não susceptíveis à penicilina, que é que estas infecções ocorrem primariamente na comunidade, diferentemente de outros organismos, tais como *enterococcus* resistentes a vancomicina e *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina.²³

1.6 Justificativa do estudo

Conforme veremos no capítulo seguinte, os mais variados níveis de resistência à penicilina pelo *Streptococcus pneumoniae* foram encontrados em vários estudos no Brasil e no mundo.

De fato, é sabido que estes valores costumam variar conforme a comunidade em que o estudo é efetuado.

Percebemos que não se conheciam estes níveis no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, o que nos motivou a realizar este estudo.

Também levantamos dados acerca do perfil do paciente com doença pneumocócica tratado neste hospital, verificando seu sexo, idade, foco de infecção, local de internação, origem hospitalar ou comunitária da infecção e desfecho do caso.

Também foi verificado se os médicos deste hospital consideram o resultado do TSA na determinação da conduta terapêutica

Isto tudo foi feito objetivando oferecer aos médicos do HU subsídios que lhes permitam oferecer aos futuros pacientes acometidos pelo pneumococo um tratamento mais eficaz.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Revisamos a resistência pneumocócica à penicilina no Brasil e no mundo.

Em um estudo em 44 centros médicos americanos, de um total de 1817 isolados de *Streptococcus pneumoniae*, entre 2002 e 2003 foram encontradas taxas de resistência à penicilina de 34,2%, tendo sido percebido também que não havia resistência à vancomicina, linezolida, ou telitromicina, com a ocorrência de 22,2% de cepas multirresistentes. O autor compara os dados com os obtidos em 1994 e 1995, chegando à conclusão que a resistência aos beta-lactâmicos e outros antibióticos está se reduzindo, ocorrendo o inverso com as fluoroquinolonas.²⁵

Cardozo *et al.* coletaram material da orofaringe de 1013 adolescentes saudáveis brasileiros, tendo encontrado uma prevalência da colonização pneumocócica de 8,2%, dentre estes, tendo encontrado resistência à penicilina em apenas 7,2% das cepas.²⁶

Em um estudo japonês foi comparada a evolução de pacientes com pneumonia pneumocócica em dois grupos, sendo um constituído de cepas resistentes e outro por cepas sensíveis à penicilina. Não se observaram diferenças significativas na evolução clínica entre os grupos, apesar de ter havido maiores taxas de falha do tratamento de primeira linha no grupo que apresentava resistência.²⁷

Em Hong-Kong foi realizado um estudo com desenho semelhante, notando-se que a resistência à penicilina não foi fator de risco para aumento de letalidade nem aumentou o tempo de duração da febre, nem a necessidade de tratamento intensivo nem a incidência de complicações supurativas.²⁸

Bishai em artigo de revisão conclui que a resistência a antibióticos não altera o desfecho de maneira estatisticamente significativa.²⁹

Em Taiwan, após a introdução de políticas para racionalizar o uso de antibióticos, foi observado uma redução das taxas de resistência à penicilina de 25% para 9%, servido de exemplo para ser seguido.³⁰

Em um estudo realizado em Porto Alegre evidenciou-se 22,8% de resistência à penicilina.³¹

No tratamento de endocardite pneumocócica, concluiu-se que mesmo cepas resistentes até Concentração Inibitória Mínima (MIC) ≤ 2 mg/L, a penicilina mostra-se efetiva para o

tratamento de doenças causadas por pneumococos, com exceção de meningite, sugerindo-se que sejam alterados os pontos de corte para definição de resistência à penicilina.³²

Em 2003 foi evidenciado que a níveis elevados de resistência (MIC, ≥ 2 mcg/mL) do *S. pneumoniae* à penicilina, encontrou-se resistência à penicilina de 14.7%, 12.7%, e 15.9% na Europa, América Latina, e América do Norte, respectivamente.³³

Recentemente, Carmona reportou três casos de óbito em meningite pneumocócica, apesar de tratamento com cefalosporinas de terceira e quarta geração, em cepas que apresentavam resistência à penicilina.³⁴ Alerta-se que o mecanismo de resistência, por constituir-se de alterações nas PBPs pode ocasionar resistência a todos os beta-lactâmicos.

Em mais um estudo brasileiro, afirma-se que entre 1993 e 2004 houve aumento da resistência à penicilina pelo *Streptococcus pneumoniae* de 10,2% para 27,9%.³⁵

Em Barcelona observou-se um aumento estatisticamente não significativo de letalidade em pacientes padecendo de doenças causadas por cepas resistentes, muito embora este aumento não se repetisse nos pacientes tratados com amoxicilina.³⁶

Dentre crianças paulistanas com anemia falciforme que estavam recebendo penicilina profilática, foi observada uma taxa de colonização pneumocócica de 13,3%, apresentando-se estas cepas resistentes em 21% dos casos, sendo que apenas resistência intermediária foi encontrada.⁹

Foi recomendado, em mais uma revisão procurando demonstrar a correspondência *in vivo* da resistência *in vitro* concluiu-se que para tratamento hospitalar de pneumonia adquirida na comunidade é recomendável que este se inicie com um beta lactâmico, acompanhado de um macrolídeo ou de uma quinolona no tratamento de infecções de patógenos possivelmente atípicos ou resistentes.³⁷

Em Minas Gerais, entre os anos de 1997 e 2004 notou-se diminuição de susceptibilidade em 11,2% dos casos, não tendo sido observado aumento de resistência no decorrer do tempo.³⁸

Na Espanha, dentre 1928 pacientes, observou-se resistência à penicilina de 35,6%, tendo este valor caído de 39,5% em 2001 para 33% em 2003. Dentre as crianças de até 14 anos, a queda destes valores foi de 60,4% para 41,2%.³⁹

Pablo Yagupsky *et al.*⁴⁰ realizaram um estudo no sul de Israel em 48 crianças, colhendo culturas de orofaringe, tendo encontrado resistência à penicilina de 43%, sendo que apenas cepas de resistência intermediária foram encontradas.

Em uma revisão da resistência do pneumococo à penicilina no leste do estado da Pensilvânia nos EUA, Joshua P. Metlay *et al.*⁴¹ descobriram que, dentre 33 hospitais, esta

resistência encontrou-se entre 0 e 67%, e que não havia significância estatística entre o nível de resistência e a localização do hospital.

No município de Salvador, em adolescentes e crianças de classe baixa, principalmente, no intervalo entre setembro de 1997 e maio de 2002, dentre cepas invasivas de pneumococo, foi encontrado uma resistência de 20% à penicilina.⁴²

No Canadá foi encontrada uma taxa de resistência à penicilina de 9,1%⁴³, sendo que neste mesmo estudo se chegou à conclusão que esta resistência associa-se estatisticamente à resistência às fluoroquinolonas.

Orlando C. Mantese *et al.*⁴⁴ descobriram que, de abril de 1999 a março de 2003, em Uberlândia, havia uma resistência de 15,5% à penicilina, principalmente em crianças abaixo de dois anos de idade. Refere que também idosos com mais de 65 anos e portadores de certas doenças crônicas debilitantes e/ou imunossupressoras são particularmente susceptíveis.⁴⁵ Neste mesmo estudo, sugere-se como parte fundamental na profilaxia da doença invasiva a vacinação.

No estudo “Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States”, são citados artigos que mostram falha de tratamento para meningite e otite média pneumocócica decorrentes da resistência bacteriana, além de demonstrar, em diversos estados americanos, uma resistência média de 24%, e correlacionar a resistência à penicilina à outras drogas.⁴⁶

Luís C. Rey *et al.* realizaram no Ceará um estudo com 911 crianças, sendo 429 saudáveis (60% colonizadas por pneumococos) e 482 com pneumonia (50% apresentavam pneumococos), tendo observado uma resistência global de 49%, sendo 45% de resistência intermediária e 4% de resistência plena, sendo que no grupo saudável essa resistência foi de 48% e no doente 50%.

Em dois hospitais de Caxias do Sul foi encontrada resistência intermediária de 2,28% e 3,42 de resistência de alto nível.⁴⁷ Chegou-se à conclusão que este achado não justifica a proposta de substituição de penicilina por outra droga para o tratamento empírico quando o agente etiológico é o *Streptococcus pneumoniae*.

Clyde Thornsberry *et al.*⁴⁸ descobriram que, por todo os Estados Unidos da América, observava-se prevalência de resistência variando de 28% a 44% nas regiões americanas. Concluiu também que, apesar de haver correlação entre a resistência à penicilina e resistência a outras drogas, não há correlação entre a atividade de vancomicina e levofloxacino e a resistência à penicilina, com estas duas drogas apresentando excelente atividade contra pneumococos na época do estudo.

Na Holanda, no período entre os anos de 1995 e 1996 foram encontrados apenas 1,1% de resistência à penicilina em 2653 culturas de *Streptococcus pneumoniae*, valor este bastante baixo.⁴⁹

Foi encontrada uma resistência à penicilina de 31% dos *Streptococcus pneumoniae* isolados em 8 centros em 6 estados americanos, dentre crianças com otite média, por Mclinn e Williams. Foi também notado que esta prevalência de resistência está aumentando, e foi sugerido que se use azitromicina para o tratamento de otite média, devido às altas concentrações obtidas no ouvido médio por esta droga.⁵⁰

Em 1146 crianças italianas entre 3 a 5 anos, foram coletados *swabs* nasofaríngeos, encontrando uma prevalência de resistência à penicilina de 14%.⁵¹

No estudo “Pneumococcal resistance in the UK”, Colin et al.²¹ encontraram 3171 isolados de pneumococos, tendo-se percebido que os níveis de resistência saltaram de 0,8% em 1988 para 10,6% em 1995.

Em um estudo brasileiro, realizado entre 1999 e 2000, foi encontrada uma prevalência de resistência à penicilina de 22,8%, frente a uma taxa de 22,9% entre 1997 e 1998.⁵²

Já em São Paulo, em um estudo com 50 pacientes do Hospital das Clínicas da USP foi encontrado uma taxa de 24% de resistência à penicilina, e destes, 41,6% eram resistentes a múltiplas drogas.⁵³

Em 5 centros brasileiros, dentre 359 amostras, Critchley *et al.* encontraram 22,9% de resistência à penicilina, associado a resistência a outros antimicrobianos, muito embora todas as cepas fossem sensíveis à vancomicina e 99,7 % sensíveis à levofloxacina.⁵⁴

Já num estudo asiático, foram encontradas taxas de 55% de resistência, apesar de a severidade clínica ser semelhante entre resistentes e não resistentes, e de não haver diferença significativa nos desfechos do tratamento das cepas que apresentavam ou não resistência à penicilina. Afirma-se que os regimes antimicrobianos atuais são efetivos para o tratamento da pneumonia pneumocócica, apesar do generalizado surgimento de resistência *in vitro* em diversos países.⁵⁵

Na Suécia, entre crianças saudáveis foi encontrado uma taxa de resistência de 5,6%, chegando à conclusão que no grupo estudado fora baixa esta prevalência.⁵⁶

No Kuwait, em 2000, foi registrada uma resistência de 55%, representando um crescimento importante em relação a 1993, quando as taxas registradas foram de 20,6%.⁵⁷

Em 6 países da América Latina, foi encontrada resistência à penicilina em 24,9%, variando de 47,3% no México a 12,1% na Colômbia.⁵⁸

Em mais um estudo nacional, comparando as diferentes regiões do Brasil, foi notado que não há um padrão para a realização de antibiogramas no Brasil, e que geralmente se usa o padrão do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Chegou-se a um resultado de resistência à penicilina de 9,9% dos pacientes com doença pneumocócica e de 9,2% dos saudáveis.⁵⁹

Dentre os pacientes com conjuntivite pneumocócica da região de Ribeirão Preto, São Paulo, foi notado uma taxa de 11% de resistência, sendo que 2,6% foram altamente resistentes à penicilina.⁶⁰

Nos, EUA, no estado de Atlanta, no período de 1992-1993, foram obtidas 846 amostras em 44 hospitais. Destas, 18 (21%) eram resistentes à penicilina, sendo que 3 amostras evidenciaram alta resistência.⁶¹ Já entre janeiro e outubro de 1994, foi realizada outra pesquisa em Atlanta, obtendo 431 amostras de pneumococo responsável por infecções em pacientes de 2 dias a 94 anos. Nesta amostragem, 77 (18%) eram de resistência intermediária, enquanto 32 (7%) eram de alta resistência, evidenciando aumento da resistência.⁶²

Ainda nos EUA, no estado do Colorado observou-se 13% de resistência à penicilina, chegando-se à conclusão de que a resistência a antimicrobianos contribui para aumento de morbimortalidade, e custos com saúde, sugerindo que a solução estaria na mudança de padrões de prescrição de antibióticos, na mudança das percepções dos pacientes quanto à necessidade de antibióticos, na pesquisa de organismos resistentes, e na melhora das técnicas para verificação de resistência a antibióticos, além do investimento em pesquisa em novos agentes antimicrobianos.⁶³

Em Nova Iorque, observou-se que havia elevada resistência (MIC \geq 2 mcg/ml) em 1,5% das cepas de *Streptococcus pneumoniae* no ano de 1993, e que esta subiu para 6,3% em 1995.⁶⁴

Também em Nova Iorque, foi percebido que a doença pneumocócica não é apenas um problema pediátrico, mas também uma importante ameaça aos idosos, além de ter-se encontrado 35% de resistência à penicilina no estudo, no ano 2000.⁶⁵

Novamente nos EUA, em Baltimore, foi percebido que, no intervalo de 1995 a 1997, a prevalência da resistência à penicilina dentre as culturas de pneumococos cresceu de 5,7% para 8,1%.⁶⁶

Muito embora a vancomicina seja usada em muitos casos como último recurso nos casos de multirresistência, tem-se observado resistência também a esta droga, que surge com maior frequência nos casos em que há resistência à penicilina.⁶⁷

Em um artigo de revisão, com pacientes com pneumonia pneumocócica, Tleyjeh et al. mostram que a letalidade nos pacientes com pneumococos resistentes à penicilina é de 19,4%, contra 15,7% naqueles portadores de bactérias não resistentes. Mostrou-se um risco relativo na letalidade de 1,29, com o IC95 não incluindo a unidade, o que mostrou que há aumento estatisticamente significativo de letalidade nos casos de resistência.⁶⁸

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar a prevalência da resistência à penicilina do *Streptococcus pneumoniae* no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago durante o período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2005, analisando também a evolução desta resistência durante o decorrer deste período.

3.2 Objetivos específicos

- 1 – Determinar o perfil do paciente acometido por doença pneumocócica neste hospital segundo sexo;
- 2 – Verificar a idade do paciente acometido por doença pneumocócica neste hospital;
- 3 – Verificar em quais focos houve infecção nestes pacientes, bem como a proporção relativa destes focos;
- 4 – Verificar as Unidades de Internação onde estavam internados estes pacientes;
- 5 – Determinar a origem hospitalar ou comunitária desta infecção;
- 6 – Verificar a evolução dos pacientes, para cura ou óbito;
- 7 – Verificar a utilização pelos médicos do resultado do TSA para a conduta terapêutica.

4 MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal e observacional.

4.1 Coleta de Dados

Um total de 4874 culturas que retornaram resultado positivo, ou seja, apresentaram crescimento de colônias, no laboratório do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2005.

Analisando-as, verificou-se que em 52 casos houve crescimento de *Streptococcus pneumoniae* na cultura, o critério de inclusão no estudo.

Dentre estes 52 pacientes foi feita análise dos prontuários, sendo procurados os seguintes dados:

- O resultado do teste de sensibilidade a antimicrobiano para a penicilina;
- Data da coleta;
- Sexo;
- Idade;
- Foco da infecção e/ou material colhido;
- O local em que o paciente estava internado quando foi realizada a coleta;
- Determinação acerca da origem comunitária ou hospitalar da infecção;
- A evolução do caso para cura ou óbito;
- O antibiótico utilizado inicialmente de modo empírico, antes do resultado do antibiograma;
- O antibiótico utilizado após o resultado do antibiograma;
- Se, para a prescrição terapêutica, houve consideração ou não do resultado do TSA, o motivo pelo qual foi coletada a prescrição antimicrobiana acima.

Muito embora a maioria dos dados constasse explicitamente no prontuário, alguns dados tiveram que ser obtidos através de dedução:

- A determinação acerca da origem comunitária ou hospitalar da infecção, quando não explícita no prontuário, foi deduzida analisando-se as evoluções médicas, e observando se o quadro infeccioso surgiu durante a internação ou em até 30 dias

após alta hospitalar, caracterizando infecção hospitalar, ou se o quadro infeccioso originou-se fora deste período, caracterizando infecção comunitária;

- O antibiótico iniciado empiricamente foi determinado verificando-se nas prescrições médicas nos dias que antecediam a chegada do resultado do TSA;
- O antibiótico utilizado após o resultado do antibiograma foi extraído das prescrições médicas posteriores à chegada do resultado do teste de sensibilidade a antimicrobiano;
- A verificação de se foi acatado ou não o resultado do TSA foi feita observando-se as mudanças na terapêutica antimicrobiana, antes e depois do resultado do antibiograma.

4.2 A cultura e o antibiograma

Conforme o laboratório do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, para a identificação e determinação da sensibilidade de *S. pneumoniae* à penicilina nas amostras coletadas, a seguinte rotina é seguida:

Após coleta do material nas unidades de internação, este é levado ao laboratório, sendo realizada a microscopia pelo método de Gram.

Em se encontrando cocos Gram positivos, com formato de lanceta, dispendo-se em pares ou cadeias, sugestivo de *Streptococcus pneumoniae*, este material é semeado em meio ágar-sangue e ágar-chocolate, submetido à incubação em jarra de microaerofilia (35°C, 10% CO₂), visando o crescimento das colônias. Prosseguindo, as colônias α -hemolíticas pneumocócicas, devem mostrar-se sensíveis à optoquina, e confirma-se a presença do *Streptococcus pneumoniae* através do teste de aglutinação em látex para pneumococo.

Caso não sejam visualizadas bactérias, ou em caso de visualização de bactérias com características diferentes das citadas, outros meios de cultura são utilizados.

De rotina, para a realização da verificação de sensibilidade a antimicrobianos, utilizam-se discos de clindamicina, eritromicina, gatifloxacino, levofloxacino, optoquina, oxacilina, sulfametoxazol + trimetoprima, vancomicina. Para tanto, emprega-se o método de Kirb-Bauer (difusão em disco) – os discos são aplicados à placa semeada, e é observado se houve inibição de crescimento, sendo medido o halo inibitório, o qual, dependendo de seu diâmetro, demonstra a presença ou não de resistência.

Para a verificação da resistência à penicilina, é realizado o “E-TEST”, constituindo-se de uma fita graduada, apresentando concentrações de penicilina progressivamente maiores, permitindo verificar precisamente qual é a concentração inibitória mínima da cepa testada.

Neste laboratório, é desconsiderada a resistência intermediária, considerando-se cepas com MIC < 0,06 mcg/ml susceptíveis à penicilina e as com MIC > 0,06 mcg/ml como resistentes a este antibiótico.

4.3 Aspectos Éticos

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, com número de protocolo 119/06, tendo sido aprovado.

4.4 Análise Estatística

Os dados colhidos foram estruturados em uma base de dados, utilizando-se o programa MicrosoftTM Excel 2000.

A tabela de frequência foi o procedimento estatístico utilizado neste estudo.

5 RESULTADOS

Neste período de 6 anos completos, das 4874 culturas que retornaram resultado positivo no laboratório do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, em 52 amostras o agente encontrado foi o pneumococo.

No entanto, em apenas 42 amostras foi testada a resistência à penicilina.

Destas, obtivemos resistência em 12 amostras, representando 28,57% de resistência.

É importante ressaltar que, no ano de 2005, muito embora em apenas 8 amostras tenha sido realizado o teste de sensibilidade à penicilina, observamos a presença de 6 cepas resistentes, perfazendo um total de 75% de resistência à penicilina pelo *Streptococcus pneumoniae*.

Já em 2004, das 13 amostras nas quais foi realizado o teste de sensibilidade à penicilina, observamos apenas 3 cepas resistentes, ou seja, 23%.

Entre 2000 e 2003, das 21 isoladas, apenas 3 cepas de pneumococos apresentaram resistência à penicilina, ou seja, 14,29%.

Respectivamente, em 2000 não foi observada nenhuma cepa resistente, em 2001, tivemos 16,66% de resistência, em 2002, novamente, nenhuma cepa resistente e, no ano de 2003, apenas 1 entre as 3 cepas isoladas, perfazendo 33%.

A figura 1 mostra esta distribuição temporal.

Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina no HU 2000-2005

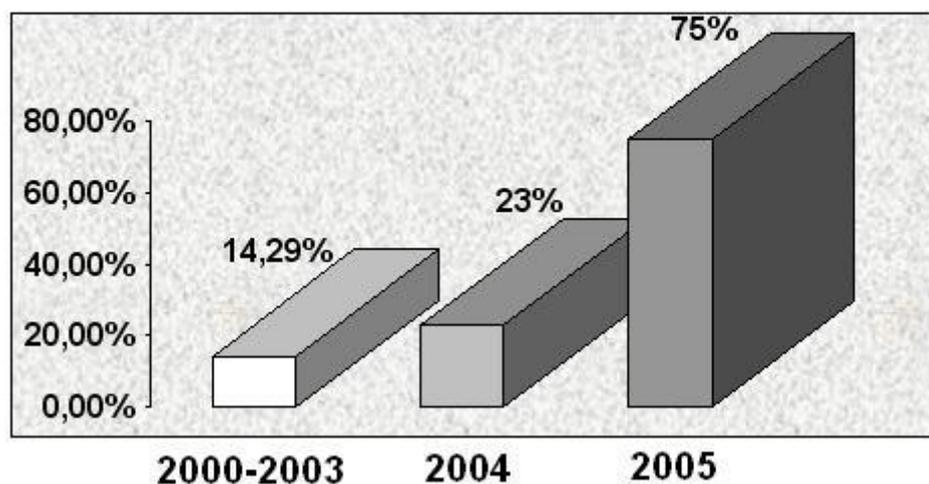


Figura 1. Distribuição temporal da resistência à penicilina do *S. pneumoniae*– Laboratório HU-PEST/2000-2005

A distribuição por sexo dos pacientes é mostrada na figura 2.

Distribuição dos Pacientes por Sexo

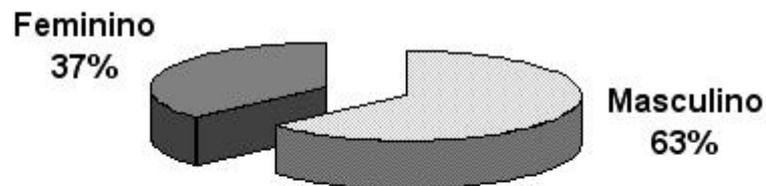


Figura 2 – Distribuição dos pacientes com amostras positivas para *Streptococcus pneumoniae* de acordo com o sexo – Laboratório HU-PEST/2000-2005

Com relação à idade dos pacientes, esta mostrou-se distribuída entre 5 meses e 82 anos, sendo que 42% eram maiores que 50 anos, e 14% tinham menos de 2 anos.

A figura 3 nos mostra o valor percentual do foco da infecção e/ou local em que o material submetido a cultura foi colhido, nos quais o pneumococo foi identificado. Alguns pacientes possuíam amostras de um foco específico acompanhados de hemocultura positiva, mas nestes casos sempre foi considerado apenas o foco principal, sendo a hemocultura considerada apenas quando foi o único local onde se isolou o pneumococo no paciente.

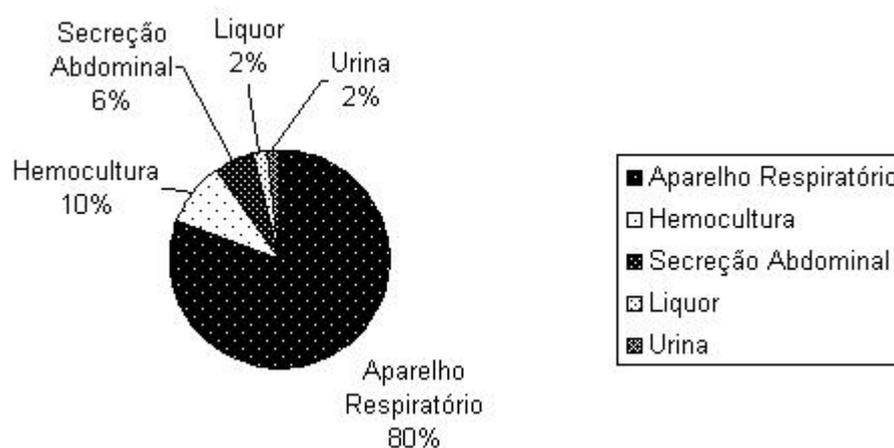


Figura 3. Distribuição das amostras positivas para *S. pneumoniae* de acordo com o foco ou local de coleta – Laboratório HU-PEST/2000-2005

A figura 4 nos mostra onde estavam internados os pacientes quando foram coletadas as amostras de pneumococos.

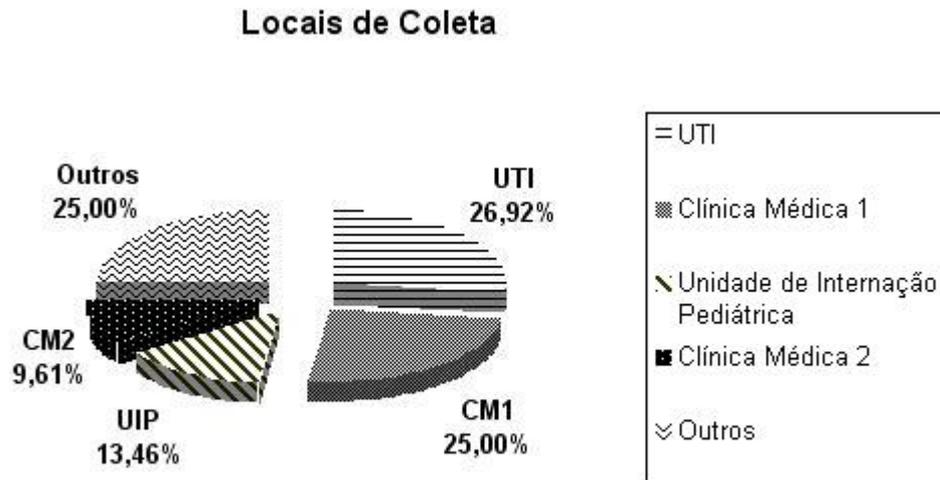


Figura 4. Locais de Coleta das cepas de *S. pneumoniae* – Laboratório HU-PEST/2000-2005

Cerca de 29% foram consideradas infecções hospitalares, contra 71% de infecções comunitárias.

Quanto aos desfechos, observamos uma letalidade global de 13% decorrente da doença pneumocócica, sendo que em todos os óbitos nos quais foi realizado cultura e TSA para penicilina, as bactérias mostraram-se sensíveis.

Quanto a terem acatado de maneira racional o resultado do antibiograma, nas 42 amostras nas quais foi testada a resistência à penicilina, chegamos à conclusão que em apenas 14, ou seja, 33% dos casos, isto foi feito.

6 DISCUSSÃO

Durante a revisão da literatura necessária para a confecção deste trabalho, percebemos que a resistência à penicilina pelo pneumococo varia enormemente pelo mundo e mesmo dentro do território nacional.

Neste hospital, no intervalo entre 2000 e 2005, percebemos nível de resistência de 28,57%.

Apesar de este ser um valor correspondente a muitos estudos, e não ser considerado elevado, devemos ressaltar que esta prevalência de pneumococos resistentes vem crescendo com o tempo:

No intervalo compreendido entre 2000 e 2003, 14,29% das cepas eram resistentes, tendo este valor subido para 23% no ano de 2004.

No entanto, foi no ano de 2005 que obtivemos os maiores resultados, sendo estes bastante inesperados, onde constatamos taxas de resistência de 75%, apesar de ser pequena a amostra neste período.

Estes valores tornam-se ainda mais assustadores quando se observa na literatura forte correlação entre a resistência à penicilina e a presença de resistência a múltiplas drogas antimicrobianas pelo pneumococo.

Outro ponto que merece consideração e preocupação é que o mecanismo de resistência do pneumococo à penicilina se dá por mutações ou alterações nas PBPs, sítios de ação não apenas da penicilina, mas de todos os antibióticos beta-lactâmicos, o que põe em questão a efetividade de drogas desta classe.³⁴

Já está bem descrito na literatura que o uso excessivo de antibióticos por uma população predispõe ao aparecimento de cepas resistentes, e faz com que estas cepas espalhem-se pela comunidade.^{51 63 69-71}

Também está descrito que a racionalização de uso de antimicrobianos pode ser responsável por diminuição da prevalência de cepas resistentes.³⁰

Assim, urge o uso criterioso e racional de antibióticos, sendo que o uso destas drogas deve sempre ter indicação precisa, e ser realizado de maneira correta, com doses e tempo de tratamento bem definidos.

Também, tendo em vista os limitados recursos destinados ao Sistema Único de Saúde, após verificação das drogas que possivelmente apresentarão bons resultados para cada caso específico, é necessário que se leve em conta os preços destas drogas.

Assim, conforme funcionários da área de contas, fomos informados que muitas vezes há variação nos custos de uma mesma droga, mas, para se ter uma idéia dos custos, citamos alguns custos para o Sistema Único de Saúde.

Descobrimos que, por exemplo, o custo por dose de penicilina benzatina 1.200.000U EV é de R\$ 1,27, o custo de penicilina cristalina 5.000.000 UI uso intravenoso é de R\$ 2,16; já o comprimido de 500mg de amoxicilina tem um custo de R\$ 0,14.

O Rocefin™, nome comercial do ceftriaxone tem um custo de R\$ 2,98 por ampola contendo 1g para uso EV.

Já a vancomicina 1g uso intravenoso custa R\$ 9,98, enquanto levofloxacina 500mg uso intravenoso custa R\$ 18,60.

Levando-se isto em consideração, pode-se perceber o quão mais barato é o tratamento por via oral, e como, devido à posologia, o uso de penicilina benzatina 1.200.000UI representa um tratamento de muito baixo custo.

Apesar do relativo baixo custo tendo em vista a sua posologia, o ceftriaxone não deveria ser utilizado habitualmente, para que se evite aparecimento de resistência às cefalosporinas.

Obviamente, tanto devido ao custo quanto para evitar o surgimento de resistência, o uso de drogas como vancomicina ou levofloxacino deve ser reservado para casos onde sua indicação for precisa.

Esta indicação terapêutica de antimicrobianos deveria ter como forte pilar o resultado do TSA, mas, conforme descobrimos, na maioria dos casos este não é seguido pelos médicos.

É bastante questionada na literatura a correlação entre a existência de resistência *in vitro* e até que ponto isto traz repercussões *in vivo*.

Estudos mostram que, com exceção nos casos de meningite^{72 73}, cepas de resistência intermediária podem ser tratados com penicilina.^{19 32}

De fato, é unanimidade que cepas apresentando resistência intermediária à penicilina, fora os casos de meningite, podem ser tratadas com esta droga, desde que em doses mais elevadas.

Desta maneira, por exemplo, pacientes tratados com altas doses de penicilina endovenosa teriam circulando em seu corpo doses atingindo concentrações até 50 vezes maiores que o ponto de corte para determinação de resistência plena à penicilina.²³

Também é demonstrado que não há alteração do desfecho nos casos de bactérias resistentes⁵⁵, o que não é corroborado em outros estudos que mostram o contrário.^{36 46 68}

De fato, nos casos de meningite, devido às baixas concentrações do antibiótico no líquido, observa-se letalidade em casos de cepas resistentes.³⁴

Em nosso trabalho, percebemos que todos os óbitos decorrentes de doenças causadas por pneumococos ocorreram em pacientes vitimados por bactérias sensíveis à penicilina. Isto pode sugerir que pneumococos sensíveis à penicilina sejam mais virulentos que as cepas que apresentam resistência a este antimicrobiano, ou que não há relação entre virulência e resistência pneumocócica. Obviamente, vários outros fatores podem ter contribuído para este achado.

Não há certezas quanto ao mecanismo pelo qual essa diferença de virulência ocorre. Possivelmente, as mutações genéticas que ocasionam resistência à penicilina seriam também responsáveis por uma diminuição da capacidade invasiva destas bactérias, ou correlacionadas à síntese de parede celular menos eficiente, por estes pneumococos resistentes.^{74 75}

Conforme vimos em nosso trabalho, a maioria dos pacientes acometidos por pneumococos eram homens, com idade variando entre 5 meses e 82 anos, sendo que 42% eram maiores que 50 anos, e 14% tinham menos de 2 anos, acometendo principalmente extremos de idade, em concordância com a literatura.

Os pacientes foram, em sua maioria, internados ou na UTI ou na enfermaria Clínica Médica 1 do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago.

Os pneumococos foram isolados principalmente no aparelho respiratório, como já esperávamos, sendo identificado em segundo lugar nas hemoculturas, seguido de identificação em secreção abdominal, líquido e urina.

Neste trabalho evidenciamos a necessidade de uma vigilância constante sobre o comportamento do *Streptococcus pneumoniae* em relação à penicilina e outros antibióticos, para que se possa ofertar aos pacientes o melhor tratamento disponível às suas afecções.

7 CONCLUSÕES

Quanto ao objetivo geral, no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, observamos importante crescimento da prevalência de resistência à penicilina pelo *Streptococcus pneumoniae*.

Observamos, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2005, uma taxa de resistência à penicilina pelo pneumococo de 28,57%.

Entre 2000 e 2003 a média dos níveis de resistência era de 14,29%, tendo subido para 23% no ano de 2004 e, subindo novamente, atingiu a elevada taxa de 75% no ano de 2005, apesar de ser pequena a amostra.

Quanto aos objetivos específicos, observamos:

1 – Os pacientes foram em sua maioria do sexo masculino, em 63%, contra 37% de pacientes do sexo feminino;

2 – Quanto à idade, os pacientes distribuíram-se entre 5 meses e 82 anos, com 42% maiores que 50 anos, e 14% menores de 2 anos;

3 – Os pacientes apresentaram em 80% dos casos, infecção do trato respiratório, seguido por bacteremia, foco abdominal, meningite e bacteriúria;

4 – Estes pacientes foram internados, principalmente, na UTI, em 26,92% dos casos, e na Clínica Médica 1, com 25% dos casos, seguidos pela Unidade de Internação Pediátrica, com 13,46% dos casos e pela Clínica Médica 2, com 9,61% dos casos;

5 – Apresentavam geralmente infecção comunitária, em 71% dos casos, contra 29% dos pacientes apresentando infecção hospitalar;

6 – Taxa de letalidade de 13%;

7 – Em 66% dos casos os resultados do TSA não são seguidos na determinação da conduta terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Austrian R. Pneumococcus: the first one hundred years. *Rev Infect Dis* 1981;3(2):183-9.
2. David J. Weber M, MPH, William A. Rutala P, MPH. Streptococcus pneumoniae Infections: Microbiology, Epidemiology, Treatment, and Prevention. 2004.
3. Paradisi F, Corti G, Cinelli R. Streptococcus pneumoniae as an agent of nosocomial infection: treatment in the era of penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 4:34-42.
4. GLECKMAN R. Selected issues in antibiotic resistance. *Infect Med* 2004;21(3):114-122.
5. Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in adults. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996;16:215-39.
6. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995;332(19):1280-4.
7. Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. *Vaccine* 1999;17 Suppl 1:S79-84.
8. Nuermberger EL, Bishai WR. Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae: what does the future hold? *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 4:S363-71.
9. Fonseca PB, Braga JA, Machado AM, Brandileone MC, Farhat CK. [Nasopharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae in children with sickle cell disease receiving prophylactic penicillin]. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(2):149-54.
10. Woods GM, Jorgensen JH, Waclawiw MA, Reid C, Wang W, Pegelow CH, et al. Influence of penicillin prophylaxis on antimicrobial resistance in nasopharyngeal S. pneumoniae among children with sickle cell anemia. The Ancillary Nasopharyngeal Culture Study of Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(4):327-33.
11. Trabulsi LR. *Microbiologia*. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.
12. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000;117(2):530-41.
13. MUSHNER DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL BJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 4th Ed. New York: Churchill Livingstone 1995:1811-26.
14. Hoge CW, Reichler MR, Dominguez EA, Bremer JC, Mastro TD, Hendricks KA, et al. An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Engl J Med* 1994;331(10):643-8.
15. Boken DJ, Chartrand SA, Moland ES, Goering RV. Colonization with penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae in urban and rural child-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(8):667-72.
16. Miller ML, Obert CA, Gao G, Daw NC, Flynn P, Tuomanen E. Cephalosporin-resistant pneumococci and sickle cell disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11(8):1192-6.
17. Hamburger M SL, Sesler C, et al. The occurrence of sulfonamide-resistant pneumococci in clinical practice. *J Infect Dis* 1943;73:12-30.
18. Austrian R, Gold J. Pneumococcal Bacteremia with Especial Reference to Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60:759-76.
19. Barry AL. Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in North America. *Am J Med* 1999;107(1A):28S-33S.
20. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview. *Clin Infect Dis* 1992;15(1):77-83.

21. Goldsmith CE, Moore JE, Murphy PG. Pneumococcal resistance in the UK. *J Antimicrob Chemother* 1997;40 Suppl A:11-8.
22. Bonafede M, Rice LB. Emerging antibiotic resistance. *J Lab Clin Med* 1997;130(6):558-66.
23. Jacobs MR. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: rational antibiotic choices. *Am J Med* 1999;106(5A):19S-25S; discussion 48S-52S.
24. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997;24 Suppl 1:S85-8.
25. Doern GV, Richter SS, Miller A, Miller N, Rice C, Heilmann K, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005;41(2):139-48.
26. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Brandao MA, Azevedo GM, Ribeiro de Souza F, Silva NM, et al. Antimicrobial resistance and serotypes of nasopharyngeal strains of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian adolescents. *Microb Drug Resist* 2006;12(1):29-32.
27. Yanagihara K, Otsu Y, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Intern Med* 2004;43(11):1029-33.
28. Ho PL, Que TL, Ng TK, Chiu SS, Yung RW, Tsang KW. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal infections in an area with high resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006.
29. Bishai WR. Clinical significance of pneumococcal resistance and factors influencing outcomes. *Treat Respir Med* 2005;4 Suppl 1:19-23.
30. Hsueh PR. Decreasing rates of resistance to penicillin, but not erythromycin, in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of a policy to restrict antibiotic usage in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(11):925-7.
31. Zettler EW, Scheibe RM, Dias CA, Santafe P, Santos DS, Moreira Jda S, et al. Determination of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from southern Brazil by PCR. *Int J Infect Dis* 2006;10(2):110-5.
32. Pichardo C, Docobo-Perez F, Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejias ME, Garcia-Curiel A, Caballero-Granado FJ, et al. Efficacy of beta-lactams against experimental pneumococcal endocarditis caused by strains with different susceptibilities to penicillin. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(4):732-7.
33. Johnson DM, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN. Emergence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006.
34. Carmona-Furusko LK, Ariza-Andraca CR, Iniestra-Flores F, Soto-Hernandez G. [Fulminant meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. Three cases]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(1):71-7.
35. Brandileone MC, Casagrande ST, Guerra ML, Zanella RC, Andrade AL, Di Fabio JL. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 5):567-74.
36. Falco V, Almirante B, Jordano Q, Calonge L, del Valle O, Pigrau C, et al. Influence of penicillin resistance on outcome in adult patients with invasive pneumococcal pneumonia: is penicillin useful against intermediately resistant strains? *J Antimicrob Chemother* 2004;54(2):481-8.
37. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006;42(2):224-33.

38. Bedran MB, Camargos PA, Leocadio Filho G, Bedran RM, Najar HC. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin in the state of Minas Gerais, Brazil from 1997-2004. *Braz J Infect Dis* 2005;9(5):390-7.
39. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004;42(12):5571-7.
40. Yagupsky P, Porat N, Fraser D, Prajgrod F, Merires M, McGee L, et al. Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. *J Infect Dis* 1998;177(4):1003-12.
41. Metlay JP, Branas CC, Fishman NO. Hospital-reported pneumococcal susceptibility to penicillin. *Emerg Infect Dis* 2004;10(1):54-9.
42. Nascimento-Carvalho CN, Freitas-Souza LS, Moreno-Carvalho OA, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG, et al. [Invasive pneumococcal strains isolated from children and adolescents in Salvador]. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(3):209-14.
43. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999;341(4):233-9.
44. Mantese OC, Paula A, Moraes AB, Moreira TA, Guerra ML, Brandileone MC. [Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae*]. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(6):537-42.
45. Gray BM, Dillon HC, Jr. Clinical and epidemiologic studies of pneumococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(2):201-7.
46. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343(26):1917-24.
47. SPIANDORELLO WP, MORSCH F, SPIANDORELLO FSA. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* resistance to penicilin in two hospitals of Caxias do Sul. *J Pneumol* 2003;29(1):15-20 2003.
48. Thornsberry C, Jones ME, Hickey ML, Mauriz Y, Kahn J, Sahm DF. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the United States, 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(6):749-59.
49. Hermans PW, Sluijter M, Elzenaar K, van Veen A, Schonkeren JJ, Nooren FM, et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands: results of a 1-year molecular epidemiologic survey. *J Infect Dis* 1997;175(6):1413-22.
50. McLinn S, Williams D. Incidence of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* and beta-lactamase-positive *Haemophilus influenzae* in clinical isolates from patients with otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(9 Suppl):S3-9.
51. Ronchetti MP, Guglielmi F, Latini L, Merolla R, Lorusso G, Bajaksouzian S, et al. Resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* from children in central Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(5):376-9.
52. Critchley IA, Blosser RS, Karlowsky JA, Yamakita J, Barth A, Sader HS, et al. Antimicrobial resistance in respiratory pathogens isolated in Brazil during 1999-2000. *Braz J Infect Dis* 2001;5(6):294-304.
53. Levin AS, Teixeira LM, Sessegolo JF, Barone AA. Resistance of streptococcus pneumoniae to antimicrobials in Sao Paulo, Brazil: clinical features and serotypes. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996;38(3):187-92.

54. Critchley IA, Thornsberry C, Piazza G, Jones M, Hickey ML, Barth AL, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* collected from five centers in Brazil, 1997-98. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(4):178-84.
55. Song JH, Jung SI, Ki HK, Shin MH, Ko KS, Son JS, et al. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;38(11):1570-8.
56. Borres MP, Alestig K, Krantz I, Larsson P, Norvenius G, Stenqvist K. Carriage of penicillin-susceptible and non-susceptible pneumococci in healthy young children in Goteborg, Sweden. *J Infect* 2000;40(2):141-4.
57. Ahmed K, Martinez G, Wilson S, Yoshida R, Dhar R, Mokaddas E, et al. The prevalence and clonal diversity of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Kuwait. *Epidemiol Infect* 2000;125(3):573-81.
58. Kertesz DA, Di Fabio JL, de Cunto Brandileone MC, Castaneda E, Echaniz-Aviles G, Heitmann I, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1355-61.
59. Rossi F, Andreazzi D, Maffucci M, Pereira AA. Susceptibility of *S. pneumoniae* to various antibiotics among strains isolated from patients and healthy carriers in different regions of Brazil (1999-2000). *Braz J Infect Dis* 2001;5(6):305-12.
60. Medeiros MI, Neme SN, da Silva P, Silva JO, Carneiro AM, Carloni MC, et al. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* as etiological agents of conjunctivitis outbreaks in the region of Ribeirao Preto, SP, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998;40(1):7-9.
61. Prevention CfDCA. Leads from the morbidity and mortality weekly report, Atlanta, Ga: prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* – Connecticut, 1992-1993. *MMWR* 1994;43:216-217,223.
62. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Facklam RR, Elliott JA, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333(8):481-6.
63. Kronenberger CB, Hoffman RE, Lezotte DC, Marine WM. Invasive penicillin-resistant pneumococcal infections: a prevalence and historical cohort study. *Emerg Infect Dis* 1996;2(2):121-4.
64. Heffernan R, Henning K, Labowitz A, Hjelte A, Layton M. Laboratory survey of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in New York City, 1993-1995. *Emerg Infect Dis* 1998;4(1):113-6.
65. Perrone C, Perrone P, Kopetz V, Nedunchezian D, Leggiadro R. Prevalence of penicillin-nonsusceptible pneumococcal bacteremia in a Staten Island community hospital. *South Med J* 2000;93(11):1078-80.
66. Albanese BA, Roche JC, Pass M, Whitney CG, McEllistrem MC, Harrison LH. Geographic, demographic, and seasonal differences in penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Baltimore. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):15-21.
67. Gillis LM, White HD, Whitehurst A, Sullivan DC. Vancomycin-tolerance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Mississippi during 1999-2001. *Am J Med Sci* 2005;330(2):65-8.
68. Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, Montori VM, Baddour LM. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):788-97.

69. Rey LC, Wolf B, Moreira JL, Verhoef J, Farhat CK. [Nasopharyngeal isolates of *S. pneumoniae* from healthy carriers and children with pneumonia: colonization rates and antimicrobial susceptibility]. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(2):105-12.
70. Vardhan MS, Allen KD. Epidemiology of penicillin-resistant pneumococci in a Merseyside Health District over a 14-year period. *J Infect* 2003;46(1):23-9.
71. Lipsitch M. Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;32(7):1044-54.
72. Jacobs MR. Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992;15(1):119-27.
73. Paredes A, Taber LH, Yow MD, Clark D, Nathan W. Prolonged pneumococcal meningitis due to an organism with increased resistance to penicillin. *Pediatrics* 1976;58(3):378-81.
74. Levin AS, Sessegolo JF, Teixeira LM, Barone AA. Factors associated with penicillin-nonsusceptible pneumococcal infections in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003;36(6):807-13.
75. Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sanchez-Porto A, Vergara-Campos A, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1052-9.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.