

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia

**Estudo da Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à Penicilina em
Pneumopatias Infecciosas nas Cidades de Porto Alegre e Caxias do
Sul (RS – Brasil)**

Fabiane Miotto

Dissertação apresentada para obtenção

de título de Mestre em Pneumologia

Orientadores: José da Silva Moreira

Victor Flávio Petrillo

Porto Alegre – RS

2001

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M669	<p>Miotto, Fabiane</p> <p>Estudo da resistência do <i>streptococcus pneumoniae</i> à penicilina em pneumopatias infecciosas nas cidades de Porto Alegre e Caxias do Sul / Fabiane Miotto. - Porto Alegre, 2001.</p> <p>66 p. : il ; 30 cm</p> <p>Dissertação (mestrado) -- Universidade do Rio Grande do Sul, 2001</p> <p>Bibliografia : p. 54 - 65</p> <p>1. Infecção respiratória 2. Pneumonia bacteriana 3. Antibióticos - Tratamento 4. Resistência antimicrobiana 5. Streptococcus pneumoniae I. Título</p> <p style="text-align: right;">CDU 616.24-002-008.87</p>
------	--

Índice para o catálogo sistemático:

1. Infecção respiratória	612.2
2. Pneumonia bacteriana	616.24-002-008.87
3. Antibióticos – Tratamento	615.33
4. Resistência antimicrobiana	615.015.8
5. Streptococcus pneumoniae	579.862

Catálogo na fonte elaborada pela Bibliotecária
Rose Elga Beber CRB 10/1369

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles
que foram companheiros e amigos.

AGRADECIMENTOS

Eu sou muito grata aos meus orientadores, Dr. José da Silva Moreira e Dr. Victor Flávio Petrillo, que além de mestres especiais foram amigos e estimuladores do conhecimento.

Em especial agradeço a compreensão, amor e carinho dos meus amados pai e mãe e da minha querida irmã que há tantos anos estão ao meu lado.

Mais recentemente agradeço ao meu esposo que se tornou amigo e companheiro em todos os momentos.

Agradeço também à microbiologista Fernanda do Hospital Nossa Senhora Medianeira de Caxias do Sul e à Inajara da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pelo auxílio prestado durante a realização do trabalho.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	6
Lista de Abreviações e Símbolos	7
Resumo	8
1. Introdução	10
2. Histórico	13
3. Prevalência da resistência	17
4. Mecanismos de resistência	25
5. Fatores de risco para o surgimento de resistência	29
6. Objetivos	
a. Objetivo principal	32
7. Material e métodos	33
8. Resultados	38
9. Discussão	49
10. Conclusão	53
11. Bibliografia	54
12. Abstract	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Streptococcus pneumoniae</i> macroscopia	pág 35
Figura 2 – <i>Streptococcus pneumoniae</i> microscopia	pág 36
Figura 3 – E-test para penicilina	pág 37

LISTA DE ABREVIACOES E SIMBOLOS

\geq	maior ou igual a
β	beta
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CO ₂	Gás carbnico
dl	decilitro
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crnica
Fem	Feminino
HAS	Hipertensão arterial sistmica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Masc	Masculino
MIC	Concentração inibitória mínima
ml	mililitro
mm	milímetro
μ g	micrograma
PBP	Proteína ligadora da penicilina
PCR	Reação em cadeia da polimerase

RESUMO

A resistência aos antibióticos dos patógenos mais comuns do trato respiratório está aumentando mundialmente. Recentemente, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina tem sido isolado em diversos países, e a frequência dessas cepas tem elevado de modo alarmante. O aumento da resistência, com conseqüentes implicações terapêuticas, tem levado a uma reavaliação do uso dos antibióticos β -lactâmicos para o tratamento de infecções pneumocócicas.

No presente trabalho, um total de 107 amostras de *Streptococcus pneumoniae*, obtidas de materiais provenientes de pacientes adultos ambulatoriais e hospitalizados, em dois centros médicos de duas cidades do Rio Grande do Sul (Porto Alegre e Caxias do Sul), os quais apresentavam quadro clínico-radiológico de infecção pulmonar, foram analisadas com o objetivo de estudar-se a resistência do germe à penicilina. As amostras constituídas de escarro (80,4%), lavado brônquico (13,5%) e aspirado traqueal (6,6%) foram coletadas no período compreendido entre Julho de 1998 e Julho de 1999. O material foi semeado em meio de Agar sangue e as colônias suspeitas de *Streptococcus pneumoniae* foram transferidas para meio de Mueller-Hinton para teste de optoquina e de sensibilidade à penicilina com discos de oxacilina. Um halo de inibição da oxacilina menor do que 20 mm indicava a realização de teste para determinação da concentração inibitória mínima (MIC) com E-test.

Um total de nove cepas foi identificado como tendo resistência intermediária à penicilina (MIC 0,1-1,0µg/ml) e nenhuma cepa resistente (resistência elevada: MIC \geq 2,0 µg/ml) foi identificada. Uma monitorização local das cepas quanto à resistência antimicrobiana é de grande importância para os clínicos no manejo de infecções pneumocócicas.

INTRODUÇÃO

Desde a descoberta dos antimicrobianos a perspectiva de controle absoluto sobre as infecções tem se tornado cada vez mais difícil devido ao desenvolvimento de resistência por parte dos germes aos antibióticos.

A capacidade de as bactérias desenvolverem resistência aos antibióticos abalou profundamente aqueles que pensavam haver encontrado uma solução satisfatória mais definitiva para enfrentar as doenças infecciosas (1).

A infecção por *Streptococcus pneumoniae* é um problema de grande amplitude, uma vez que se trata de uma infecção comunitária ligada a um grande número de mortes por doença respiratória no mundo: 10 milhões de pessoas morrem anualmente por infecção respiratória e o agente bacteriano mais frequentemente envolvido nesses casos é o *Streptococcus pneumoniae* (2).

Na era pré-antibiótico a pneumonia pneumocócica respondia por uma mortalidade de cerca de 70-80%. Após a introdução dos antibióticos a mortalidade caiu para 28%. Essa mortalidade é maior em idosos e em pacientes com doença subjacente tais como insuficiência renal, hepatopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes melito (3).

Dos anos 60, quando a resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina era considerada inexistente, passando pelos anos 70, quando cepas resistentes eram encontradas ocasionalmente e a possibilidade de alastramento mundial de tais cepas era considerada improvável, chegou-se aos anos 90, quando uma mudança no que se refere à abordagem do problema *Streptococcus pneumoniae* teve de ocorrer, devido ao acentuado aumento do número de germes resistentes ao antibiótico que se verificou a partir dos anos 80 (3).

Os relatos mostram que a resistência do *Streptococcus pneumoniae* não é só vinculada à penicilina, mas também à tetraciclina, eritromicina, ao cloranfenicol e até mesmo às cefalosporinas de terceira geração (4).

Não foi somente o *Streptococcus pneumoniae* que se transformou frente ao arsenal terapêutico antimicrobiano criado pelo homem. Muitos outros microrganismos têm mostrado que são capazes de modificações variadas, com o que escapam da ação dos antimicrobianos.

Junto ao *Streptococcus pneumoniae*, outro problema relacionado à resistência antimicrobiana está vinculado principalmente a infecções hospitalares causadas por germes gram positivos como *Staphylococcus aureus* e gram negativos, principalmente *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Acinetobacter* (5). Logo no início da era dos antimicrobianos, por volta de 1945, o *Staphylococcus aureus*, já demonstrava que era capaz de produzir uma enzima (a penicilinase), que o livrava da agressão da penicilina tornando-a ineficaz (6). Surgiram, então, as penicilinas semi-sintéticas, em especial à meticilina, eficientes contra as cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à

penicilina. Pouco tempo depois, entretanto, já surgiam as primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* e também *Staphylococcus spp* resistentes à meticilina, as quais passaram a ser reconhecidas no mundo inteiro, principalmente nos anos 80, como MRSA (Meticillin Resistant *Staphylococcus aureus*) (7). Atualmente as infecções hospitalares causadas pelo *Staphylococcus aureus* já apresentam resistência à meticilina em mais de 50 % dos casos na maioria dos hospitais, principalmente em países do terceiro mundo (8).

Com relação à pneumonia bacteriana mais freqüente em nosso meio – a pneumonia pneumocócica -, fazem-se necessários estudos sobre os níveis de resistência do germe à penicilina, buscando subsídios para seu enfrentamento racional, objetivando-se utilizar esquemas de tratamento que minimizem o grau de emergência da resistência a este antibiótico, evitando-se ao máximo o emprego rotineiro de antimicrobianos alternativos.

Se os casos de infecções pneumocócicas responsivas à penicilina não forem tratadas de modo correto com esta droga, não só se estará incrementando o aumento da resistência bacteriana como também elevando os gastos com antibióticos mais onerosos para o tratamento das mesmas. Esse controle cabe às comissões de controle de infecção hospitalar, aos serviços municipais de vigilância epidemiológica das secretarias da saúde e muito, também, a bons conhecimentos e educação médicos.

HISTÓRICO

O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria de tamanho pequeno, estrutura simples, composição frágil, mas possui funções fisiológicas de grande variedade, realiza proezas bioquímicas de intrincamento extraordinário e quando ataca o homem, inicia uma violenta doença muitas vezes fatal que pode ser reconhecida como uma das principais causas de morte na população (9).

O pneumococo é um diplococo gram positivo com extremidades afiladas que pertence à família *Streptococcus*, ao gênero *Streptococcus* e à espécie *Streptococcus pneumoniae*. Durante anos esse organismo tem sido sujeito a investigações, tem recebido muitas denominações que seguem a seguinte ordem cronológica (9):

- <i>Monas pulmonale</i> (Klebs)	1875
- <i>Microbe septicémique du saliva</i> (Pasteur)	1881
- <i>Pneumoniekokken</i> (Mátray)	1883
- <i>Coccus lancéolé de la pneumonie</i> (Talamon)	1883
- <i>Pneumoniemikrokokken</i> (Friedländer)	1883
- <i>Pneumonie-Micrococcen</i> (Friedländer)	1884
- <i>Micrococcus pasteuri</i> (Sternberg)	1885

- <i>Pneumoniemikrococcus</i> (Fraenkel)	1886
- <i>Pneumococcus</i> (Fraenkel)	1886
- <i>Bacillus septicus sputigenus</i> (Flügge)	1886
- <i>Diplokokkus lanceolatus pneumoniae</i> (Flügge)	1886
- <i>Diplococcus pneumoniae</i> (Weichselbaum)	1886
- <i>Bacillus salivarius septicus</i> (Biondi)	1887
- <i>Micrococcus pneumoniae crouposae</i> (Sternberg)	1887
- <i>Streptococcus lanceolatus Pasteuri</i> (Gamaléia)	1888
- <i>Diplococcus lanceolatus</i> (Foà, Bordoni-Uffreduzzi)	1888
- <i>Virus pneumonico</i> (Gabbi)	1889
- <i>Bacterium pneumoniae</i> (Migula)	1900
- <i>Diplococcus pneumoniae Weichselbaum</i> (Bergey)	1930

Em 1880, Pasteur na França e Sternberg nos EEUU, independentemente, isolaram, cultivaram e descreveram o *Streptococcus pneumoniae*. Sternberg inoculou sua própria saliva em ratos e Pasteur inoculou ratos com a saliva de uma criança que morreu por raiva. Pasteur publicou seus achados em 1881, alguns meses antes de Sternberg fazê-lo. Em 1897, usando soro antipneumocócico de rato, os pesquisadores franceses Bezançon e Griffon encontraram diferenças nas reações de aglutinação entre cepas de *Streptococcus pneumoniae*, concluindo, portanto, a existência de vários sorotipos desta bactéria (10). Entre 1921 e 1932 foram descritos 32 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae*, os quais foram numerados consecutivamente, de 1 a 32 (9, 10).

O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria comum encontrada na mucosa da nasofaringe e orofaringe de humanos saudáveis que são, em geral, resistentes a

infecções pneumocócicas. A doença pode ocorrer quando as defesas naturais estão enfraquecidas, ou seguindo-se a aquisição de uma nova cepa (11).

O *Streptococcus pneumoniae* pode ser fator causal de pneumonia, sinusite, otite, mastoidite, meningite, peritonite, nefrite, artrite e infecções em olhos e outros tecidos. A maioria dos casos de pneumonia lobar (alvéolo-ductal) são causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* (9).

A natureza e a severidade das infecções dependem do tipo sorológico, virulência, massa de cocos invasores, via de entrada e fatores de resistência natural ou adquirida em resposta a presença de organismos invasores (9).

Streptococcus pneumoniae dos tipos I e II são responsáveis por aproximadamente metade dos casos de pneumonia lobar (9).

Os vários tipos sorológicos encontrados na pneumonia lobar são, em ordem de freqüência: I, III, II, VIII, VII, V, XIV, XVIII. Nas crianças, *Streptococcus pneumoniae* dos três primeiros tipos são responsáveis por doenças em somente 36% dos casos, com os tipos XIV, I, VI, V, VII, IV, IX, XV e XIX ocorrendo mais freqüentemente na ordem mostrada (9).

A taxa de mortalidade da pneumonia pneumocócica tem sido relatada como 40 – 60% para os casos do tipo III, 41% para o tipo II, 25% para o tipo I, e para os tipos XVIII, VII e VIII próximo a 100% (9).

Na broncopneumonia, os tipos responsáveis por infecção, na ordem decrescente de incidência, são III, VIII, XVIII, X, V, VII, XX, II, XI e XIV (9).

Indivíduos saudáveis podem abrigar um ou mais tipos de *Streptococcus pneumoniae* na boca e orofaringe sem, contudo, desenvolver doença infecciosa (9).

O estado de portador pode ser devido a:

1. *Streptococcus pneumoniae* implantado pela transferência de outra pessoa, ou
2. Organismos que permanecem após doenças pneumocócicas.

O estado de portador pode ser curto (transitório), prolongado (crônico) ou esporádico (cronicamente intermitente) (9).

Antes da disponibilidade dos antibióticos a taxa de mortalidade para pneumonia pneumocócica com bacteremia não tratada era cerca de 80%. Inicialmente, a soroterapia diminuiu a mortalidade desses pacientes para 45%, mas foi a terapia com penicilina que alterou dramaticamente o balanço na batalha contra a doença pneumocócica, reduzindo a mortalidade para 17%. Entretanto, a tendência atual no aumento da resistência antimicrobiana pode ser a primeira indicação de um possível retorno à era pré-antibiótico (12 e 13).

PREVALÊNCIA DA RESISTÊNCIA

No passado, o *Streptococcus pneumoniae* era quase uniformemente suscetível à penicilina, dando aos médicos liberdade no uso deste antibiótico em infecções severas sem a necessidade de testes de susceptibilidade (12).

Em 1967, surge o primeiro relato de nativos da Nova Guiné colonizados com *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina. Subseqüentemente, uma cepa com resistência intermediária (MIC = 0,6 µg/ml) foi encontrada na Austrália numa paciente com quadro de hipogamaglobulinemia e bronquiectasias que havia recebido tratamentos prévios com penicilina, tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol e sulfametoxazol-trimetoprim (3,14 e 15).

Dos anos 60 até os anos 80, mesmo com o surgimento de *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, o tratamento permanecia baseado nesta droga, com alternativa para os macrolídeos ou tetraciclina, regimes usualmente reservados para pacientes com hipersensibilidade à penicilina (13).

A partir dos 1960 a resistência à penicilina e outros agentes antimicrobianos foram surgindo e espalhado-se rapidamente na Austrália e Nova Guiné inicialmente,

pela África do Sul nos anos 70, e por vários países da África, Ásia, e Europa durante os anos 80 (12, 16 e 17).

No início dos anos 90, o *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina permanecia restrito a países como África do Sul, Espanha, Austrália, Nova Guiné e Europa Oriental. Nos últimos 10 anos o alastramento de cepas resistentes tem sido dramático, com aumento particularmente documentado na França e América do Norte. Adicionalmente, países para os quais dados prévios não estavam disponíveis estão agora documentando taxas elevadas de resistência (16, 18, 19 e 20).

No continente africano, informações sobre resistência à penicilina fora da África do Sul permanecem raras. Alguns casos foram relatados em países como a Nigéria, Quênia e Zâmbia (3).

Na África do Sul, a prevalência de cepas resistentes aumentou de 4,4% entre 1979 a 1982, para 7% dos germes isolados entre 1983 e 1986. Alguns estudos mostraram taxas de resistência de até 19,6% e 24,2% naquele mesmo período (21 e 22). No início dos anos 90 a taxa de resistência intermediária era de 41,2% e a de alta resistência de 3,5% (23).

A distribuição da resistência à penicilina nos países da Europa deve ser analisada em separado para cada país. A Espanha, assim como Polônia e Hungria são os principais países onde a resistência ao pneumococo tem se manifestado, com mais de um terço dos microrganismos isolados apresentando MIC > 0,1µg/ml. A Inglaterra tem prevalência de resistência menor, abaixo de 4% (24), e a Irlanda do Norte

permanece com taxas de resistência menores que 1% (25). A maioria dos países europeus tem uma taxa global de resistência menor que 9% (26 e 27). Entretanto, na Espanha, em 1988, o *Streptococcus pneumoniae* sensível a penicilina correspondia a 81% das amostras, as cepas com sensibilidade intermediária a 13% e as cepas resistentes a 6%. Cinco anos após, em 1993 houve uma diminuição das cepas sensíveis para 65%, as cepas com sensibilidade intermediária aumentaram para 20% e as resistentes aumentaram para 15% (13 e 28).

Nos Estados Unidos, na década de 80, 96% das cepas de *Streptococcus pneumoniae* eram sensíveis à penicilina, cerca de 3,8% tinham resistência intermediária e 0,2% eram altamente resistentes (29). Alguns estudos mostravam uma resistência intermediária de no máximo 6%, sendo as cepas altamente resistentes incomuns (6). Já em 1995, a resistência à penicilina do *Streptococcus pneumoniae* aumentou para 9%, 15% para cepas com sensibilidade intermediária e somente 76% das cepas eram completamente sensíveis (30). Dois anos após, em 1997, as cepas com resistência intermediária permaneciam na faixa dos 15-18%, com em alguns estudos verificando taxas de resistência aumentando para 17% e em alguns outros para até 32%. Esses dados representam um aumento gradual no MIC de todas as cepas de *Streptococcus pneumoniae*, com um número substancial movendo-se para níveis intermediário ou resistente (15, 17, 31 e 32).

No Canadá a resistência à penicilina não tem aumentado com a mesma velocidade como tem ocorrido nos Estados Unidos. Em 1994-1995 somente 8% das cepas de *Streptococcus pneumoniae* eram intermediariamente resistentes, e 3% das

cepas eram resistentes à penicilina. Num estudo realizado em 1997, os índices de resistência à penicilina encontram-se em 6,8% (15 e 31).

No México, um estudo realizado em 1994 mostrou uma taxa de resistência à penicilina de 2,9% e de resistência intermediária de 12,6% (33).

Na América Latina, em 1997, estudo de pacientes hospitalizados com pneumonia mostrou que somente 62,5% das cepas de *Streptococcus pneumoniae* eram sensíveis à penicilina e nenhuma cepa resistente foi identificada. No Brasil, nenhuma cepa resistente de *Streptococcus pneumoniae* foi identificada em casos de pneumonias hospitalares (34 e 35).

Outro estudo efetuado na América Latina com amostras obtidas de pacientes com infecção do trato respiratório adquirida na comunidade mostrou, para o *S. pneumoniae*, uma sensibilidade de 60,9%, resistência intermediária de 28,7% e elevada resistência de 10,4% à penicilina (36 e 37). Os mais altos índices de sensibilidade foram encontrados na Argentina (76,7%) e no Brasil (71,6%), correspondendo a uma baixa resistência de 5,4% e 2,3% respectivamente. Os menores índices de sensibilidade foram encontrados no México, com 33,3% das cepas sensíveis e 23,3% das cepas resistentes. Chile e Uruguai também apresentam taxas de sensibilidade em torno de 50% e de resistência de 27,3% e 19,2%, respectivamente (36 e 37). Outro estudo realizado no Brasil, entre 1993 a 1997, evidenciou a presença de 7,4% dos *Streptococcus pneumoniae* com resistência intermediária e nenhuma bactéria foi identificada com elevada resistência. As bactérias identificadas com

resistência intermediária foram definidas como sendo dos sorotipos 6B, 14, 19F e 23F (11).

Em outro estudo recente efetuado no sul do Brasil, foi verificada a presença de resistência intermediária do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina em 15,8% e resistência plena à penicilina em 1,92% de 417 amostras obtidas de pacientes de hospitais de Porto Alegre (RS) no período de 1995-1998 (38). Dessas amostras 182 eram provenientes de pacientes da Santa Casa, dos quais observou-se resistência plena à penicilina em 1,65% dos casos.

Mais dados são necessários para avaliar a sensibilidade do *Streptococcus pneumoniae* em países asiáticos, especialmente devido a elevada prevalência de cepas resistentes na Nova Guiné (39).

Num estudo realizado no Japão entre 1988 e 1992 foi identificado um aumento na incidência de cepas resistentes de 4 para 9%, e de intermediárias de 4 para 26% (18).

Em Israel aproximadamente 40% de todos os isolados de *Streptococcus pneumoniae* em fluido de ouvido médio tem resistência intermediária à penicilina, mas cepas altamente resistentes são incomuns (40).

Países como Malásia e Paquistão apresentam taxas de resistência de 2% e 8,9%, respectivamente (3).

Desde as primeiras descrições de cepas de *Streptococcus pneumoniae* com decréscimo na sensibilidade à penicilina, tem havido um aumento nos relatos de infecções causadas por cepas com níveis elevados de resistência à penicilina e a múltiplos antibióticos, como macrolídeos, tetraciclina, cloranfenicol, sulfametoxazol-trimetoprim e cefalosporinas (13 e 28). Estudos comprovam que o *Streptococcus pneumoniae* com resistência intermediária ou alta resistência à penicilina também apresentam uma diminuição na sensibilidade a outros agentes β -lactâmicos (41).

A resistência do *Streptococcus pneumoniae* à eritromicina tem até recentemente permanecido com baixos níveis na maior parte do mundo. A maior prevalência de resistência à eritromicina é encontrada entre cepas que mostram resistência múltipla. Essa resistência é maior em países onde a droga é largamente usada (3). O uso da eritromicina em adultos para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade está também aumentando, não somente por causa da indicação em pacientes alérgicos à penicilina, mas também por causa da possibilidade de infecções por *Legionella*, *Chlamydia* e *Mycoplasma* (42).

A resistência aos macrolídeos do *Streptococcus pneumoniae* foi maior na França durante a década de 80, quando chegou à taxa de 25% (26).

A resistência do *Streptococcus pneumoniae* ao sulfametoxazol-trimetoprim foi inicialmente identificada em 1972 (43). Essa resistência também está associada a cepas com múltipla resistência. Cepas resistentes a sulfametoxazol-trimetoprim na Austrália, África do Sul e Espanha correspondem a 10,9%, 17,7% e 79,2%, respectivamente, dos germes isolados (3).

A emergência nos anos 60 de *Streptococcus pneumoniae* resistente à tetraciclina foi paralela ao disseminado uso dessa droga para o manejo das exacerbações agudas da bronquite crônica. O primeiro caso de resistência à tetraciclina foi relatado na Austrália em 1963 (44). O aumento da resistência do *Streptococcus pneumoniae* à tetraciclina, durante os anos 60, atingia 23% dos germes isolados (3). Aparentemente a resistência pneumocócica à tetraciclina declinou com o passar do tempo. Essa queda refletiu uma redução no uso deste antibiótico (26).

Streptococcus pneumoniae resistente ao cloranfenicol foi primeiramente identificado na Polônia em 1970 (3). Praticamente todas as cepas que mostraram resistência ao cloranfenicol são resistentes a outros agentes. Na Espanha, o consumo de cloranfenicol diminuiu e houve um decréscimo da resistência ao antibiótico de 70% nos anos 70 para 36% nos anos 80 (26).

A mais recente identificação de cepas resistentes às cefalosporinas, inclusive às de 3ª geração, é uma causa de preocupação adicional (28), visto que a droga de escolha para o tratamento inicial da meningite pneumocócica é a cefalosporina de 3ª geração (cefotaxime e ceftriaxone). No caso de resistência a essas drogas, rifampicina ou um glicopeptídeo deve ser adicionado ou utilizado nova classe de antibiótico como os carbapenens ou cefalosporinas de 4ª geração (45). O recente desenvolvimento de fluoroquinolonas com atividade aumentada para organismos gram positivos representa uma nova possibilidade de tratamento para infecções por *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (26).

O termo resistência à penicilina é mais comumente aplicado na literatura a todas as cepas com $MIC \geq 0,1 \mu\text{g/ml}$. Entretanto, o termo resistência à penicilina deve ficar reservado para cepas que apresentam um $MIC \geq 2 \mu\text{g/ml}$. Isso é comumente uma causa de confusão entre os dados existentes na literatura, devido à inclusão de cepas com resistência intermediária como sendo resistentes (3).

A relevância clínica da resistência intermediária no manejo da meningite e a importância da distinção entre resistência intermediária e de alto nível no manejo de todas as infecções pneumocócicas exige a utilização das duas subdivisões de resistência. Os termos *resistência intermediária* para *Streptococcus pneumoniae* para os quais o MIC da penicilina está entre 0,1 a 1,0 $\mu\text{g/ml}$, e *altamente resistentes* cepas altamente resistentes para as quais é desejável um $MIC \geq 2,0 \mu\text{g/ml}$ (3).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A resistência aos antibióticos pode ser classificada como natural, relativa ou absoluta. A resistência natural é a inatividade inerente de um antibiótico contra uma classe de organismos. A resistência relativa aos antibióticos refere-se a um aumento gradual na concentração inibitória mínima com o passar do tempo numa espécie bacteriana. Entretanto, a resistência relativa a um antibiótico pode não se manifestar clinicamente. Isso ocorre porque o aumento do MIC usualmente permanece dentro das concentrações clinicamente aceitáveis *in vivo*. Uma estratégia para superar a resistência relativa é usar antibióticos em doses máximas aceitáveis e não tóxicas. A resistência absoluta é aquela que não pode ser revertida através do aumento na concentração dos antibióticos (46).

O *Streptococcus pneumoniae* apresenta principalmente resistência relativa, a qual tem sido relatada ocorrer a quase todos os antibióticos. Em geral, o problema de resistência desse patógeno pulmonar é maior com antibióticos como penicilina, ampicilina, eritromicina, tetraciclina, cefalosporinas de 1ª geração e sulfametoxazol-trimetoprim; entretanto, diferentemente de outros patógenos respiratórios, o *Streptococcus pneumoniae* não adquire a habilidade de produzir β -lactamase (46).

O mecanismo da resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina envolve uma alteração molecular específica nos alvos de ação da penicilina, as proteínas ligadoras de penicilina (PBP), a qual confere uma redução na sensibilidade a todos os antibióticos β -lactâmicos, em maior ou menor extensão (45). Há seis PBPs encontradas em cepas sensíveis: 1a, 1b, 2x, 2a, 2b, e 3. A inibição delas pelos antibióticos β -lactâmicos produzem, sobre os microorganismos, os efeitos de lise, inibição do crescimento e divisão celular. Cada antibiótico tem maior afinidade por determinada PBP (47). Cepas microbianas com elevados níveis de resistência podem apresentar redução na afinidade até para as cinco PBP de alto peso molecular (3, 16, 48).

Cepas com nível de resistência muito baixa apresentam mutação na PBP 2x. Quando a resistência é intermediária, as modificações ocorrem nas PBPs 1a e 2x. Já quando a bactéria tem um alto nível de resistência há a presença de alterações principalmente nas PBPs 1a, 2x e 2b (45). O número de mutações dos genes que codificam tais proteínas correlaciona-se positivamente com o aumento da resistência bacteriana (48).

Essas mesmas proteínas ligadoras de penicilina são também importantes nas manifestações de resistência a outros antimicrobianos β -lactâmicos. Como resultado, antibióticos β -lactâmicos, em geral, têm sua atividade diminuída contra cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina (49).

Antibióticos sem atividade na parede celular, como a doxiciclina, azitromicina e quinolonas, não são afetadas pelas mudanças nas PBPs (46).

Número, tamanho molecular, e capacidade de ligação aos antibióticos das PBPs estão altamente conservadas nas espécies sensíveis à penicilina. Por outro lado, PBPs com propriedades alteradas têm sido identificadas em bactérias com resistência aumentada à penicilina ou a outros antibióticos β -lactâmicos (50).

Existem grandes diferenças entre as PBPs das cepas de *Streptococcus pneumoniae* altamente resistentes à penicilina quando comparadas com cepas sensíveis. A PBP de alto peso molecular 1a encontrada nas bactérias sensíveis não é detectada nas bactérias resistentes. Uma segunda diferença é que a PBP 2b não é detectada por testes de ligação com penicilina radioativa na cepa resistente. Portanto, uma pobre detecção da PBP 2b está relacionada a um decréscimo na afinidade das moléculas de penicilina à bactéria (50).

Altos níveis de resistência à penicilina e resistência múltipla são reconhecidos mundialmente em somente poucos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae*. Esses mesmos sorotipos dominam as cepas com resistência intermediária, embora haja outros sorotipos implicados na resistência intermediária à penicilina (3).

Os germes que mostram um elevado nível de resistência à penicilina e múltipla resistência a drogas, mais freqüentemente pertencem aos sorotipos 6, 9, 14, 15, 19 e 23, sendo que os sorotipos com resistência intermediária predominantes são os de número 6, 14, 19 e 23 (3, 23, 26,46 e 51).

Embora o mesmo número limitado de sorotipos que dominam a resistência múltipla e o alto nível de resistência à penicilina também são os sorotipos mais comuns associados com cepas com resistência intermediária à penicilina, o espectro de resistência intermediária tem expandido para praticamente todos os sorotipos. Os seguintes sorotipos têm sido relatados: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 33, 34 e 35. Deve ser enfatizado que apesar dessa grande diversidade de sorotipos, somente poucos dominam uma grande porcentagem de todas as cepas com resistência intermediária à penicilina, com algumas diferenças geográficas (3).

A evolução da resistência do *Streptococcus pneumoniae* às cefalosporinas é traçada por dois mecanismos. O primeiro é baseado na seleção de mutantes resistentes à penicilina e outros β -lactâmicos, resultando em mudanças nas proteínas ligadoras de penicilina (PBP) 2x e 2b. O segundo mecanismo de resistência é relacionado inteiramente a mudanças em PBPs 2x e 1a (19).

FATORES DE RISCO PARA O SURGIMENTO DA RESISTÊNCIA

O *Streptococcus pneumoniae* é o mais comum causador de infecções em seres humanos, tais como pneumonia adquirida na comunidade, sinusite, bronquite, bacteremia, meningite e otite média aguda (52).

A prevalência do *Streptococcus pneumoniae* nas pneumonias adquiridas na comunidade em adultos é de cerca de 34-39%, segundo estudo britânico (53), sendo o diagnóstico microbiológico estabelecido em cerca de 71% dos casos.

A emergência e o alastramento do *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina está intimamente relacionado ao consumo global de penicilina. Uma hipótese para o desenvolvimento da resistência sugere que ocorra uma redução progressiva das cepas altamente sensíveis. Isso é seguido por uma mudança na flora do trato respiratório no que se refere a esta bactéria, com tolerância ou resistência a níveis baixos de penicilina. A PBP 2b modificada do *Streptococcus pneumoniae* (que confere alto nível de resistência à penicilina) é a consequência de um longo processo envolvendo alterações mutacionais. Durante essa evolução molecular da enzima, um grande número de fenótipos do tipo resistência intermediária pode aparecer (26). Seleção natural pode produzir um aumento entre algumas cepas de resistência

intermediária, as quais podem colonizar não somente os pacientes, mas também a população normal. O efeito seletivo do consumo prolongado e repetitivo de antibióticos na população colonizada por cepas de resistência intermediária pode gradualmente encorajar a emergência de variantes com alto nível de resistência (26 e 54).

Numa análise restrita, a resistência antimicrobiana adquirida na comunidade compartilha de características epidemiológicas importantes: drogas antimicrobianas prescritas em excesso e usadas inapropriadamente, aumento na movimentação da população da terra, baixa taxa de vacinação anual contra *Streptococcus pneumoniae*, e amplificação da resistência por transmissão de pessoa-pessoa de microrganismos já resistentes em ambientes institucionais aglomerados, sejam eles centros de cuidados diários ou hospitais (12 e 55).

O fator preditor mais freqüente da presença de *Streptococcus pneumoniae* resistente a drogas é a história recente de terapia com antibióticos β -lactâmicos ou profilaxia. Estudos mostraram que 56% a 65% dos pacientes com infecções pneumocócicas resistentes à penicilina haviam recebido tratamento prévio com β -lactâmicos, enquanto somente 14% a 17% dos pacientes com infecções pneumocócicas sensíveis à penicilina haviam recebido previamente o antibiótico (56).

Outros determinantes para o surgimento de resistência são (3, 13, 15, 19, 51 e 57):

- Centro de cuidados diários, onde cepas de *Streptococcus pneumoniae* podem disseminar-se e persistir;
- Hospitalização recente, particularmente em hospitais com superlotação;
- Residência em áreas com presença de cepas resistentes;
- Crianças, mais notadamente abaixo dos 18 meses;
- Pacientes idosos (acima de 70 anos);
- Pacientes HIV positivos;
- Sexo masculino;
- Raça branca;
- Isolamento em líquido.

OBJETIVO

Principal

Verificar a resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina em pacientes com infecção do trato respiratório inferior, provenientes de Porto Alegre e de Caxias do Sul (RS).

MATERIAL E MÉTODOS

No período de julho de 1998 a julho de 1999 foram estudadas 107 cepas de *Streptococcus pneumoniae* a partir de materiais obtidos de pacientes ambulatoriais e internados no Pavilhão Pereira Filho da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre e no Hospital Medianeira de Caxias do Sul (RS), os quais apresentavam quadro clínico-radiológico de doença infecciosa do trato respiratório inferior. As análises microbiológicas foram efetuadas no setor de bacteriologia pulmonar do IPD (Instituto de Pesquisas Diagnósticas) da Santa Casa de Porto Alegre e no laboratório de microbiologia do Hospital Medianeira de Caxias do Sul. Dos 107 casos, o germe foi isolado no escarro em 86 (80,4 %), no lavado brônquico em 14 (13,5 %) e no aspirado traqueal em 7 (6,5%). A idade dos pacientes variou de 15 a 90 anos; 64 (60,0 %) deles eram homens e 43 (40,0 %) mulheres.

Na rotina do exame bacteriológico de escarro, o material, após ser dessalivado (58), era semeado em agar-sangue de carneiro a 5% e incubado a 36 graus centígrados em atmosfera de 5% de CO₂ por 24 horas, para a pesquisa preliminar do *Streptococcus pneumoniae*. As colônias suspeitas eram semeadas em meio de Mueller-Hinton para a realização do teste de sensibilidade a optoquina (59 e 60).

Um halo de inibição maior do que 14,0 mm significava que aquela colônia pertencia ao *Streptococcus pneumoniae*. Depois de isolado o germe, fazia-se o rastreamento quanto à sensibilidade à penicilina usando-se discos de oxacilina 1 µg. Um halo de inibição maior do que 20,0 mm indicava que o *Streptococcus pneumoniae* era sensível à penicilina, podendo ser considerado susceptível também a outros antibióticos tais como ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, cefaclor, cefepime, cefotaxime, cefprozil, ceftriaxone, cefuroxime e imipenem. Um halo de inibição menor do que 20,0 mm exigia que se realiza-se a verificação da concentração inibitória mínima (MIC) através do E-teste para realmente confirmar se o germe em estudo era resistente ou sensível à penicilina. Um *Streptococcus pneumoniae* com MIC igual ou menor a 0,06 µg/ml era considerado totalmente sensível à penicilina. Um MIC entre 0,1 a 1,0 µg/ml identificava uma bactéria com resistência intermediária e um MIC igual ou maior que 2 µg/ml indicava a presença de resistência (elevada) à penicilina.

Para a determinação da amostra que deveria ser estudada, admitiu-se um nível médio de alta resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina de 11,0 % na população mundial estudada. Presumiu-se que em nosso meio o nível de alta resistência não fosse superior a 5,0 %. Portanto, uma amostra de tamanho superior a 104 casos seria suficiente para confirmar essa impressão, obtendo-se um intervalo de confiança de 95,0 %.

As figuras a seguir ilustram colônias e os achados microscópicos do *Streptococcus pneumoniae*, e o E-test para a penicilina.

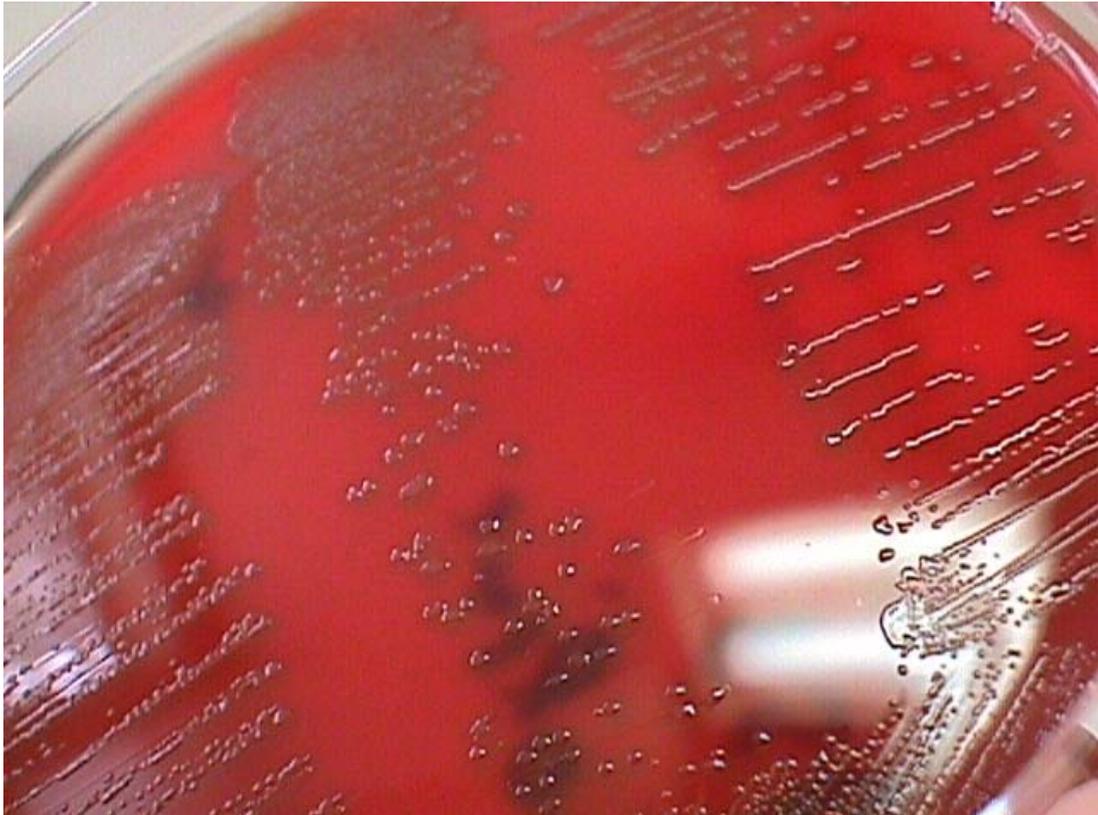


Figura 1 - Colônias de *Streptococcus pneumoniae* em meio de Mueller-Hinton (macroscopia)

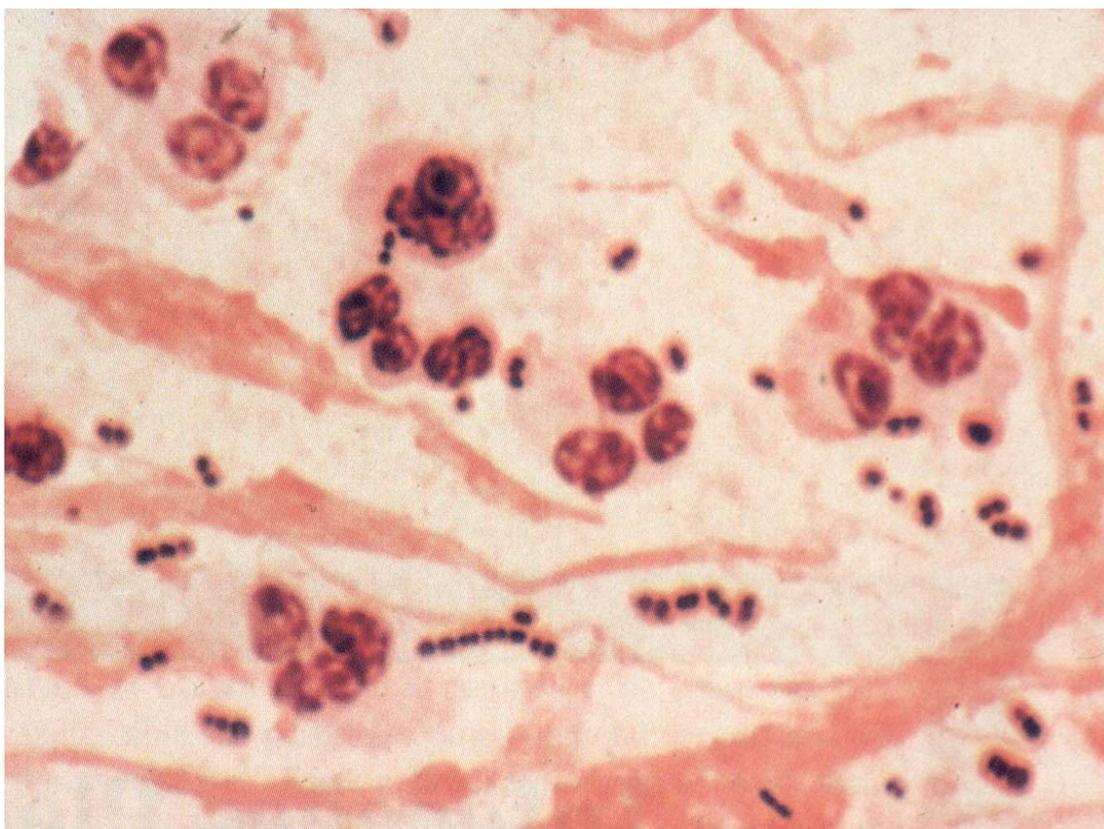


Figura 2 - Microscopia de um exame de escarro com a presença de diplococos gram-positivos (*Streptococcus pneumoniae*)



Figura 3 - Teste para determinação de MIC de *Streptococcus pneumoniae* – E-test.

Neste exemplo a bactéria era sensível à penicilina

RESULTADOS

Noventa e oito cepas apresentaram sensibilidade à penicilina sendo que somente nove cepas (8% das amostras) apresentaram resistência intermediária (MIC de 0.1 a 1,0 µg/ml).

As nove cepas com sensibilidade intermediária foram oriundas de exames de escarro. Cinco dessas amostras eram de pacientes do sexo feminino e 4 do sexo masculino. Nelas, o MIC teve uma variação de 0,19 a 1,25.

Nenhuma cepa com resistência (elevada) à penicilina (MIC > 2,0 µg/ml) foi identificada no presente estudo.

Segue-se a listagem dos casos estudados, com os respectivos resultados encontrados quanto à resistência.

Amostra	Origem	Sexo	MIC	Sensibilidade
1	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
2	Escarro	Fem	0,75	Intermediário
3	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
4	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
5	Escarro	Masc	0,25	Intermediário
6	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
7	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
8	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
9	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
10	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
11	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
12	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
13	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
14	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
15	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
16	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível

17	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
18	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
19	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
20	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
21	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
22	Escarro	Masc	0,19	Intermediário
23	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
24	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
25	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
26	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
27	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
28	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
29	Escarro	Fem	0,38	Intermediário
30	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
31	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
32	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
33	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível

34	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
35	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
36	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
37	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
38	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
39	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
40	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
41	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
42	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
43	Lavado Brônquico	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
44	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
45	Escarro	Fem	0,5	Intermediário
46	Escarro	Fem	1,25	Intermediário
47	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
48	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
49	Escarro	Masc	0,25	Intermediário
50	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível

51	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
52	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
53	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
54	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
55	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
56	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
57	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
58	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
59	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
60	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
61	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
62	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
63	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
64	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
65	Escarro	Fem	0,50	Intermediário
66	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
67	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível

68	Lavado Brônquico	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
69	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
70	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
71	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
72	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
73	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
74	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
75	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
76	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
77	Lavado Brônquico	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
78	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
79	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
80	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
81	Lavado Brônquico	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
82	Escarro	Masc	1,25	Intermediário
83	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
84	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível

85	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
86	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
87	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
88	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
89	Secreção Traqueal	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
90	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
91	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
92	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
93	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
94	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
95	Secreção Traqueal	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
96	Secreção Traqueal	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
97	Secreção Traqueal	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
98	Secreção Traqueal	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
99	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
100	Lavado Brônquico	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
101	Secreção Traqueal	Masc	$\leq 0,06$	Sensível

102	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
103	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
104	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
105	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível
106	Escarro	Fem	$\leq 0,06$	Sensível
107	Escarro	Masc	$\leq 0,06$	Sensível

Três casos são ilustrados abaixo:

CASO 1

Paciente G. A. C., masculino, 83 anos.

Paciente foi admitido no hospital com quadro de tosse produtiva, expectoração purulenta, dispnéia, febre e alteração do sensório.

História previa de Diabete Mellitus, HAS e fibrilação atrial.

Ausência de história de uso de antibiótico previamente à internação.

Exame físico:

- Ausculta pulmonar com estertores crepitantes em hemitórax esquerdo.

Exames laboratoriais e radiológicos:

- Hemograma com leucocitose e desvio à esquerda
- Radiograma de tórax mostrando área de consolidação no segmento basal posterior do lobo inferior esquerdo
- Função renal normal
- Escarro

Bacterioscópico: vários neutrófilos e vários diplococos gram positivos com presença de fagocitose.

Bacteriológico: *Streptococcus pneumoniae*

Antibiograma: sensível a penicilina (MIC \leq 0,06)

Antibiótico utilizado: amoxicilina – clavulanato.

Condições da alta: boas.

CASO 2

Paciente J.S., masculino, 70 anos.

Paciente admitido no hospital com sintomas de dispnéia, tosse produtiva com expectoração purulenta e cianose de extremidades. Ausência de hipertermia. Necessitou internação em Unidade de Tratamento Intensivo e suporte ventilatório mecânico.

História prévia de DPOC grave e cardiopatia hipertensiva.

Não estava usando nenhum antibiótico previamente à internação.

Exames laboratoriais e radiológicos:

- Hemograma com leucocitose e desvio à esquerda
- Função renal alterada
- Radiograma de tórax mostrando infiltrado alveolar basal bilateral, mais acentuado à esquerda com indefinição da cúpula diafragmática.
- Secreção traqueal:
 - # Bacterioscópico: vários neutrófilos, alguns macrófagos e vários diplococos gram positivos.
 - # Bacteriológico: *Streptococcus pneumoniae*
 - # Antibiograma: sensível a penicilina (MIC \leq 0,06)

Antibiótico utilizado: amoxicilina-clavulanato

Paciente evoluiu para óbito.

CASO 3

Paciente S.F.S.R.R., feminina 38 anos.

Paciente hospitalizada com sintomas de febre, tosse produtiva com expectoração purulenta, dispnéia, hipoxemia e cianose, dor torácica ventilatório dependente em hemitórax direito, calafrios. Referia história prévia de infecção viral de vias aéreas superiores.

Negava história de outras doenças ou uso de antibiótico previamente à internação hospitalar.

Exames laboratoriais e radiológicos:

- Hemograma com leucocitose e desvio à esquerda.
- Função renal normal
- Radiograma de tórax mostrando consolidação alvéolo-ductal em segmento apical de lobo superior direito
- Escarro:
 - # Bacterioscópico: vários neutrófilos, vários macrófagos e vários diplococos gram positivos, com fagocitose.
 - # Bacteriológico: *Streptococcus pneumoniae*
 - # Antibiograma: sensível a penicilina (MIC \geq 0,06).

Antibiótico utilizado: amoxicilina-clavulanato

Condições de alta: boas.

DISCUSSÃO

A baixa prevalência de resistência (elevada) ao *Streptococcus pneumoniae* à penicilina, inferior a 1,0 %, e resistência intermediária de 9,0 %, verificadas no presente estudo, coincide com o que tem sido encontrado em poucas regiões do mundo, mas difere do que é atualmente observado na maioria delas (1, 2, 4, 61 e 62). Os resultados são também semelhantes aos que foram registrados em trabalho brasileiro publicado em 2001 por Sader e col. , onde é referida resistência (elevada) do *Streptococcus pneumoniae* em 2,3 % de 176 amostras (37).

O uso de antibióticos na comunidade deve ser limitado tanto quanto possível. As indicações para antibioticoterapia – e tipos de antibiótico - em infecções do trato respiratório devem ser cuidadosamente analisadas, considerando-se o risco de disseminação de organismos patogênicos resistentes, particularmente em locais onde a resistência ainda se mantém baixa (26). O controle da prescrição que leve ao decréscimo do consumo ambulatorial abusivo de antibióticos pode reduzir significativamente a prevalência de *Streptococcus pneumoniae* resistente às drogas (13).

A emergência de *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina torna as doenças pneumocócicas mais difíceis de serem tratadas, e pode aumentar as complicações sérias e os custos com os cuidados de saúde (51).

O aprimoramento dos métodos para detecção de infecções pneumocócicas são bem-vindos, e desejáveis as verificações periódicas do nível de resistência, no sentido de orientar tanto a terapêutica como detectar possíveis causas de eventual incremento no número de germes resistentes. A bacteriologia bem executada no material a fresco, as novas técnicas para detecção de antígeno capsular do *Streptococcus pneumoniae* e a reação em cadeia da polimerase (PCR) vêm ao encontro desses propósitos. A PCR pode ser utilizada para determinar a sensibilidade à penicilina do *Streptococcus pneumoniae*, especialmente em amostras obtidas de sítios estéreis, tais como sangue ou líquor (63 e 64).

O uso de vacinas anti-pneumocócicas pode diminuir a necessidade de antibióticos (26 e 46), recomendando-se pessoas com idade ≥ 65 anos, idosos institucionalizados, ou outros indivíduos que tenham risco aumentado para doença pneumocócica devam receber a vacina (65).

Num estudo realizado buscando verificar a sensibilidade *in vitro* do *Streptococcus pneumoniae* mostrou que a amoxicilina, com ou sem clavulanato, e a penicilina G são os antibióticos β -lactâmicos mais efetivos quando o microorganismo é sensível à penicilina ou quando apresenta a ela resistência intermediária (66). Estudos sugerem que elevadas doses de penicilina G intravenosa

podem ser efetivas em pacientes com pneumonia pneumocócica causada por cepas para a qual o MIC da penicilina variou de 0,12 a 2 µg/ml (28).

Cuidado especial devemos ter em prever a atividade da amoxicilina e amoxicilina-clavulanato através da atividade da penicilina. Não é incomum que casos de *Streptococcus pneumoniae* com resistência elevada ou intermediária à penicilina, sejam sensíveis à amoxicilina e/ou amoxicilina-clavulanato (67). Esses antibióticos devem, então, ser testados independentemente. Falha na resposta à terapia com penicilina ou ampicilina pode ocorrer em alguns pacientes com infecções pneumocócicas com germe resistente à penicilina. Estes pacientes costumam se mostrar criticamente doentes na admissão ou apresentam doença de base com infecção, como é o caso dos pacientes HIV positivos. Deve ser lembrado, outrossim, que no tratamento da meningite o uso isolado de penicilina é inapropriado (68).

Uma seleção cuidadosa do antibiótico para uma terapia empírica inicial requer que o médico esteja ciente dos modelos de sensibilidade em determinada área geográfica. A identificação de pacientes com maior risco de morte, ou que tenham uma cepa resistente, pode ajudar na escolha do tratamento mais adequado (28).

Uso de dados de vigilância local sobre susceptibilidade antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae* tem sido recomendado como guia de tratamento empírico para infecções pneumocócicas, mas tais dados não existem na maioria das comunidades (52). Laboratórios de microbiologia devem estar capacitados para realizar a identificação do *Streptococcus pneumoniae* e determinar sua sensibilidade.

Na maioria das doenças causadas por esta bactéria há facilidades para a obtenção de amostras como escarro e aspirado traqueal, assim como de sangue e líquido (69).

CONCLUSÃO

Em 107 amostras estudadas de materiais obtidos de pacientes com doença pulmonar infecciosa, provenientes de Porto Alegre e de Caxias do Sul (RS), a prevalência de resistência (elevada) do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina foi zero, e de resistência intermediária foi de 9,0 %.

BIBLIOGRAFIA

1. Murray BE. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. *J Infect Dis* 163:1185-1194, 1991.
2. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Disease, 4th ed Churchill Livingstone, N.York. 1995; pp 1111-1126.
3. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clinical Microbiology Reviews* 3(2):171-196, 1990.
4. Patey O, Laaix Ch. Orietations du traitement dans lê infections pneumoniciques broncho-pulmonares et meningées avec le development des souches résistantes à la penicilline G. *Med Mal Infect* 21:292, 1991.
5. Petrillo VF. Aspectos da contaminação ambiental, resistência aos antimicrobianos e disseminação dos bacilos gram negativos na infecção hospitalar. *Rev Pesq Med* 19(1):23-30, 1985.

6. Spika JS, Facckam RR, Plikaytis BD, Oxtoby MJ, The Pneumococcal Surveillance Working Group. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1979-1987. J Infect Dis 163:1273-1278, 1991.
7. Barret FF, McGehee Jr RF, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. N Eng J Med 279:441-448, 1978.
8. Petrillo VF. *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina – uma experiência em Porto Alegre. Rev Med Santa Casa 3(5):560-561, 1991.
9. White, B. – History of pneumococcus. In: Benjamin White. The Biology of Pneumococcus – The bacteriological, biochemical, and immunological characters and activities of diplococcus pneumoniae. New York: Commonwealth Fund Book; 1979: 1-29.
10. Henrichsen, J. Typing of *Streptococcus pneumoniae*: past, present, and future. The Am J Med 107(1A):50S–54S, 1999.
11. Brandileone MCC, Vieira VSD, Casagrande ST, et al. Characteristics of isolates *Streptococcus pneumoniae* from middle aged and elderly adults in Brazil: capsular serotypes and antimicrobial sensitivity with invasive infections. Braz J Infect Dis 2(2):90-96, 1998.

12. Jernigan DB, Cetron MS and Breiman RF. Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP) – A strategy from the DRSP working group. JAMA 275(3):206-209, 1996.
13. Ball, P. Therapy for pneumococcal infection at the millennium: doubts and certainties. Am J Med 107(1A):77S-85S, 1999.
14. Hansman D and Bullen MM. A Resistant pneumococcus. The Lancet 2:264–265, 1967.
15. Barry, AL. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America. Am J Med 107(1A):28S-33S, 1999.
16. Muñoz R, Coffey TJ, Daniels M, *et al.* Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 164:302–306, 1991.
17. Appelbaum PC. Emerging resistance to antimicrobial agents in gram-positive bacteria. Drugs 51(suppl 1):1-5, 1996.
18. Yoshida R, Kaku M, Kohno S, *et al.* Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. Antimicrobial Agents and Chemotherapy and Chemotherapy 39(5):1196–1198, 1995.

19. Klugman KP. Epidemiology, control and treatment of multiresistant pneumococci. *Drugs* 52(suppl 2):42–46, 1996.
20. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, *et al.* Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a french survey. *Clin Inf Dis* 22:63-72, 1996.
21. Klugman KP and Koornhof HJ. Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979-1986. *J Infect Dis* 158:956-964, 1988.
22. Klugman KP, Koornhof HJ, Wasas A, Storey K and Gilbertson I. Carriage of penicillin-resistant pneumococci. *Arch Dis Child* 61:377-381, 1986.
23. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic – resistant pneumococcal disease in South African children. *AJDC* 146:920-923, 1992.
24. Nair P. Incidence of decreased penicillin sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* from clinical isolates. *J Clin Pathol* 41:720-721, 1988.
25. Lafong AC, Crothers E, Bamford KB and Rooney PJ. Distribution of serotypes and antibiotic resistance among pneumococci in Northern Ireland. *J Infect* 16:235-242, 1988.

26. Baquero F, Martínez-Beltrán J and Loza E. A review of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 28(Suppl C):31–38, 1991.
27. Privitera G. Penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *Diag Microbiol Infect Dis* 19:157-161, 1994.
28. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, *et al.* Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 333:474–480, 1995.
29. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW and Redding JS. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 34(11):2075–2080, 1990.
30. Doern GV, Brueggemann A, Holley Jr HP and Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 40(5):1208-1213, 1996.
31. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K, and the SENTRY Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the

- SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997).
Antimicrob Agents Chemother 42(7):1762–1770, 1998.
32. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G, Pankuch GA and Appelbaum PC. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 43(8):1901-1908, 1999.
33. Novales MGM, Santos FS, Gallardo HG, *et al.* *Streptococcus pneumoniae*: low frequency of penicillin resistance and high resistance to trimethoprim – sulfamethoxazole in nasopharyngeal isolates from children in a rural area in Mexico. Arch of Med Res 28(4):559-563, 1997.
34. Sader HS, Jones RN, Gales AC, *et al.* Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in latin american medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997). Diagn Microbiol Infect Dis 32:289–301, 1998.
35. Sader HS, Mendes RE, Gales AC, *et al.* Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros – resultados do programa SENTRY, 1997 e 1998. J Pneumol 27(2):59-67, 2001.

36. Sader HS, Gales AC, Granacher TD, Pfaller MA, Jones RN and The SENTRY Study Group (Latin America). Prevalência e resistência a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório na América Latina: resultados do programa SENTRY de vigilância de resistência a antimicrobianos (1997-1998). *Braz J Infect Dis* 4(5):245-252, 2000.
37. Sader HS, Gales AC, Reis AO, Zoccoli C, Sampaio J and Jones RN. Sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório de pacientes com infecções respiratórias adquiridas na comunidade: resultados brasileiros do programa SENTRY de vigilância de resistência a antimicrobianos dos anos de 1997 e 1998. *J Pneumol* 27(1):25-34, 2001.
38. Dias, CAG. Susceptibilidade à antimicrobianos e diversidade fenotípica e genética do *Streptococcus pneumoniae* isolados em Porto Alegre, RS (1995-1998). Tese de Mestrado apresentado no Instituto de Microbiologia Prof. Promulo Góes (UFRJ). Rio de Janeiro - 2000
39. Gratten M, Naraqi S and Hansman D. High prevalence of penicillin-insensitive pneumococci in Port Moresby, Papua New Guinea. *Lancet* ii:192-195, 1980.
40. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, *et al.* Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 15(11):980-985, 1996.

41. Liñares J, Alonso T, Pérez JL, *et al.* Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 30:279-288, 1992.
42. Macfarlane JT. Treatment of lower respiratory infections. *Lancet* ii:1446-1449, 1987.
43. Howe JG and Wilson TS. Cotrimoxazole-resistant pneumococci. *Lancet* ii:185, 1972.
44. Evans W and Hansman D. Tetracycline-resistant pneumococcus. *Lancet* i:451, 1963.
45. Klugman K, Goldstein F, Kohno S and Baquero F. The role of fourth-generation cephalosporins in the treatment of infections caused by penicillin-resistant streptococci. *Clin Microbiol Infect* 3(1):S48-S60, 1997.
46. Cunha BA and Shea KW. Emergence of antimicrobial resistance in community-acquired pulmonary pathogens. *Semin Respir Infect* 13(1):43-53, 1998.
47. Severin A, Severina E and Tomasz A. Abnormal Physiological properties and altered cell wall composition in *Streptococcus pneumoniae* grown in the presence of clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 41(3):504-510, 1997.

48. Zettler EW: Diagnóstico molecular e epidemiologia da resistência antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae* através da Reação em Cadeia da Polimerase. Tese de Doutorado, PPG em Medicina-Pneumologia (UFRGS), 2000.
49. Doern GV. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tract. *Am J Med* 99(suppl 6B):3S-7S, 1995.
50. Hakenbeck R, Ellerbrok H, Briese T, Handwerker S and Tomasz A. Penicillin-binding proteins of penicillin-susceptible and –resistant pneumococci: immunological relatedness of altered proteins and changes in peptides carrying the beta-lactam binding site. *Antimicrob Agents Chemother* 30(4):553–558, 1986.
51. Soares S, Kristinssen KG, Musser JM and Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980s. *J Infect Dis* 168:158-163, 1993.
52. Plouffe JF, Breiman RF and Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae* – implications for therapy and prevention. *JAMA* 275(3):194–198, 1996.
53. Neill AM, Martin IR, Weir R, *et al.* Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 51:1010–1016, 1996.

54. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, *et al.* Low dosage and long treatment duration of β -lactam – risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA 279(5):365-370, 1998.
55. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, *et al.* Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. JAMA 275(3):234–240, 1996.
56. Jackson MA, Shelton S, Nelson JD and McCracken GH. Relatively penicillin-resistant pneumococcal infections in pediatric patients. Pediatr Infect Dis 3:129-132, 1984.
57. Jonh P, Kimari J, Gillks C. *Streptococcus* resistant to penicillin and tetracycline associated with HIV seropositivity. Lancet 346:898-1034, 1995.
58. Petrillo VF, Porto NS. A bacteriologia artesanal do escarro. Rev Med Santa Casa 9(16):1690-1692, 1998.
59. Gardam MA and Miller MA. Optochin revisited: defining the optimal type of blood agar for presumptive identification of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 36(3):833-834, 1998.
60. Mundy L, Janoff EN, Schwebke KE, Shanholtzer CJ and Willard KE. Ambiguity in the identification of *Streptococcus pneumoniae* optochin, bile solubility,

- quellung, and the accuprobe DNA probe tests. *Am J Clin Pathol* 109(1):55-61, 1998.
61. Lederberg J, Shope RE, Oaks sc Jr. Emerging infections: microbials theats to health in the United States. Washington DC: National Academic Press, 1992.
62. Chesney PJ. The scating problem of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Dis Child* 146:912-916, 1992.
63. Lankinen KS, Salo P, Rapola S, Salo E, Takala AK and Leinonen M. Pneumococcal capsular antigen detection after enrichment culture: an alternative to culture methods in epidemiologic research. *Am J Trop Med Hyg* 56(2):211-215, 1997.
64. Jalal H, Organji S, Reynolds J, Bennett D, O'Manson Jr E and Millar MR. Determination of penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* using the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 50:45-50, 1997.
65. CDC. Outbreaks of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents in chronic – care facilities – Massachusetts, October 1995; Oklahoma, February 1996, and Maryland, May-June 1996 (MMWR. 1997; 46: 60-62) *JAMA* 277(6):452-453, 1997.

66. Thorburn CE, Knott SJ and Edwards DI. In vitro activities of oral β -lactams at concentrations achieved in humans against penicillin-susceptible and resistant pneumococci and potential to select resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 42(8):1973-1979, 1998.
67. Butler DL, Gagnon RC, Miller LA, Poupard JÁ, Felmingham D and Grüneberg. Differences between the activity of penicillin, amoxicillin, and co-amoxyclov against 5, 252 *Streptococcus pneumoniae* isolates tested in the Alexander Project 1992-1996. *J Antimicrob Chemother* 43:777-782, 1999.
68. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 14(10):885–890, 1995.
69. Reimer LG and Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 26:742-748, 1998.

ABSTRACT

Antibiotic resistance to the common respiratory tract pathogens is increasing worldwide. Recently, penicillin-resistant pneumococci have been isolated in several countries, and the incidence of these strains has risen alarmingly. The increased of resistance with consequence therapeutic implications has led to a re-evaluation of β -lactam antibiotics for the treatment of streptococcal infections.

In present study a total of 107 isolates of *Streptococcus pneumoniae* from samples of adult hospitalized patients and outpatients were prospectively collected in 2 different medical centers of Rio Grande do Sul - Brazil (Caxias do Sul and Porto Alegre) with clinical and radiologic signs of respiratory infections, were analyzed with objective to study the penicillin-resistant pneumococci. The samples consisting of sputum (80,4%), bronchial lavage (13,5%) and inhaled traqueal (6,6%) had been collected in the period understood between 98 July and 99 July. The material was sown in agar-blood and the colonies suspicion of *Streptococcus pneumoniae* had been transferred to Mueller-Hinton for test of optochin and for sensitivity to penicillin test with oxacilin disks. One inhibition of the lesser that 20 mmm for oxacilin indicates the test accomplishment to determine minimum inhibitory concentration (MIC) with E-test.

A total of 9 strains were intermediate-resistant to penicillin (MIC 0,1-1,0 μ g/ml) and neither was resistant to penicillin (MIC \geq 2,0 μ g/ml). Monitoring local of antimicrobial resistant strains is of great importance to clinicians for the management of pneumococcal infections.