



ARTIGO ORIGINAL

S. pneumoniae isolados da nasofaringe de crianças sadias e com pneumonia: taxa de colonização e suscetibilidade aos antimicrobianos

Nasopharyngeal isolates of S. pneumoniae from healthy carriers and children with pneumonia: colonization rates and antimicrobial susceptibility

Luís C. Rey¹, Bart Wolf², J. Luciano B. Moreira³, Jan Verhoef⁴, Calil K. Farhat⁵

Resumo

Objetivos: comparar as taxas de colonização e a resistência antimicrobiana de pneumococos em nasofaringe de crianças sadias e com pneumonia.

Métodos: estudo de tipo transversal. As crianças sadias foram recrutadas em centros de vacinação (CV) e creches públicas (CP), selecionados aleatoriamente, e aquelas com pneumonia em emergências pediátricas. Foram utilizados *swabs* flexíveis de alginato para a colheita do material de nasofaringe. O isolamento e a identificação dos pneumococos seguiram procedimentos padronizados. As concentrações inibitórias mínimas (CIM) foram determinadas por microdiluição em placas.

Resultados: foram estudadas 911 crianças, 429 sadias (60% portadoras de pneumococo, sendo 72% destas recrutadas em CP e 49% em CV) e 482 com pneumonia (50% de portadoras) ($p=0,002$). De 441 isolados com CIM determinadas, 198 (45%) apresentavam resistência intermediária, e 16 (4%) apresentavam resistência plena à penicilina. As taxas de resistência dos pneumococos isolados de portadores sadios e com pneumonia, respectivamente, foram: penicilina 48% (CV 37% e CP 55%) e 50% ($p>0,05$); eritromicina: 28% e 19% ($p=0,05$); cotrimoxazol 81% e 76% ($p>0,05$); cloranfenicol 6% e 7% ($p>0,05$), rifampicina 5% e 3% ($p>0,05$), ceftriaxone 2 e 4% ($p>0,05$) e vancomicina 0%, para ambos grupos. Foi constatada associação entre as resistências do pneumococo à penicilina, eritromicina e ao cotrimoxazol.

Conclusões: a taxa de portador de pneumococos foi maior em crianças sadias do que naquelas com pneumonia. As resistências dos pneumococos à penicilina e ao cotrimoxazol foram elevadas, sobretudo entre os usuários de creches públicas.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (2): 105-12: Streptococcus pneumoniae, resistência aos antibióticos, infecção respiratória aguda, pneumonia.

Abstract

Objectives: to compare colonization rates and antimicrobial resistance of nasopharyngeal pneumococci in healthy carriers and children with pneumonia.

Methods: a cross-sectional study. Healthy subjects of this study were selected from randomly chosen immunization centers and day-care centers, and those with pneumonia were selected in pediatric emergency rooms. Flexible pernasal alginate swabs were employed to collect nasopharyngeal pneumococci specimens. Isolation and identification were performed according to standard procedures. Minimum Inhibitory Concentrations were assessed by microdilution techniques.

Results: we studied 911 children, 429 healthy controls (60% of carriers, 72% attending day care centers and 49% recruited in immunization centers) and 482 children with pneumonia (50% of carriers) ($P=0.02$). The Minimum Inhibitory Concentration of penicillin to 441 isolates detected 198 (45%) of intermediate and 16 (4%) fully resistant pneumococci. Antimicrobial resistance rates of isolates from healthy carriers and children with pneumonia were, respectively: penicillin 48% (37% for immunization centers and 55% for day-care centers) and 50% ($P>0.05$), erythromycin 28% and 19% ($P=0.05$); cotrimoxazole 81% and 76% ($P>0.05$), chloramphenicol 6% and 7% ($P>0.05$), rifampin 5 and 3% ($P>0.05$) ceftriaxone 2 and 4% ($P>0.05$) and vancomycin 0% in both groups. An association among pneumococcal resistance to penicillin, erythromycin and cotrimoxazole was detected.

Conclusions: pneumococcal carriage rate was higher in healthy children than in children with pneumonia. Penicillin and cotrimoxazole resistance rates were high, especially among those attending day-care centers.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (2): 105-12: Streptococcus pneumoniae, antibiotic resistance, acute respiratory infection, pneumonia.

1. Pediatra Doutor, Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará e do Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza.

2. Pediatra Doutor, Chefe do Serviço de Pediatria do Hospital S. Lucas Andreas, Amsterdam, Holanda.

3. Professor Doutor, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

4. Professor Doutor, Chefe do Instituto Eijkman-Winkler, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Holanda.

5. Professor Titular Doutor, Disciplina de Doenças Infecciosas, Dep. de Pediatria da Univ. Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo. Financiamento da pesquisa: Department of Child and Adolescent Health and Development, Organização Mundial da Saúde, Genebra, Suíça. Reg. File C6/181/384. Tese apresentada à Univ. Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Artigo submetido em 16.08.01, aceito em 30.01.02.

Introdução

Infecções respiratórias agudas causadas por *S. pneumoniae* são causa de elevada morbi-mortalidade em crianças de países em desenvolvimento. A cada ano, 150.000 óbitos em menores de cinco anos ocorrem nas Américas; 90% destas mortes estão concentradas nos países ou regiões mais pobres do continente¹. A Organização Mundial da Saúde tem enfatizado a necessidade de se tratar precocemente as pneumonias em menores de cinco anos, através de critérios diagnósticos de presença de tosse e taquipnéia (frequência respiratória acima de 50 por minuto em menores de 12 meses, e acima de 40 por minuto em crianças maiores de 1 ano), e do uso de penicilinas e cotrimoxazol, como as principais drogas para tratar pneumonias leves e moderadas no nível primário de atenção². O programa de controle das infecções respiratórias agudas (IRA) tem sido aplicado em escala mundial, sobretudo nos países em desenvolvimento, salvando muitas vidas, uma vez que permite que profissionais não-médicos identifiquem e tratem as pneumonias, favorecendo a universalização da atenção de saúde.

No entanto, taxas crescentes de *S. pneumoniae* resistentes aos antibióticos, particularmente à penicilina e ao cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima), têm sido referidas em todo o mundo³. Isso é motivo de grande preocupação para os países em desenvolvimento, nos quais o maior custo de drogas alternativas pode comprometer os programas de controle das IRA. Vários desses países realizaram estudos de vigilância da resistência do *S. pneumoniae* à penicilina, para avaliar a magnitude do problema, e identificar os principais fatores associados à emergência da resistência do pneumococo e os principais sorotipos envolvidos, contribuindo para o desenvolvimento de uma vacina polissacarídica conjugada. Na América Latina, o projeto multicêntrico SIREVA estudou pneumococos a partir de fluidos estéreis (sangue, liquor, derrames) em pacientes com infecções sistêmicas. No Brasil, 20% de pneumococos tinham sensibilidade reduzida à penicilina, e 1,4%, resistência plena⁴.

Ainda que os pneumococos colonizando nasofaringe não possam ser considerados causadores diretos de infecções severas ou mesmo moderadas, seu estudo é útil para avaliar a prevalência da resistência antimicrobiana em determinada comunidade. Pela sua praticidade, a vigilância de pneumococos colonizando a nasofaringe em crianças tem sido realizada, por exemplo, em epidemia de pneumococos resistentes na África do Sul⁵ (32 a 45% de resistência à penicilina), no Paquistão⁶ (7-14% resistentes à penicilina), em grupos de crianças com alta resistência de Taiwan⁷ (71% de resistentes), mas também em contingentes menores, como surtos de infecção por pneumococos resistentes em creches⁸⁻¹¹.

Os grandes estudos sobre *S. pneumoniae* geralmente carecem de informação clínica dos pacientes. Além disso, dados sobre a prevalência e o perfil de resistência de isolados em portadores são escassos no Brasil, e têm sido

realizados sobretudo no sul do país. Não existem estudos sobre o estado de portador e sobre a resistência aos antibióticos, comparando crianças com pneumonia e controles sadios, e que acrescentem dados clínicos ao estudo microbiológico. Nosso objetivo foi conhecer a taxa de colonização por *S. pneumoniae*, o perfil de resistência antimicrobiana, relacionando crianças com pneumonia e sadias, e associando estes dados com fatores epidemiológicos, clínicos e individuais dos portadores.

Métodos

Casuística

As crianças estudadas residiam em Fortaleza e tinham entre dois e 59 meses de idade. Os participantes foram selecionados segundo as categorias crianças com pneumonia e controles saudáveis, cada grupo com participantes menores e maiores de um ano.

Crítérios de inclusão de crianças no grupo pneumonia

Crianças com pneumonia foram admitidas, seqüencialmente, no estudo, a partir de três grandes emergências públicas pediátricas, e diagnosticadas segundo os critérios da OMS para pneumonia: história de tosse e taquipnéia (acima de 50 respirações por minuto, em crianças de dois a 12 meses, e acima de 40 por minuto, em crianças de um a cinco anos), ou tiragem subcostal (sensibilidade de 77-81% e especificidade de 77-80%, conforme estudos nas Filipinas e Suazilândia)¹².

Crítérios de inclusão de crianças sadias

O grupo sadio teve duas origens: crianças recrutadas durante visitas a centros de vacinação (CV) e crianças usuárias de creches públicas (CP). Postos de vacinação e creches municipais foram selecionados aleatoriamente, por estratificação dos oito distritos sanitários de Fortaleza. Foram selecionadas 8 de 50 unidades de saúde com vacinação regular e 11 de 150 creches com crianças menores de 12 meses, patrimoniais ou conveniadas com a FEBEM do Ceará.

Crítérios de exclusão

Os critérios de exclusão das crianças foram: internamento hospitalar nos últimos três meses, história de consumo de antibiótico por cinco dias ou mais, em doses adequadas, nos últimos 30 dias, presença de doença anterior moderada a severa, orgânica ou sistêmica. As crianças sadias não haviam apresentado febre nos sete dias anteriores.

Métodos laboratoriais

O material de nasofaringe, colhido com swab pernasal de haste flexível e ponta de alginato de cálcio (Transwab[®], Medical Wire & Equipment, Wiltshire, Reino Unido), foi encaminhado, em meio Amies, ao Laboratório de Microbi-

ologia da Universidade Federal do Ceará, duas a seis horas após a colheita.

Uma vez no laboratório, os swabs foram rolados em placas de TSA com sangue de carneiro e contendo 5 mg/l de gentamicina (SBA-Gen), e incubadas em jarras com vela, a 37°C, por 48 horas. A identificação inicial foi realizada pelo aspecto característico das colônias e confirmada pela sensibilidade ao disco de 5µg de optoquina e teste de diluição em bile, conforme descrito anteriormente¹³.

As amostras identificadas como *S. pneumoniae* foram submetidas ao teste de triagem da sensibilidade aos beta-lactâmicos pelo método de difusão pelo disco de 1µg de oxacilina (P-discs, Oxoid, Hampshire, Reino Unido), em placas de ágar Mueller-Hinton com sangue de carneiro. Após os testes, as amostras foram introduzidas em tubos criogênicos com tampa rosqueada (Microbank®, Pro-Lab Diagnostics, Neston, Reino Unido), e conservadas a -80°C. Após transporte ao Instituto Eijkman-Winkler, Holanda, realizou-se a determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos antibióticos pelo método de microdiluições em placas (Sensititre HP Panel®, AccuMed Int, Sussex, Reino Unido); a suscetibilidade foi interpretada segundo os critérios do NCCLS para CIM limítrofes¹⁴. Foram testados: penicilina, ceftriaxona, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol, rifampicina, cloranfenicol e vancomicina. As concentrações utilizadas foram (em mg/l): 0,008 - 0,015 - 0,03 - 0,06 - 0,12 - 0,25 - 0,5 - 1,0 - 2,0 - 4,0 - 8,0 - 16,0. O método Sensititer, de microdiluição em placas, é utilizado com bons resultados em programas multicêntricos mundiais de vigilância da resistência de germes do trato respiratório inferior, como o projeto Alexander, e foi avaliado pelo *Centers for Disease Control*¹⁵ como adequado e comparável ao E-teste.

Aspectos estatísticos

O cálculo amostral baseou-se em uma taxa de portadores de pneumococos hipotética, de 50% da população estudada, e em uma resistência à penicilina geral dos isolados de pneumococos de 25%, segundo estudos anteriores²². Para o teste bicaudal, adotou-se um intervalo de confiança de 95% (IC95%) de $\pm 10\%$. Utilizou-se um efeito do desenho = 2 (amostragem por agrupamentos). Foi acrescentada uma margem de segurança da amostra de 10%, perfazendo cerca de 450 crianças recrutadas em cada grupo clínico¹⁶.

Os dados clínicos e microbiológicos foram recolhidos em formulários específicos e digitados em computadores. Para a análise, foram utilizados os programas Epi Info 6.04¹⁶ e Excel for Windows 2000. Após verificação da consistência dos dados, foram utilizados métodos paramétricos (médias e desvios-padrão) e não-paramétricos (análise de variância) para comparar as diferentes variáveis entre os grupos. Em todos os casos, utilizou-se um erro de primeira ordem de 5%.

As mães ou os responsáveis pelas crianças foram previamente informados dos objetivos e procedimentos do estudo, tendo sido solicitada autorização verbal para a colheita

do material de nasofaringe e exame clínico da criança. Esta pesquisa obteve aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Conselho Regional de Medicina do Ceará e da Universidade Federal de São Paulo.

Resultados

Participantes e estado de portador

Foram recrutadas 911 crianças entre março e dezembro de 1998. De 907 destas com idade conhecida, 44% eram menores de 12 meses. As crianças com diagnóstico de pneumonia foram 482 (53%) e se distribuíram, segundo a idade, em 66% menores e 34% maiores de 12 meses. Entre as 429 crianças saudáveis, 216 foram recrutadas em postos de vacinação (99% menores de 12 meses) e 213 freqüentavam creches públicas, das quais, 194 (91%) tinham um ano ou mais.

Foram isolados *S. pneumoniae* em 500 crianças, perfazendo uma taxa de portador de 55% [Intervalo de Confiança 95% (IC95%): 50,2-59,5]. A taxa de crianças saudáveis portadoras atingiu 60% (IC95%: 53,0-66,5) e foi superior à das crianças com pneumonia, de 50% (IC95%: 43,5-56,5), ($p=0,002$). No subgrupo sadio recrutado em centros de vacinação, 49% (IC95%: 39,4-58,8) eram portadores, e no subgrupo recrutado em creches, 72% (IC95%: 62,1-79,9), uma taxa significativamente superior aos outros contingentes ($p<0,001$).

O uso prévio de antimicrobianos (até 30 dias antes) foi referido para 182 dos participantes (20%). Das crianças com uso prévio de antibióticos, 86 (47%, IC95%: 34,9-54,7) eram portadoras de pneumococos, contra 415 (57%, IC95%: 53,2-60,5) daquelas sem antibióticos prévios ($p=0,02$).

Teste de triagem da suscetibilidade aos beta-lactâmicos

De 500 amostras testadas ao disco de oxacilina, 64% (IC95%: 59,6-68,2) apresentaram sensibilidade reduzida aos beta-lactâmicos (halo inferior a 20 mm). Apresentaram sensibilidade reduzida 57% (IC95%: 52,0-61,9) das 400 crianças menores de 12 meses, contra 69% (IC95%: 64,8-73,0) das 507 com um ano ou mais ($p=0,004$). Crianças com pneumonia mostraram sensibilidade reduzida de 66%, contra 62% no grupo sadio ($p>0,05$).

Suscetibilidade dos isolados aos antibióticos

Durante a conservação e no transporte do material para a Universidade de Utrecht, Holanda, foram perdidos 59 isolados (12%), 34% provenientes de crianças menores de um ano e 70% de crianças com pneumonia. As CIM dos antibióticos foram determinadas para 441 isolados.

A distribuição das CIM de penicilina, segundo os limites de corte foi a seguinte: 227 (51%, IC95%: 46,7-56,2) amostras sensíveis, 198 (45%, IC95%: 40,2-49,7) com

resistência intermediária e 16 amostras (4%, IC95%: 2,2-5,9) com resistência plena. Comparando-se as CIM com a triagem do disco de oxacilina, nenhuma amostra com resistência plena apresentou halo ao disco de oxacilina ≥ 20 mm. A triagem pelo disco de oxacilina comparada aos valores das CIM teve sensibilidade de 88% e a especificidade de 58%, com 34% de falso-positivos; o valor preditivo positivo do disco de oxacilina alcançou 66,4% e o valor preditivo negativo, 83,5%.

No grupo das crianças até 12 meses, 42% dos pneumococos apresentaram resistência intermediária ou plena à penicilina, contra 53% de resistência no grupo acima de um ano ($p=0,03$). Isso se deveu à predominância do subgrupo usuário de creches, com maiores taxas de resistência à penicilina, na faixa etária acima de um ano.

Segundo o local de recrutamento, houve maior resistência à penicilina (intermediária e plena) entre os isolados procedentes das creches quando comparados aos de crianças com pneumonia e aos daquelas recrutadas em postos de vacinação (54,6% contra 49,8% entre as crianças com pneumonia e 37,4% nos postos de vacinação) (qui-quadrado 7,14, $p=0,03$), mas não houve diferença entre os diferentes locais isoladamente ($p=0,05$) (Tabela 1).

A determinação das CIM dos isolados de NF de 88 crianças que relataram uso prévio de antibiótico mostrou maior resistência à penicilina (62%) do que nas 353 crianças sem consumo recente de antibiótico (46%) ($p=0,01$).

As CIM de ceftriaxona revelaram 2% de resistência intermediária e 1% de resistência plena. Quando comparamos o teste de sensibilidade à oxacilina com as CIM de ceftriaxona, constatamos que nenhuma amostra resistente à ceftriaxona apresentou halos de inibição à oxacilina ≥ 20 mm, confirmando ser este teste eficaz para triar pneumococos resistentes à ceftriaxona. Doze das 16 amostras resistentes à ceftriaxona tiveram também sensibilidade reduzida à penicilina.

A resistência à penicilina encontrada nos 141 isolados de crianças usuárias de creches teve ampla variação segundo a unidade considerada (14% a 92%) (Tabela 2).

Dos pneumococos com alguma resistência à eritromicina, 23% apresentaram resistência plena à droga (Tabela 3). Quando comparadas as amostras resistentes à eritromicina e à clindamicina, observamos a existência de 19 cepas resistentes à eritromicina e sensíveis à clindamicina, caracterizando o fenotipo M, resistência bacteriana aos macrolídeos não compartilhada pelas lincosaminas.

A resistência total das amostras ao cotrimoxazol atingiu 79%, com apenas 21% dos pneumococos sensíveis à droga. A resistência dos isolados à rifampicina e ao cloranfenicol variou de 4 a 7% das amostras, revelando a potencial utilidade destas drogas nas infecções mais severas. Nenhuma amostra mostrou-se resistente à vancomicina (Tabela 3). Houve forte associação entre a resistência à penicilina e às drogas ceftriaxona, eritromicina, clindamicina e cotrimoxazol ($p<0,001$) (Tabela 4).

Crianças maiores de um ano foram portadoras de isolados com maior taxa de resistência à penicilina do que as menores de 12 meses. No entanto, essa relação não se verificou para os demais antibióticos testados.

Foram identificados pneumococos com resistência plena a duas ou mais drogas. Entre as 16 amostras com alta resistência à penicilina, 15 foram também resistentes à eritromicina, 13 ao cotrimoxazol, nove à clindamicina, cinco à ceftriaxona, uma ao cloranfenicol e uma também à rifampicina.

Dos 16 isolados com resistência plena à penicilina, 14 eram multirresistentes (apresentavam resistência plena a três ou mais drogas). Isolados multirresistentes foram encontrados em 11% das amostras: 15% provenientes de creches, 10% entre crianças com pneumonias e 5% dos recrutados nos postos de vacinação. Os portadores de isolados multirresistentes eram menores de um ano em 60%

Tabela 1 - Suscetibilidade dos isolados de *S. pneumoniae* à penicilina e situação clínica/local de colheita das amostras

Categoria	Suscetibilidade à penicilina			Total
	Sensibilidade (%)	Resistência intermediária (%)	Resistência plena (%)	
Com pneumonia	100 (50)	92 (46,3)	7 (3,5)	199
Sadios	126 (52)	106 (44)	9 (4)	241
Creche	64 (45)	70 (49)	8 (6)	142
Vacinação	62 (63)	36 (36)	1 (1)	99
Total	227 (51)	198 (45)	16 (4)	441

Qui-quadrado = 9,18 ($p=0,05$);

Tabela 2 - Isolados de *S. pneumoniae* segundo a suscetibilidade à penicilina, segundo as creches pesquisadas

Creches	Suscetibilidade dos pneumococos isolados em nasofaringe				
	Sensibilidade (%)	Total (%)	Resistência		Total
			Intermediária	Plena	
Alto Alegre	5 (45)	6 (55)	6	0	11
Aprisco	5 (38)	8 (62)	8	0	13
CAIC	7 (32)	15 (68)	14	1	22
Gentil Barreira	9 (50)	9 (50)	9	0	18
Inês Brasil	12 (75)	4 (25)	4	0	16
Luiza Távora	4 (36)	7 (70)	3	4	11
Mucuripe	4 (36)	7 (64)	7	0	11
Autran Nunes	6 (55)	5 (45)	4	1	11
Castelão	5 (56)	4 (44)	4	0	9
São Gabriel	1 (8)	12 (92)	10	2	13
Unidende	6 (86)	1 (14)	1	0	7
Total	64 (45)	78 (50)	70	8	142

Suscetibilidade à penicilina: CIM < 0,1 mg/l; RI: $0,1 \leq \text{CIM} \leq 1$ mg/l; RP: $\text{CIM} \geq 2$ mg/l

dos casos. Com relação ao consumo de antibióticos, 23% das crianças portadoras de germes multirresistentes tinham relato de consumo prévio, enquanto entre as portadoras de pneumococos sensíveis, 13% haviam recebido drogas anteriormente ($p=0,02$).

Discussão

A taxa de crianças portadoras de pneumococo mostrou-se elevada em Fortaleza, particularmente entre usuários de creches públicas, superior à taxa de 35% encontrada em crianças de creches de São Paulo¹⁷. Em Salvador, Bahia²²,

a taxa de colonização por pneumococo em crianças provenientes de creches ou da comunidade foi de 69,7%, mais próxima, portanto, de nossos resultados.

A cultura de nasofaringe tem sido utilizada para a vigilância do nível de resistência e dos sorotipos prevalentes de pneumococos, inclusive os invasivos, causadores de bacteriemia e infecção sistêmica^{6,18}; estudos com pneumococos colonizadores de nasofaringe realizadas na comunidade⁶ e entre usuários de creches^{8,10,19} mostraram boa correlação com isolados de infecção sistêmica (p. ex., bacteriemia) ou mesmo infecção por cepas multirresistentes em crianças participantes do grupo.

Tabela 3 - Suscetibilidade ao cotrimoxazol, eritromicina, clindamicina, cloranfenicol, rifampicina e vancomicina segundo os limites de corte das CIM para *S. pneumoniae*

Antibiótico	Isolados de pneumococos segundo a suscetibilidade e o estado clínico								
	Suscetibilidade			Resistência intermediária			Resistência plena		
	Total (%)	Pn	Sadios	Total (%)	Pn	Sadios	Total (%)	Pn	Sadios
Ceftriaxona	427 (97)	191	236	9 (2)	5	4	5 (1)	3	2
Cotrimoxazol	93 (21)	47	46	164 (37)	69	95	184 (42)	83	101
Eritromicina	336 (76)	158	178	3 (1)	2	1	102 (23)	39	63
Clindamicina	357 (81)	166	191	3 (1)	1	2	81 (18)	32	49
Cloranfenicol	412 (93)	185	227	–	–	–	29 (7)	14	15
Rifampicina	424 (96)	194	230	5 (1)	2	3	12 (3)	3	9
Vancomicina	441 (100)	–	–	–	–	–	–	–	–

Pn: crianças com pneumonia

Tabela 4 - Suscetibilidade de isolados de *S. pneumoniae* à penicilina comparada à de outros antibióticos

Antibióticos	Suscetibilidade à penicilina		Valor de p
	Sensibilidade (%) (n = 227)	Resistência* (%) (n = 214)	
Ceftriaxona			–
Sensibilidade	227 (100)	200 (93)	
Resistência intermediária	0 (0)	9 (4)	
Resistência plena	0 (0)	5 (3)	
Eritromicina			< 0,001
Sensibilidade	199 (88)	137 (32)	
Resistência intermediária	1 (0)	2 (12)	
Resistência plena	27 (12)	75 (66)	
Clindamicina			< 0,001
Sensibilidade	205 (90)	152 (71)	
Resistência intermediária	0 (0)	3 (1)	
Resistência plena	22 (10)	59 (28)	
Cotrimoxazol			< 0,001
Sensibilidade	71 (31)	22 (10)	
Resistência intermediária	90 (40)	74 (35)	
Resistência plena	66 (29)	118 (55)	

*CIM > 0,1 mg/l

Em estudo conduzido na Bahia, os pneumococos isolados de 221 amostras de líquido céfalo-raquidiano apresentaram resistência intermediária à penicilina em 13% dos casos²⁰, enquanto que isolados de nasofaringe de crianças saudáveis em Salvador apresentaram 10% de resistência intermediária²¹, reafirmando a boa correlação bacteriológica dos isolados nos diferentes materiais.

No entanto, outros estudos mostram diferenças no perfil de resistência entre pneumococos, como em São Paulo, cujos isolados de infecções sistêmicas em crianças menores de seis anos revelou uma resistência à penicilina de 31%²², bastante superior àquela encontrada em portadores usuáries de creches, de 15,6%¹⁷. Diversos fatores podem contribuir para estas diferenças, como a representatividade da amostra e a metodologia de aferição da resistência aos antibióticos (E-test e outros métodos de determinação das CIM). Em nosso estudo, a resistência dos isolados à penicilina em função da creche estudada foi bastante variável, devido sobretudo ao pequeno número de crianças examinadas em cada unidade de atenção. Infelizmente não dispomos de dados fidedignos em Fortaleza sobre a resistência à penicilina do pneumococo isolado de pacientes com infecção sistêmica. Nosso estudo tem um impacto limitado por não haver estudado comparativamente pneumococos sistêmicos (por exemplo, em isolados de sangue ou líquido pleural), utilizando a mesma metodologia aplicada aos isolados de nasofaringe.

A idade das crianças parece ter uma grande importância no estado de portador de cepas resistentes segundo estudos populacionais, como na cidade de Nova Iorque, onde a

maior resistência ocorreu em menores de dois anos de idade²³. Em nossa casuística, a resistência à penicilina esteve relacionada ao grupo de crianças usuáries de creches (no qual 90% eram maiores de 12 meses). Considerando somente as crianças com pneumonia (um grupo com participação equilibrada de maiores e menores de dois anos), a análise não permitiu qualquer associação significativa com resistência à penicilina.

A alta taxa de portadores de pneumococo nas creches públicas, além da maior prevalência de amostras resistentes e multirresistentes, deve fazer-nos pensar sobre o papel dessas instituições como foco de seleção e disseminação respiratória de isolados resistentes. Estudos independentes em creches públicas do Rio Grande do Sul e do Ceará^{24,25} relataram uma forte associação entre a permanência em creches e episódios de pneumonia (*odds ratio* de 5 a 11, segundo os estudos). Nossos achados mostram uma maior colonização pneumocócica dos usuáries de creches. Através da vigilância da taxa de portadores, poderiam ser adotadas medidas visando reduzir a colonização por pneumococos das crianças institucionalizadas.

Estudos realizados anteriormente relataram a forte associação entre o consumo de antibióticos e a presença de pneumococos resistentes em nasofaringe^{26,27}. Em nossa casuística, utilizando apenas as informações dos pais ou responsáveis nos últimos 30 dias, observamos uma significativa associação entre o consumo prévio e resistência à penicilina. O aumento da resistência do pneumococo às drogas, especialmente em ambientes fechados, deve fazer-nos refletir sobre a utilização abusiva destes fármacos.

Devido ao desenho transversal deste estudo, limitamo-nos à análise do estado de portador e do perfil de resistência às drogas nas diversas situações descritas. Estudos prospectivos são necessários para uma identificação dos fatores envolvidos na erradicação, persistência ou recolonização de nasofaringe por pneumococos, assim como dos fatores de risco para a colonização por cepas resistentes a diferentes antibióticos.

Uma questão relevante e inevitável, diante da elevada resistência dos isolados nasofaríngeos de pneumococos à penicilina e ao cotrimoxazol, diz respeito à eficácia destas drogas na rotina ambulatorial para tratamento de infecções respiratórias. Nosso estudo não se propôs a analisar a evolução dos pacientes colonizados por cepas sensíveis ou resistentes a drogas. No Paquistão, Qazi²⁸ mostrou em um estudo randomizado e de base comunitária que, apesar das elevadas taxas de resistência ao cotrimoxazol naquele país, a eficácia desta droga nas pneumonias ambulatoriais ainda era superior a 90%. Outro estudo multicêntrico nos EUA mostrou que o tratamento com beta-lactâmicos padronizados dos pacientes com pneumonias comunitárias por pneumococos resistentes à penicilina não teve prognóstico diferente, quando comparado aos pacientes com isolados penicilino-sensíveis²⁹. É provável que os limites de corte para considerar a resistência do pneumococo aos beta-lactâmicos e ao cotrimoxazol no tratamento de pneumonias estejam subestimados. Alguns autores reunidos pelo *Centers for Disease Control*, ao discutirem alternativas no tratamento de pneumonias por pneumococos resistentes em crianças maiores e adultos, propuseram limites das CIM de penicilina mais elevados (sensibilidade: CIM \leq 1 mg/l, resistência intermediária CIM = 2 mg/l e resistência plena CIM \geq 4 mg/l)³⁰. No entanto, para outras infecções respiratórias, como otite média aguda por germes resistentes à penicilina (pelos limites das CIM atuais), o tratamento poderá necessitar de doses aumentadas (no caso da amoxicilina) ou a introdução de drogas alternativas³¹. Mais estudos nesse sentido são, no entanto, necessários, particularmente nas infecções respiratórias pediátricas em locais de alta taxa de pneumococos resistentes aos antibióticos.

Referências bibliográficas

1. Benguigui Y. Controle das infecções respiratórias agudas. In: Benguigui Y, Land S, Paganini JM, Yunes J, eds. Ações de saúde materno-infantil a nível local, segundo as metas da cúpula mundial em favor da infância. Washington DC: OPAS; 1997. p.101-37.
2. World Health Organization - Technical basis for WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. Geneva, World Health Organization, Programme for the Control of Acute Respiratory Infections, 1991. Publication WHO/ARI/91.20.
3. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:171-96.
4. Kertesz DA, Di Fabio JL, Brandileone MCC, Castañeda 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;26:1355-61.
5. Klugman KP, Koornhof HJ, Wasas A, Storey K, Gilbertson I. Carriage of penicillin-resistant pneumococci. *Arch Dis Child* 1986;61:377-81.
6. Mastro TD, Nomani NK, Ishaq Z, Ghafoor A, Shaikat NF, Esko E, et al. Use of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in Pakistan for surveillance for antimicrobial resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:824-30.
7. Chiou CC, Liu YC, Huang TS, Hwang WK, Wang, JH, Lin HH, et al. Extremely high prevalence of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Kaohsiung, Taiwan. *J Clin Microbiol* 1998;36:1933-7.
8. Doyle MG, Morrow AL, Van R, Pickering LK. Intermediate resistance to penicillin in children in day-care centers. *Ped Infect Dis* 1992;11:831-5.
9. Cohen R, Bingen E, Varon E, De La Roque F, Brahim N, Levy C, et al. Change in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* resulting from antibiotic therapy for acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:555-60.
10. Yagupsky P, Porat N, Fraser D, Prajgrof 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* 1997;177:1003-12.
11. Henderson FW, Gilligan PH, Wait K, Goff DA. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care. *J Infect Dis* 1988;157:256-63.
12. Mulholland EK, Simões EAF, Costales MOD, McGrath EJ, Malanac EM, Grove S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:77-81.
13. Facklam RR, Washington II JA. *Streptococcus* and related catalase-negative Gram-positive cocci. In: Lennette EH, Balows A, Hausler Jr WJ, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1995. p.238-57.
14. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Ninth informational supplement. Wayne, Pennsylvania, National Committee for Clinical and Laboratory Standards, 1999. Documento nº M100-S9. p. 90-1.
15. Tenover FC, Baker CN, Swenson JM. Evaluation of commercial methods for determining antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1996;34:10-4.
16. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, et al. Epi Info version 6: a word processing, database and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. Atlanta, GA: Centers for Diseases Control; 1995.
17. Ferreira LLM, Carvalho ES, Berezin EN, Brandileone, MC. Colonização e resistência antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* isolado em nasofaringe de crianças com rinofaringite aguda. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:227-34.
18. Kellner JD, Mcgeer A, Cetron M, Low DE, Butler JC, Matlow A, et al. The use of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features of invasive disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:279-86.
19. Cherian T, Steinhoff MC, Harrison LH, Rohn D, McDougall LK, Dick J. A cluster of invasive pneumococcal disease in young children in child care. *J Am Med Assoc* 1994;271:695-7.

20. Ko AI, Reis JN, Coppola SJ, Gouveia EL, Cordeiro SM, Lobo TS, et al. Clonally related penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 from cases of meningitis in Salvador, Brazil. Clin Infect Dis 2000;30:78-86.
21. Ribeiro GS, Ribeiro C, Pinheiro RM, Palma T, Reis JN, Reis MG, et al. Prevalência do *Streptococcus pneumoniae* na comunidade: estudo de colonização nasofaríngea, Salvador-Ba. Rev Soc Bras Med Trop 2001;34 Suppl 1:104.
22. Brandileone MCC. Distribuição de sorotipos, resistência antimicrobiana e perfil molecular de *Streptococcus pneumoniae* isolado de doença invasiva no Brasil: 1993 a 1998. São Paulo, 1999 [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1999. p.155.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for penicillin nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* - New York City, 1995. Morbid Mortal W Rep 1997;46:1-3.
24. Victora CG, Fuchs SC, Flores JAC, Fonseca W, Kirkwood B. Risk factors for pneumonia among children in a Brazilian metropolitan area. Pediatrics 1994;93:977-85.
25. Fonseca W, Kirkwood BR, Victora CG, Fuchs SR, Flores JA, Misago C. Risk factors for childhood pneumonia among the urban poor in Fortaleza, Brazil: a case-control study. Bull WHO 1996;74:199-208.
26. Reeves RR, Jones JA. Antibiotic use and resistance patterns in day care centers. Semin Pediatr Infect Dis 1990;1:212-21.
27. Larsson M, Kronvall G, Chuc NTK, Karlsson I, Lager F, Hanh HD, et al. Antibiotic medication and bacterial resistance to antibiotics: a survey of children in a Vietnamese community. Trop Med Int Health 2000;5:711-21.
28. Qazi SA. Antibiotic strategies for developing countries: experience with acute respiratory tract infections in Pakistan. Clin Infect Dis 1999;28:214-8.
29. Tan TQ, Mason Jr. EO, Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics 1998;102:1369-75.
30. Heffeginger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000;161:1681-2.
31. Mantese OC. Pneumococo resistente à penicilina: implicações práticas. J Pediatr (Rio J) 1999;75 Suppl 1:S74-S90.

Endereço para correspondência:

Dr. Luís C. Rey

Av. Rui Barbosa, 2100 – apto. 502

CEP 60115-222 – Fortaleza, CE

E-mail: reyfonte@uol.com.br