

## ***Streptococcus pneumoniae*: a study of strains isolated from cerebrospinal fluid**

*Streptococcus pneumoniae*: estudo das cepas isoladas de liquor

Ataiza C. Vieira<sup>1</sup>, Marizoneide C. Gomes<sup>2</sup>, Maurício Rolo Filho<sup>3</sup>, João Eudes Filho<sup>1</sup>,  
Edson José M. Bello<sup>1</sup>, Rosane B. de Figueiredo<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Determinar a frequência dos sorotipos capsulares e a susceptibilidade antimicrobiana de cepas de *Streptococcus pneumoniae*, assim como dar suporte à indicação de vacinas disponíveis e ao uso de antimicrobianos.

**Métodos:** Neste estudo retrospectivo, foram adotadas metodologias padronizadas para identificar, sorotipar e determinar a susceptibilidade à penicilina, cefotaxima e vancomicina. O estudo foi realizado com cepas de pneumococo isoladas de liquor em pacientes atendidos nos hospitais públicos e em três hospitais particulares do Distrito Federal no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2004. A identificação e a determinação de susceptibilidade a antimicrobianos foi realizada no Laboratório Central de Saúde Pública no Distrito Federal. A sorotipagem foi realizada no Instituto Adolfo Lutz.

**Resultados:** Foram isoladas 232 cepas de pneumococo, compreendendo 126 cepas (54,31%) de pacientes do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 0 a 62 anos, sendo agrupados em faixas etárias de 0 a 5, 6 a 17, 18 a 50 e acima de 50 anos. Identificaram-se 36 sorotipos distintos. Desses destacaram-se oito: 14, 6B, 18C, 5, 19F, 23F, 9V e 6A. O teste de oxacilina caracterizou 67 cepas resistentes à penicilina; dessas, 47 foram confirmadas pelo E teste com resistência de nível intermediário. Nenhuma cepa apresentou resistência de alto nível.

**Conclusão:** A resistência do pneumococo à penicilina apresentou um aumento gradativo nos últimos 10 anos no Distrito Federal. Os sorotipos mais isolados na faixa etária de 0 a 5 anos foram também os mais envolvidos na resistência à penicilina, e estão incluídos na vacina 7-valente.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(1):71-8: Meningite pneumocócica, resistência bacteriana a drogas, sorotipagem, vacina pneumocócica.*

### Abstract

**Objective:** To determine the frequency of capsular serotypes and the antimicrobial susceptibility of strains of *Streptococcus pneumoniae*, as well as to provide recommendations on the use of available vaccines and antimicrobial drugs.

**Methods:** In this retrospective study, standard procedures were followed to identify, serotype, and determine bacterial susceptibility to penicillin, cefotaxime, and vancomycin. Pneumococcal strains were isolated from the cerebrospinal fluid (CSF) of patients admitted to nine public and three private hospitals in Distrito Federal, Brazil, between January 1995 and December 2004. Identification and antimicrobial susceptibility tests were carried out at the Central Laboratory of Public Health (Laboratório Central de Saúde Pública). Serotyping was performed at Instituto Adolfo Lutz.

**Results:** A total of 232 pneumococcal strains were isolated, including 126 (54.31%) strains from male patients. Patients had an age range of 0 to 62 years and were distributed into four age groups: 0 to 5, 6 to 17, 18 to 50, and above 50. From the 36 distinct serotypes identified, eight were more prevalent: 14, 6B, 18C, 5, 19F, 23F, 9V, and 6A. The oxacillin test identified 67 penicillin-resistant strains, out of which 47 were confirmed by the E test as having intermediate level of resistance. None of the strains exhibited high-level resistance.

**Conclusion:** Pneumococcal resistance to penicillin has gradually increased over the last 10 years in Distrito Federal. Serotypes more frequently isolated in the 0 to 5 years age group were the same involved in penicillin-resistance, all of which are covered by the 7-valent vaccine.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(1):71-8: Pneumococcal meningitis, bacterial resistance to drugs, serotyping, pneumococcal vaccine.*

1. Especialista em Microbiologia, Núcleo de Bacteriologia, Laboratório Central de Saúde Pública, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF.
2. Especialista em Análises Clínicas, Núcleo de Bacteriologia, Laboratório Central de Saúde Pública, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF.
3. Especialista em Saúde Pública, Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF.
4. Estatística, Gerência de Biologia Médica, Laboratório Central de Saúde Pública, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF.

Artigo submetido em 13.07.06, aceito em 22.09.06.

**Como citar este artigo:** Vieira AC, Gomes MC, Rolo Filho M, Eudes Filho J, Bello EJ, de Figueiredo RB. *Streptococcus pneumoniae*: a study of strains isolated from cerebrospinal fluid. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):71-8. doi 10.2223/JPED.1580

### Introdução

O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria pertencente à família Streptococcaceae, comumente encontrada na mucosa da nasofaringe e orofaringe de seres humanos saudáveis. É o patógeno bacteriano mais comum em casos de otite média aguda e pneumonia, e o segundo mais importante em casos de meningite em crianças menores de 2 anos. Nos Estados Unidos e Europa, 25 a 40 % dos casos de meningite são causados por esse agente etiológico<sup>1,2</sup>.

A mortalidade por infecção pneumocócica diminuiu consideravelmente nas primeiras décadas do século passado,

após a introdução de antimicrobianos, como as sulfonamidas e penicilina<sup>3</sup>. Na década de 1960 foi descrita, pela primeira vez, a resistência do pneumococo à penicilina, identificada na Nova Guiné. Dez anos mais tarde, essa resistência foi observada no sul da África e Espanha<sup>4,5</sup>. A emergência de resistência se deve, em grande parte, à freqüente exposição aos antimicrobianos, principalmente entre crianças<sup>6</sup>, e também às infecções adquiridas na comunidade<sup>7</sup>. Nos últimos anos, tem sido freqüente o relato de infecção causada pelo pneumococo, com redução da suscetibilidade à penicilina no mundo todo<sup>3,4,6,8-10</sup>.

A penicilina, por longo tempo, foi considerada a primeira opção terapêutica para o tratamento de meningite causada por pneumococo<sup>8,11</sup>. O conhecimento da taxa de resistência à penicilina e a outros antimicrobianos, associada à suspeita clínica, apoiada por testes laboratoriais rápidos, como a coloração de Gram e a realização de teste de aglutinação pelo látex no liquor, auxilia na escolha do tratamento empírico inicial.

Considerando-se a alta incidência, em todo o globo, de cepas de pneumococo resistentes à penicilina, faz-se necessário o isolamento prévio, a confirmação do agente etiológico e a realização dos testes de suscetibilidade *in vitro* para manter ou modificar a terapia empírica inicial. A penicilina continua sendo a primeira escolha terapêutica quando o pneumococo for sensível a essa droga<sup>5</sup>.

Atualmente, mais de 90 sorotipos de pneumococo são reconhecidos com base nas diferenças antigênicas dos polissacarídeos capsulares<sup>2</sup>, cuja distribuição difere por faixa etária, sintomatologia clínica e região geográfica. Ressalta-se a importância de conhecer os sorotipos por região, pelo fato de existirem diferenças regionais na sua distribuição<sup>9,12-15</sup>.

A vacina, preparada a partir de polissacarídeos purificados apresenta a vantagem de possuir na sua formulação 23 sorotipos diferentes. Essa vacina é recomendada para crianças maiores de 2 anos, com predisposição a doenças invasivas por pneumococo, e para pessoas com mais de 65 anos de idade<sup>16</sup>. No entanto, quando os antígenos polissacarídicos são individualmente conjugados a um carreador protéico, como na vacina 7-valente, a imunogenicidade é aumentada, sendo indicada para crianças abaixo de 2 anos, assim como para pacientes imunocomprometidos e idosos<sup>14</sup>.

Em 1993 foi instituído, no Brasil, o Projeto Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), patrocinado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e pelo Ministério da Saúde (MS). Esse projeto é responsável pela vigilância laboratorial do *S. pneumoniae* na América Latina, contribuindo de forma significativa para o conhecimento da distribuição dos sorotipos e da susceptibilidade aos antimicrobianos do referido agente<sup>1,9,12</sup>.

O objetivo deste estudo foi determinar a freqüência dos sorotipos capsulares do *S. pneumoniae* e sua suscetibilidade à penicilina e a outros antimicrobianos, diferenciando as cepas resistentes à penicilina de alto nível (PEN-R) daquelas de nível intermediário de resistência (PEN-IR), isoladas a partir de pacientes com suspeita de meningite. Essas informações podem fornecer evidências para apoiar a indicação de vacinas disponíveis e o uso de antimicrobianos, em especial a penicilina.

## **Métodos**

### **Pacientes**

Foi realizado um estudo retrospectivo de cepas de *S. pneumoniae* isoladas de liquor, de pacientes com meningite, coletados em nove hospitais da rede pública do Distrito Federal (Hospital Regional de Taguatinga – HRT; Hospital Regional da Asa Sul – HRAS; Hospital Regional do Gama – HRG; Hospital Regional da Ceilândia – HRC; Hospital Regional da Asa Norte – HRAN; Hospital Regional de Planaltina – HRP; Hospital Regional de Sobradinho – HRS; Hospital Regional de Brasília – HRBz; Hospital de Base do Distrito Federal – HBDF) e três hospitais particulares (Hospital Santa Luzia, Hospital Anchieta e Hospital da UNIMED). Incluíram-se neste estudo 232 cepas de pneumococos, compreendendo 126 cepas isoladas de pacientes do sexo masculino e 83 do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 0 a 62 anos, sendo agrupados em faixas etárias de 0 a 5, 6 a 17, 18 a 50 e acima de 50 anos. Dos pedidos de exame, 23 (9,91%) não fizeram referência ao sexo dos pacientes e 21 (9,05%) à idade. O período de abrangência desta pesquisa foi de janeiro de 1995 a dezembro de 2004. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa segundo o Parecer nº 088/2006 referente ao projeto de pesquisa nº 084/06.

### **Identificação microbiológica**

As culturas que apresentaram crescimento bacteriano foram caracterizadas como *S. pneumoniae*, com base na morfologia da colônia, alfa-hemólise em ágar Mueller-Hinton suplementado com 5% de sangue de carneiro, coloração de Gram, susceptibilidade a optoquina (5µg) e solubilidade em bile<sup>17</sup>.

### **Estocagem das cepas**

A cepas foram estocadas em caldo infusão de cérebro e coração (BHI), com 16% de glicerina e acondicionadas em freezer (-70 °C).

### **Sorotipagem**

Este procedimento foi realizado no Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, que é o centro de referência para meningites bacterianas no Brasil. Foi utilizada a reação de Quellung, com soro obtido da Statens Seruminstitut Copenhagen Denmark<sup>18</sup>.

### Controle de qualidade

Os testes de suscetibilidade aplicados aos antimicrobianos foram realizados conforme padronização internacional<sup>19</sup>, paralelamente com cepa padrão de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *S. pneumoniae* ATCC 49619.

### Testes de susceptibilidade aos antimicrobianos

#### Difusão em disco

O disco de oxacilina 1 µg foi empregado como triagem para prever a suscetibilidade à penicilina. O disco de vancomicina 30 µg foi utilizado para detectar a susceptibilidade à vancomicina. Ambos foram dispostos sobre superfície de ágar Mueller-Hinton suplementada com 5% de sangue de carneiro, incubados em 5% de CO<sub>2</sub>, a 35 ± 2 °C, por 20 a 24 horas.

#### Concentração inibitória mínima

As fitas plásticas E teste de penicilina e cefotaxima foram aplicadas na superfície de ágar Mueller-Hinton com 5% de sangue de carneiro, incubadas em 5% de CO<sub>2</sub>, a 35 ± 2 °C, por 20 a 24 horas. A leitura foi verificada na parte anterior da fita, anotando-se o valor correspondente à intersecção da zona de elipse, e foi realizada com o uso de luz refletida, tomando-se o cuidado de ler a margem do crescimento pneumocócico, não considerando a área de alfa-hemólise do meio<sup>20</sup>.

### Resultados

#### Distribuição conforme localização, sexo e faixa etária

As unidades de saúde com maior número de isolados do *S. pneumoniae*, foram o HRT, com 64 cepas (27,59%), o HRAS, com 49 cepas (21,12%), o HRG, com 45 cepas (19,40%) e o HRC, com 17 cepas (7,33%).

A frequência do *S. pneumoniae* no sexo masculino foi superior ao feminino, com 126 cepas (54,31%). Em 23 (9,91%) dos examinados não foi constatada referência sobre o sexo dos pacientes nos pedidos dos exames.

O número de cepas de *S. pneumoniae* apresentou frequência superior na faixa etária de 0 a 5 anos, com 140 cepas (60,35%). As outras faixas etárias apresentaram as seguintes frequências: 6 a 17 anos – 33 cepas (14,22%), 18 a 50 anos – 34 cepas (14,65%) e acima de 50 anos – 04 (1,72%). Não foi relatada idade em 21 (9,05%) dos pacientes.

#### Sorotipagem

Entre as 232 cepas caracterizadas como *S. pneumoniae*, foram identificados 36 sorotipos distintos, distribuídos por faixa etária (Tabela 1).

#### Susceptibilidade à penicilina e a outros antimicrobianos

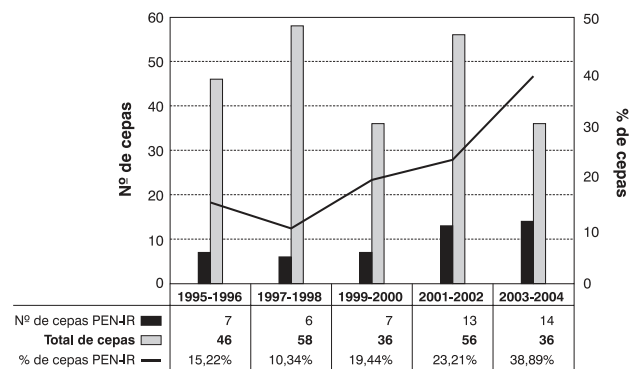
Do total das cepas analisadas, 67 apresentaram halo 20 mm em torno do disco de oxacilina, identificando 67 cepas resistentes à penicilina. Após realização do E teste, 47 cepas

(70,15%) foram confirmadas como tendo resistência de nível intermediário à penicilina, enquanto 20 (29,85%), se mostraram sensíveis. Nenhuma cepa apresentou CIM com resistência de alto nível para penicilina. Os valores considerados da CIM para penicilina foram: ≤ 0,06 µg/mL sensível; 0,12 a 1,0 µg/mL, com nível intermediário de resistência, e ≥ 2,0 µg/mL, com alto nível de resistência.

Os valores considerados da CIM para cefotaxima foram: ≤ 0,5 µg/mL, sensível; 1,0 µg/mL, intermediário; e ≥ 2,0 µg/mL, resistente. É importante destacar que todas as cepas estudadas apresentaram valores iguais ou inferiores a 0,5 µg/mL, caracterizando sensibilidade para cefotaxima. Em todas as cepas estudadas foram detectados valores iguais ou superiores ao ponto de corte (17 mm), verificando portanto a sensibilidade para a vancomicina.

Na faixa etária de 0 a 5 anos, onde ocorreu o maior percentual de isolamentos, foram encontradas 34 cepas PEN-IR, correspondendo a 72,34% das 47 cepas com esse nível de susceptibilidade à penicilina (Tabela 2).

Foi observado um aumento gradual das cepas PEN-IR no período de 1995 a 2004, conforme é demonstrado na Figura 1.



Fonte: Distrito Federal, Secretaria de Estado de Saúde, Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal, Gerência de Biologia Médica, Núcleo de Bacteriologia.

**Figura 1** - Número e percentual de cepas PEN-IR de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de liquor, segundo o período, no Distrito Federal, no período de 1995 a 2004

#### Relação entre sorotipo e susceptibilidade à penicilina

Análise realizada entre as cepas com resistência de nível intermediário à penicilina mostrou que 19 cepas eram do sorotipo 14, 10 do sorotipo 6B e cinco do sorotipo 23F. Esses sorotipos também predominaram na faixa etária de 0 a 5 anos (Tabela 3).

#### Discussão

Embora os dados de pneumococos isolados de liquor no Distrito Federal tenham sido citados em outros trabalhos de âmbito nacional<sup>1,21</sup> e internacional<sup>9,12</sup>, este estudo aponta

**Tabela 1** - Distribuição dos sorotipos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* isolados de liquor por faixa etária no Distrito Federal, no período de 1995 a 2004

Sorotipo	Total		Faixa etária				
	n	%	0-5 anos	6-17 anos	18-50 anos	> 50 anos	Idade ignorada
14	41	17,67	33	2	0	0	6
6B	22	9,48	17	3	0	0	2
18C	16	6,90	15	0	1	0	0
5	11	4,74	8	2	1	0	0
19F	11	4,74	7	1	0	0	3
23F	8	3,45	4	2	1	0	1
9V	8	3,45	5	0	0	0	3
6A	7	3,02	5	0	1	0	1
19A	6	2,60	2	2	1	0	1
3	6	2,60	0	1	3	1	1
4	6	2,60	2	1	2	1	0
10A	5	2,16	2	1	1	0	1
9N	4	1,72	2	0	2	0	0
1	3	1,29	2	1	0	0	0
15B	3	1,29	0	2	0	1	0
18B	3	1,29	3	0	0	0	0
18F	3	1,29	2	1	0	0	0
12F	3	1,29	0	2	1	0	0
8	2	0,86	1	0	1	0	0
17F	2	0,86	1	1	0	0	0
12	2	0,86	2	0	0	0	0
13	2	0,86	0	0	2	0	0
15C	2	0,86	0	0	2	0	0
34	2	0,86	1	1	0	0	0
18A	2	0,86	2	0	0	0	0
7F	2	0,86	0	0	1	0	1
11A	2	0,86	0	1	1	0	0
21	2	0,86	1	1	0	0	0
33F	1	0,43	0	0	1	0	0
23B	1	0,43	1	0	0	0	0
24F	1	0,43	0	0	1	0	0
28A	1	0,43	1	0	0	0	0
9	1	0,43	1	0	0	0	0
7	1	0,43	0	0	1	0	0
31	1	0,43	0	0	0	1	0
22F	1	0,43	1	0	0	0	0
Sem sorologia*	38	16,39	19	8	10	0	1
Total	232	100,00	140	33	34	4	21

Fonte: Distrito Federal, Secretaria de Estado de Saúde, Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal, Gerência de Biologia Médica, Núcleo de Bacteriologia.

\* Cepas não sorotipadas por não terem permanecidas viáveis após o transporte para o IAL.

resultados específicos da região, demonstrando com maior clareza e de forma pioneira a suscetibilidade à penicilina, cefotaxima e vancomicina e os sorotipos capsulares mais comuns.

O elevado número de cepas de pneumococos isolados na faixa etária de 0 a 5 anos (60,43%) é um achado relevante, também relatado por outros autores, sendo o sexo masculino mais predisposto a infecções pneumocócicas invasivas nessa faixa etária<sup>3,9,12</sup>. Devido ao pequeno número (4 cepas) de pacientes com mais de 50 anos, a distribuição dos sorotipos nessa faixa etária não pôde ser avaliada adequadamente, tendo em vista ser a pneumonia pneumocócica uma doença

grave, que mais acomete esses pacientes, e as cepas ideais para esse tipo de análise seriam as provenientes de hemocultura.

Dos 36 sorotipos mais freqüentemente isolados no Distrito Federal, em ordem decrescente, destacam-se: 14, 6B, 18C, 19F, 5, 9V, 23F e 6A, concordando com outros estudos realizados no Brasil<sup>5</sup>. Em distintos países, embora esses sorotipos estejam incluídos entre os mais prevalentes, os dados se referem a cepas invasivas isoladas de liquor e de sangue<sup>2,9,22</sup>.

A grande diversidade de sorotipos identificados neste estudo, também descritos por outros autores, está relacionada

**Tabela 2** - Perfil de susceptibilidade à penicilina das cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de liquor, segundo a faixa etária no Distrito Federal, no período de 1995 a 2004

Faixa etária	Total	Susceptibilidade à penicilina		
	n (%)	Sensível Nº (%)	Intermediário Nº (%)	Resistente Nº (%)
0-5 anos	140 (60,35)	106 (75,71)	34 (24,29)	0 (0,00)
6-17 anos	33 (14,22)	28 (84,85)	05 (15,15)	0 (0,00)
18-50 anos	34 (14,66)	32 (94,12)	02 (5,88)	0 (0,00)
> 50 anos	04 (1,72)	04 (100,00)	00 (0,00)	0 (0,00)
Idade ignorada	21 (9,05)	15 (71,43)	06 (28,57)	0 (0,00)
Total	232 (100,00)	185 (79,74)	47 (20,26)	0 (0,00)

Fonte: Distrito Federal, Secretaria de Estado de Saúde, Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Laboratório, Central de Saúde Pública do Distrito Federal, Gerência de Biologia Médica, Núcleo de Bacteriologia.

**Tabela 3** - Sorotipos capsulares relacionados com as cepas PEN-IR, segundo a faixa etária, Distrito Federal, no período de 1995 a 2004

Sorotipo	Total	Faixa etária				
	n (%)	0-5 anos	6-17 anos	18-49 anos	> 50 anos	Ignorada
14	19 (40,42)	15	1	0	0	3
6B	10 (21,27)	7	2	0	0	1
23F	5 (10,64)	2	1	1	0	1
19F	2 (4,25)	1	1	0	0	0
23B	1 (2,13)	1	0	0	0	0
5	1 (2,13)	0	1	0	0	0
6A	1 (2,13)	1	0	0	0	0
19A	1 (2,13)	0	1	0	0	0
9	1 (2,13)	1	0	0	0	0
9V	1 (2,13)	1	0	0	0	0
Sem sorologia	5 (10,64)	3	1	1	0	0
Total	47 (100,00)	32	8	2	0	5

Fonte: Distrito Federal, Secretaria de Estado de Saúde, Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal, Gerência de Biologia Médica, Núcleo de Bacteriologia.

ao fato de as amostras serem oriundas de pacientes com meningite, o que não ocorre com relação à pneumonia<sup>1,22</sup>. Neste trabalho, o sorotipo 14, o principal sorotipo isolado de casos de meningite<sup>1</sup>, foi o mais freqüente do total das cepas analisadas, assim como na faixa etária de 0 a 5 anos, o que está de acordo com relatos da literatura (Estados Unidos, Canadá, Europa, Oceania e América Latina)<sup>1,2,9,22</sup>. Entre nós predomina nos estados de São Paulo e Pernambuco<sup>22</sup>.

Os sorotipos 9V e 18C estão incluídos entre os oito sorotipos mais freqüentes, como em relatos de Belo Horizonte e Recife<sup>22</sup>. O sorotipo 5, incomum na Europa, Canadá e Estados Unidos<sup>1,9</sup>, apresentou-se como o quarto sorotipo mais freqüente no Distrito Federal, concordando com dados do projeto SIREVA no Brasil<sup>1</sup>. Por outro lado, apresenta percentual menor quando comparado com dados de outros países da América do Sul<sup>1</sup>.

Analisando a ocorrência do sorotipo 1, verificou-se sua baixa freqüência na faixa etária de 0 a 5 anos, concordando com investigação realizada na Cidade de Salvador, onde mostrou associação com pneumonia<sup>3</sup>. Em publicações realizadas na América do Sul, observou-se a importante freqüência do sorotipo 1<sup>9,12</sup>. Em países asiáticos predomina esse sorotipo<sup>2</sup>.

Levando-se em consideração a reação cruzada existente entre os sorotipos 6A e 6B<sup>15</sup>, as coberturas das vacinas conjugadas 7, 9, 11 e 23 valentes foram calculadas incluindo-se o sorotipo 6A. Do total de 36 sorotipos identificados neste estudo, 21 estão incluídos na vacina polissacarídica 23-valente, conferindo uma cobertura vacinal de 73,28% das cepas isoladas. Conforme dados bibliográficos, essa vacina não tem eficácia para crianças entre 0 a 2 anos, sendo mais utilizada na população adulta e em idosos<sup>1,21</sup>.

A cobertura da vacina conjugada 7-valente (14, 6B, 18C, 19F, 4, 9V e 23F) foi de 51,30% do total das cepas, e de 61,42%, tomando como base a faixa etária entre 0 a 5 anos. Os dados do presente estudo se equiparam aos do México<sup>9</sup> e de outros estados brasileiros<sup>1,9</sup>, sendo a cobertura superior àquela encontrada na Argentina, Chile e Uruguai<sup>9</sup>. A vacina conjugada 9-valente, que inclui os sorotipos 1 e 5, além dos sorotipos contidos na vacina 7-valente, aumentou a cobertura vacinal para 57,33% do total das cepas e para 68,57% na faixa etária de 0 a 5 anos.

A vacina conjugada 11-valente, que inclui os sorotipos 3 e 7F, além dos sorotipos contidos na vacina 9-valente, aumenta a cobertura vacinal para 60,78% do total das cepas. Entretanto, na faixa etária de 0 a 5 anos a cobertura permanece a mesma da vacina 9-valente, visto não terem sido isolados, nesta faixa etária, os sorotipos 3 e 7F.

As cepas PEN-R até o momento não têm sido um problema local grave. Até o último ano deste estudo, não haviam sido detectadas cepas PEN-R. A realidade de países como Espanha<sup>6,11,13</sup>, Hungria, França, Japão e Canadá<sup>6</sup>, com níveis

elevados de cepas altamente resistentes, é bem diferente da situação no Brasil, onde dados relatados mostram que a resistência de alto nível para penicilina ainda é rara<sup>8,9,23</sup>. Durante o período de abrangência deste estudo foram identificadas 47 cepas PEN-IR, o que corresponde a 20,26% do total de cepas isoladas. Esse percentual é comparável a dados relatados no Brasil<sup>3,9</sup>, diferindo de outros países da América Latina, onde as cepas PEN-IR ultrapassam os 30%<sup>9</sup>. Entretanto, analisando os níveis de resistência à penicilina ao longo de 10 anos, verificou-se que a ocorrência de cepas PEN-IR vem aumentando de forma gradual, caracterizando a importância de monitorar a resistência não somente à penicilina, como também a outros antimicrobianos.

A diminuição do percentual das cepas PEN-IR observada no período de 1997 a 1998 pode ter sido ocasionada por problemas técnicos no envio das cepas ao Instituto Adolfo Lutz neste período, impedindo a realização da sorotipagem da maioria das cepas isoladas. Como não houve redução do número absoluto de cepas nesse período, pode-se considerar que esses sorotipos não estejam relacionados àqueles mais freqüentemente associados com resistência à penicilina. Inversamente, no período de 2003 a 2004, foi observado um aumento do percentual das cepas PEN-IR (38,89%), onde foram mais freqüentes os sorotipos relacionados com resistência à penicilina.

Em relação a cefotaxima, não foi detectada resistência neste estudo; entretanto, trabalhos já publicados no Brasil demonstram taxas pequenas<sup>3,8</sup>. Essa resistência começa a ser preocupante devido ao uso indiscriminado de cefalosporina oral no tratamento de crianças, exercendo pressão seletiva e induzindo ao aumento da resistência ao pneumococo<sup>6</sup>.

Considerando-se que a vancomicina, associada a outras drogas, é uma opção terapêutica para tratamento de meningite, e não tendo sido descrita, até o momento, resistência do pneumococo ao antimicrobiano em questão<sup>6,8,10</sup>, o seu uso deve ser reservado para situações em que os outros antimicrobianos não possam ser utilizados. Neste estudo, todas as cepas apresentaram-se sensíveis a esse antibiótico.

Os sorotipos detectados com resistência à penicilina, em ordem decrescente, foram 14, 6B, 23F e 19F. Esses dados são semelhantes aos obtidos em outras publicações<sup>8,9,12,23</sup>. O sorotipo 19A, descrito como um sorotipo envolvido com resistência à penicilina<sup>8,9,12</sup>, ocorreu apenas uma vez nesta pesquisa. Dentre os 36 sorotipos isolados, dez estão relacionados às cepas PEN-IR, dos quais cinco (14, 6B, 23F, 19F e 9V) estão contemplados na vacina conjugada 7-valente.

## **Conclusão**

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que a penicilina, droga de primeira escolha para o tratamento de meningite por pneumococo, vem apresentando um aumento



gradativo de resistência no Distrito Federal, ao longo dos últimos 10 anos. Entretanto, nenhuma cepa com alto nível de resistência foi detectada.

Apesar do limitado número de cepas de *S. pneumoniae* aqui estudadas, e pelo fato de um número considerável não ter sido sorotipado, os autores sugerem o uso da vacina conjugada 7-valente como uma importante estratégia na prevenção de doenças invasivas, visto que os sorotipos mais comuns em crianças com menos de 5 anos são também os mais prevalentes dentre as cepas PEN-IR e estão incluídos nessa vacina.

Os dados obtidos reforçam a importância da manutenção da vigilância epidemiológica dessas infecções e a necessidade do envio aos Laboratórios Centrais de Referência não só liquor de pacientes com suspeita de meningite, mas de todas as cepas de pneumococo isoladas de sítios estéreis.

Finalmente, deve-se ressaltar que, em função das rápidas modificações nos padrões de resistência bacteriana, é fundamental sua monitorização e também a dos seus sorotipos, tendo como referência padrões locais, pois existe grande variabilidade em diferentes regiões do país e de outros países.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Maria Cristina de Cunto Brandileone e demais técnicos do Instituto Adolfo Lutz, que colaboraram na confirmação e sorotipagem das cepas utilizadas neste estudo; aos colegas dos Núcleos de Bacteriologia e Apoio Técnico do LACEN-DF; à Dra. Carmélia Matos Santiago Reis; a Lídia Maria Pinto de Lima e a José Marcus Sócrates Teixeira.

### Referências

- Brandileone MC, de Andrade AL, Di Fabio JL, Guerra ML, Austrian R. [Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis.](#) J Infect Dis. 2003;187:1206-12.
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. [Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I.](#) Clin Infect Dis. 2000;30:100-21.
- Nascimento-Carvalho CM, Freitas-Souza LS, Moreno-Carvalho OA, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG, et al. [Cepas invasivas de pneumococo isoladas de crianças e adolescentes em Salvador.](#) J Pediatr (Rio J). 2003;79:209-14.
- Butler JC, Dowell SF, Breiman RF. [Epidemiology of emerging pneumococcal drug resistance: implications for treatment and prevention.](#) Vaccine. 1998;18:1693-7.
- Mantese OC. [Pneumococo resistente à penicilina: implicações práticas.](#) J Pediatr (Rio J). 1999;75 Suppl. 1:S74-90.
- Appelbaum PC. [Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant Streptococcus pneumoniae.](#) Pediatr Infect Dis J. 1996;15:932-4.
- Jacobs MR. [Drug-resistant Streptococcus pneumoniae: rational antibiotic choices.](#) Am J Med. 1999;106:19S-25S.
- Mantese OC, Paula A, Moraes AB, Moreira TA, Guerra ML, Brandileone MC. [Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do Streptococcus pneumoniae.](#) J Pediatr (Rio J). 2003;79:537-42.
- Di Fabio JL, Castaneda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, et al. [Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva – Vigia Group, 1993 to 1999.](#) PAHO Sireva-Vigia Study Group. Pan American Health Organization. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:959-67.
- Levin AS, Teixeira LM, Sessegolo JF, Barone AA. [Resistance of streptococcus pneumoniae to antimicrobials in Sao Paulo, Brazil: clinical features and serotypes.](#) Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1996;38:187-92.
- Viciano MI, Garcia-Lopez MV, Mariscal A, Sanchez-Bernal MA, Clavijo E, Martin E, et al. [Aspectos microbiológicos e clinico-epidemiológicos de los aislados de Streptococcus pneumoniae durante años.](#) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22:13-7.
- Kertesz DA, Di Fabio JL, de Cunto Brandileone MC, Castaneda E, Echaniz-Aviles G, Heitmann I, et al. [Invasive Streptococcus pneumoniae infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study.](#) Clin Infect Dis 1998;26:1355-61.
- Gil-Setas A, Mazon A, Torroba L, Barricarte A, Garcia-Irure JJ, Petit A, et al. [Sensibilidad antibiótica y recomendaciones for Streptococcus pneumoniae.](#) An Sist Sanit Navar. 2004;27:37-43.
- Eskola J, Antilla M. [Pneumococcal conjugate vaccines.](#) Pediatr Infect Dis J. 1999;18:543-51.
- Sniadack DH, Schwartz B, Lipman H, Bogaerts J, Butler JC, Dagan R, et al. [Potential Interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children – implications for vaccine strategies.](#) Pediatr Infect Dis J. 1995;14:503-10.
- [Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\).](#) MMWR Recomm Rep. 1997;46:1-24.
- Ruoff KL, Whilley RA, Beighton D. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editores. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 405-21.
- Sorensen UB. [Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera.](#) J Clin Microbiol. 1993;31:2097-100.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. [Supplemental tables. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement.](#) CLSI Publication M100-S15, M2-A8 and M7-A6. Pennsylvania: CLSI; 2005.
- Mendes C, Oplustil CP, Honda R, Filho HH, Francisco W, Andriolo A. [Avaliação do "E Teste", um novo método para determinação da concentração inibitória mínima de antimicrobianos.](#) Rev Bras Pat Clin. 1993;29:135-9.
- de Cunto Brandileone MC, Simonsen D, Vieira V, Tadeu Casagrande S, Cobo Zanella R, Leopoldo Silva Guerra ML, Pires Brandao A, 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. 1998;2:90-6.

22. Brandileone MC, Vieira VS, Zanella RC, Landgraf IM, Melles CE, Taunay A, et al. [Distribution of serotypes of Streptococcus pneumoniae isolated from invasive infections over a 16-year period in the greater Sao Paulo area, Brazil](#). J Clin Microbiol. 1995;33:2789-91.
23. Brandileone MC, Di Fabio JL, Vieira VS, Zanella RC, Casagrande ST, Pignatari AC, et al. [Geographic distribution of penicillin resistance of Streptococcus pneumoniae in Brazil: genetic relatedness](#). Microb Drug Resist. 1998;4:209-17.

Correspondência:  
Ataiza César Vieira  
SGAN 601 Lotes O e P. Asa Norte  
CEP 70830-010 – Brasília, DF  
Tel.: (61) 3321.0774  
E-mail: bacterio@saude.df.gov.br

## **O Jornal de Pediatria 83(1), de janeiro/fevereiro de 2007, traz uma novidade:**

Ao acessar os PDFs disponíveis no site [www.jpmed.com.br](http://www.jpmed.com.br) e clicar no título da referência, que está em azul, você terá acesso aos resumos disponíveis na MEDLINE ou acesso gratuito ao texto integral do artigo na Internet, quando disponível.

Esse serviço, pioneiro no Brasil, torna a sua leitura mais informativa e contextualizada em menos tempo.

Jornal de Pediatria: Crescendo com saúde