

## Isolamento de *Streptococcus pyogenes* em indivíduos com faringoamigdalite e teste de susceptibilidade a antimicrobianos

## Isolation of *Streptococcus pyogenes* in individuals with pharyngotonsillitis and antimicrobial susceptibility testing

Rozana Scalabrin<sup>1</sup>, Gisele D. Buss<sup>2</sup>,  
Kelly Cristina S. Iamaguchi<sup>3</sup>, Celso Luiz Cardoso<sup>4</sup>,  
Lourdes B. Garcia<sup>5</sup>

Palavras-chave: *Streptococcus pyogenes*,  
faringoamigdalite, infecção estreptocócica.  
Key words: *Streptococcus pyogenes*,  
pharyngotonsillitis, streptococcal infection.

### Resumo / Summary

**O**bjetivo: Investigamos a ocorrência de *Streptococcus pyogenes* em indivíduos com faringoamigdalite que espontaneamente procuraram atendimento em farmácias e unidades de saúde. Forma de estudo: Coorte longitudinal. Material e Métodos: Com auxílio de "swab" e abaixador de língua foram coletadas amostras da orofaringe de 58 indivíduos, as quais foram semeadas por técnica de esgotamento em placas contendo ágar sangue. No momento da coleta, nenhum dos indivíduos estava sob tratamento com antibióticos. A identificação do *S. pyogenes* foi feita presumtivamente pelo teste de sensibilidade a bacitracina e confirmada pela grupagem sorológica através da extração do antígeno grupo-específico. Resultados: Das 58 amostras de orofaringe analisadas, 32 (55,2%) foram provenientes de indivíduos atendidos em farmácias e 26 (44,8%) foram obtidas daqueles que procuraram as unidades de saúde. Um total de 15 (25,9%) amostras apresentou cultura positiva para *S. pyogenes*, sendo a maioria dos isolamentos (9/15, 60%) proveniente de indivíduos atendidos em farmácia. *Streptococcus pyogenes* foi isolado em 33,3% (11/33) dos indivíduos com idade entre zero e 15 anos e em 16% (4/25) daqueles com idade acima de 15 anos. As 15 cepas isoladas foram sensíveis a todos os antimicrobianos testados. Conclusão: Os resultados do presente estudo enfatizam a importância do diagnóstico bacteriológico no tratamento adequado da faringoamigdalite estreptocócica que permite a prevenção das complicações supurativas ou não supurativas e a erradicação do microrganismo da orofaringe.

**A**im: We investigate the occurrence of *Streptococcus pyogenes* in individuals with pharyngotonsillitis that spontaneously sought attendance in drugstores or in health units. Study design: Longitudinal cohorte. Material and Method: Samples from oropharynx of 58 individuals were collected with swab and tongue depressor and inoculated on sheep blood agar plates. At the moment the samples were collected, none of the individuals was under treatment with antibiotics. The presumptive identification of *S. pyogenes* was made by the susceptibility test to bacitracin and confirmed by the serological grouping through the extraction of the group-specific carbohydrate "C" antigen. Results: From the 58 samples of oropharynx analyzed, 32 (55.2%) were from individuals assisted in drugstores and 26 (44.8%) were obtained from those that sought health units. A total of 15 (25.9%) samples presented positive culture for *S. pyogenes*, being most of the strains (9/15, 60%) coming from individuals assisted in drugstores. *Streptococcus pyogenes* was isolated in 33.3% (11/33) of the individuals from zero to 15 years of age and in 16% (4/25) of those over 15. The strains were susceptible to all the antimicrobial agents tested. Conclusion: The results of the present study emphasize the importance of the bacteriological diagnosis in the proper treatment for the streptococcal pharyngotonsillitis that determine the prevention of the suppurative or non suppurative complications and the eradication of the microorganism of the oropharynx.

<sup>1</sup> Aluna do Curso de Especialização em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia da UEM.

<sup>3</sup> Acadêmica do Curso de Enfermagem da UEM.

<sup>4</sup> Professor Titular da Disciplina de Microbiologia da UEM.

<sup>5</sup> Professora Adjunta da Disciplina de Microbiologia da UEM.

Endereço para Correspondência: Dra. Lourdes Botelho Garcia. Avenida Brasil, 475 Bairro Aeroporto Maringá PR 87050-000.

Tel (0xx44) 261-4429 – E-mail: lbgarcia@uem.br

Artigo recebido em 01 de setembro de 2003. Artigo aceito em 25 de setembro de 2003.

---

## INTRODUÇÃO

---

*Streptococcus pyogenes* ou estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield é a espécie bacteriana mais frequentemente associada à etiologia de infecções primárias da faringe e amígdalas<sup>1</sup>. Estas infecções podem ocorrer em qualquer faixa etária, porém são comuns em crianças e adolescentes com idade variando entre 5 e 15 anos<sup>2</sup>. O período de incubação usual da faringoamigdalite estreptocócica é de 12 a 24 horas. O paciente pode apresentar febre alta e dor à deglutição, com mal-estar geral, anorexia e astenia, sintomas que principalmente em crianças podem ser acompanhados por náuseas, vômitos e dor abdominal<sup>3</sup>.

A faringite estreptocócica aguda é mais frequente nas épocas mais frias do ano e é contagiosa, pois a bactéria é facilmente transmitida pelo contato direto, por meio de secreções do trato respiratório, principalmente em ambientes onde há aglomerados de pessoas como escolas e instalações militares<sup>4</sup>. Disseminando-se dos focos primários da infecção, particularmente da faringe e amígdalas, o *S. pyogenes* pode infectar diferentes órgãos e tecidos do organismo e provocar complicações supurativas. Além disto, as infecções estreptocócicas da orofaringe podem ser seguidas de uma seqüela grave, a febre reumática<sup>1,5,6</sup>.

Muitas vezes não é possível diferenciar clinicamente uma faringoamigdalite causada por estreptococos do grupo A de uma infecção provocada por outros agentes infecciosos, como os vírus, pois existem poucos sinais clínicos específicos e estes frequentemente falham<sup>2</sup>. As infecções virais da orofaringe normalmente são benignas e não requerem tratamento com agentes antimicrobianos específicos. Entretanto, a faringite estreptocócica deve ser tratada com antibiótico para prevenir a febre reumática aguda e as complicações supurativas, além de reduzir o risco de contágio e amenizar os sintomas da doença<sup>2,5,7</sup>.

As recomendações internacionais sugerem para a maioria dos casos de faringite estreptocócica não só o acompanhamento clínico, mas também o uso de testes laboratoriais para confirmar a presença da bactéria na orofaringe<sup>2,8</sup>. Diferentes antibióticos podem ser efetivos na erradicação do estreptococo do grupo A da orofaringe, incluindo a penicilina e seus derivados, cefalosporinas, macrolídeos e clindamicina. Entretanto, a penicilina permanece a droga de escolha quando comparada aos demais agentes antimicrobianos<sup>2,4,5,8</sup>.

Nos países desenvolvidos a cultura e os testes rápidos de detecção de antígeno estreptocócico em material colhido da orofaringe são preconizados de rotina, o que não acontece em nosso país, onde a maioria dos casos de faringoamigdalite fica sem o acompanhamento laboratorial. Geralmente, são verificados apenas os sinais e os sintomas clínicos do paciente que, muitas vezes, levam à prescrição desnecessária de agentes antimicrobianos. Diante disto, nosso estudo teve

como objetivo verificar a presença de *S. pyogenes* em culturas de orofaringe de indivíduos de diferentes faixas etárias com sintomas de faringoamigdalite que espontaneamente procuraram atendimento em farmácias ou em unidades de saúde. Uma avaliação da susceptibilidade aos agentes antimicrobianos foi realizada com todas as cepas isoladas.

---

## MATERIAL E MÉTODO

---

### *Coleta das amostras de orofaringe*

No período de março de 1999 a janeiro de 2000, três farmácias comerciais e três unidades de saúde da cidade de Maringá-PR foram selecionadas para a realização do estudo. As amostras de orofaringe foram coletadas com auxílio de "swab" e abaixadores de língua e foram obtidas de 58 pacientes com sintomas característicos de faringoamigdalite que procuraram atendimento em farmácias ou em unidades de saúde.

### *Isolamento e identificação do Streptococcus pyogenes*

Após a coleta, cada espécime foi inoculado, por técnica de esgotamento, em placas de Petri contendo "Tryptose blood agar base" (Difco Laboratories, Detroit, MI, USA), acrescido de 5% de sangue desfibrinado de carneiro. As placas foram incubadas a 35-37°C em atmosfera de microaerofilia por 24-48 horas. As colônias beta-hemolíticas presentes no agar sangue foram transferidas para caldo "Brain heart infusion" (Difco) e após 18-24 horas de incubação foram coradas pela técnica de Gram. As colônias beta-hemolíticas constituídas por cocos Gram-positivos foram inicialmente testadas quanto à produção da enzima catalase, para caracterizar o microorganismo como pertencente ao gênero *Streptococcus*<sup>9</sup>. A diferenciação de *S. pyogenes* de outros estreptococos beta-hemolíticos foi feita pelos testes de sensibilidade a bacitracina<sup>9</sup> e de grupagem sorológica<sup>10</sup>.

### *Antibiograma*

A avaliação da sensibilidade das cepas de *S. pyogenes* aos antimicrobianos penicilina G, cefotaxima, cefepime, ofloxacina, levofloxacina, clindamicina, eritromicina, cloranfenicol e vancomicina foi realizada "in vitro" pelo método de difusão em ágar, utilizando como controle a cepa padrão de *Streptococcus pneumoniae* da "American Type Culture Collection" (ATCC 49619)<sup>11</sup>.

---

## RESULTADOS

---

A pesquisa de *S. pyogenes* foi realizada em amostras de orofaringe colhidas de 58 indivíduos. Deste total, 15 (25,9%) apresentaram cultura positiva para este microrganismo (Tabela 1). Considerando o local de atendimento, 32 (55,2%) dos indivíduos incluídos em nosso estudo foram atendidos em farmácias e 26 (44,8%) em unidades de saúde (Tabela 1).

A positividade de isolamento de *S. pyogenes*, de acordo com a faixa etária dos indivíduos, é mostrada na Tabela 2. A bactéria foi isolada da cultura de orofaringe em 11 (33,3%) dos 33 pacientes com idade entre zero e 15 anos. Entre os 25 pacientes com idade acima de 15 anos, 4 (16%) apresentaram cultura positiva para *S. pyogenes*.

A frequência de dor de garganta e hiperemia foi observada em 98% dos pacientes e a hipertermia foi detectada em 47 pacientes (81%).

As 15 cepas de *S. pyogenes* isoladas em nosso estudo foram sensíveis a todos os agentes antimicrobianos testados.

## DISCUSSÃO

A faringite aguda é uma das doenças infecciosas que mais acarreta a visita de pacientes ao médico<sup>8</sup>. Um grande número de agentes infecciosos, mais frequentemente vírus, causa faringite aguda. Entre as bactérias, o estreptococo do grupo A é, sem dúvida, a causa mais comum de faringite, sendo responsável por 15 a 30% dos casos em crianças e 5 a 15% dos casos em adultos<sup>7,8</sup>.

A faringite estreptocócica apresenta diferentes sinais e sintomas, entretanto, nenhum dos parâmetros é específico e pode ocorrer em faringites causadas por outros agentes infecciosos do trato respiratório superior. Desta forma, o diagnóstico definitivo da faringite estreptocócica aguda em crianças e adolescentes deve ser evidenciado através dos aspectos clínicos e epidemiológicos e amparados pelos resultados dos testes laboratoriais<sup>8</sup>.

**Tabela 1.** Isolamento de *S. pyogenes* em pacientes com faringoamigdalite atendidos em farmácias e unidades de saúde na cidade de Maringá, PR, no período de março de 1999 a janeiro de 2000.

Local da coleta	Pacientes	Pesquisa negativa		Pesquisa positiva	
		n	%	n	%
Farmácia	32	23	71,9	9	28,1
Unidades de Saúde	26	20	76,9	6	23,1
Total	58	43	74,1	15	25,9

**Tabela 2.** Positividade de isolamento de *S. pyogenes* em 58 pacientes com faringoamigdalite, distribuídos de acordo com a faixa etária.

Faixa etária (anos)	Pacientes		Amostras positivas	
	n	%	n	%
0 - 15	33	56,9	11	73,3
> 15	25	43,1	4	26,7
Total	58	100,0	15	100,0

Em relação ao diagnóstico laboratorial da faringite estreptocócica, a cultura é ainda reconhecida como a técnica padrão para investigar a presença de *S. pyogenes* na orofaringe. Um simples "swab" colhido corretamente da superfície das amígdalas e da parede posterior da faringe, quando cultivado em ágar sangue apresenta sensibilidade de 90 a 95%<sup>9</sup>. Resultados falsos negativos ocorrem em pacientes que apresentam pequeno número do microorganismo na orofaringe e resultados falsos positivos podem ocorrer em portadores de *S. pyogenes* com faringite aguda de etiologia não estreptocócica<sup>4,8</sup>.

A cultura tradicional de estreptococos em ágar sangue, incluindo a identificação definitiva de *S. pyogenes*, pode levar 24 a 48 horas<sup>5</sup>. Por esta razão, tem sido cada vez mais comum o uso de testes rápidos para pesquisa de antígenos estreptocócicos. Estes testes detectam, em poucos minutos, a presença de antígenos bacterianos em secreção de orofaringe. Os testes estão disponíveis em "Kits" de diferentes marcas comerciais e podem ser facilmente utilizados nos consultórios pelo clínico<sup>1</sup>.

Muitos dos testes rápidos apresentam especificidade excelente ( $\geq 95\%$ ) quando comparados com culturas em ágar sangue e assim, a terapia antimicrobiana pode ser iniciada com base nos resultados positivos de testes rápidos de boa qualidade<sup>12,13</sup>. Entretanto, a sensibilidade da maioria dos testes rápidos é inferior à da cultura (80 a 90%), por esta razão os testes rápidos negativos de crianças e adolescentes devem ser confirmados com a cultura convencional da orofaringe<sup>8</sup>.

A necessidade do diagnóstico bacteriológico de faringite estreptocócica baseia-se no fato de que esta infecção deve ser tratada com agentes antimicrobianos. O objetivo da antibioticoterapia na faringite estreptocócica em crianças e adolescentes é prevenir o desenvolvimento de seqüelas não supurativas, como a febre reumática, prevenir complicações supurativas (abscesso peritonsilar ou retrofaringeo, linfadenite cervical, mastoidite, sinusite e otite média) e diminuir a infectividade para que os pacientes possam retornar ao trabalho ou a escola em um curto período de tempo<sup>4</sup>.

Devido à baixa incidência de faringite e o risco mínimo de desenvolvimento da febre reumática em indivíduos com idade acima de 20 anos Cooper et al.<sup>7</sup> (2001) sugere que o diagnóstico em adultos normais seja realizado apenas através de testes rápidos de alta sensibilidade em associação com o diagnóstico clínico ou o uso dos critérios clínicos apenas. Para estes autores, a cultura de orofaringe não seria recomendada de rotina, uma vez que os seus resultados não podem ser avaliados durante a primeira consulta do paciente e a decisão tardia sobre o uso de antimicrobianos elimina o benefício principal da antibioticoterapia em adulto que é a de amenizar os sintomas. Por outro lado, a cultura de orofaringe em pacientes adultos seria indicada em situações especiais, como na investigação epidemiológica de surtos e no monitoramento do desenvolvimento e disseminação de cepas de *S. pyogenes* resistentes a antibióticos<sup>7</sup>.

Quando o diagnóstico de uma faringite estreptocócica é confirmado, o clínico deve selecionar o agente antimicrobiano mais apropriado. Os regimes de tratamento devem ser analisados em relação à especificidade, segurança e custo do medicamento<sup>2</sup>.

No Brasil, muitos pacientes procuram atendimento médico através de sistemas público ou privado de saúde. Porém, uma grande parte da população brasileira faz automedicação ou procura diretamente as farmácias para serem medicadas. É importante salientar que, em nosso estudo, nenhum dos 26 pacientes atendidos nas unidades de saúde teve solicitação de diagnóstico laboratorial e o regime de tratamento foi prescrito baseado apenas em aspectos clínicos. Considerando os resultados positivos das culturas de orofaringe obtidos em nosso estudo, apenas 9 dos 32 indivíduos que procuraram as farmácias deveriam ter sido tratados com antibióticos. Infelizmente, pela queixa de febre, mal-estar e dor de garganta, mais de 80% destes indivíduos compraram antibióticos para efetuar o tratamento da faringite.

Desde 1940 a penicilina tem sido o antimicrobiano de escolha para o tratamento das infecções estreptocócicas, devido seu espectro de ação limitado, baixa frequência com que produz reações adversas e baixo custo<sup>6</sup>. Todas as cepas de *S. pyogenes* isoladas até o momento são sensíveis à penicilina, entretanto, algumas cepas apresentam tolerância a este antibiótico, isto é, para estas cepas a concentração mínima bactericida da penicilina é 32 vezes mais alta que a concentração mínima inibitória<sup>14</sup>.

Falhas de tratamento têm sido associadas a dosagens inadequadas da penicilina durante o tratamento, e a presença de amostras de *S. pyogenes* tolerantes a penicilina ou com capacidade de para invadir células epiteliais onde permanecem protegidas da ação do agente antimicrobiano<sup>4,15</sup>. Além destes fatores, a coexistência de bactérias produtoras de beta-lactamases na faringe e amígdalas pode provocar a degradação da penicilina e permitir a sobrevivência do *S. pyogenes* na área infectada. Nestas situações a bactéria pode ser erradicada do trato respiratório pelo uso de amoxicilina associada ao ácido clavulânico<sup>1</sup>.

A eritromicina deve ser a droga de escolha para tratamento de pacientes alérgicos a penicilina. As cefalosporinas de primeira ou segunda geração são também indicadas para o tratamento de pacientes alérgicos que não manifestam hipersensibilidade imediata aos beta-lactâmicos<sup>5</sup>.

Amostras de *S. pyogenes* resistentes aos macrolídeos são prevalentes em algumas áreas no mundo e esta característica tem resultado em falhas no tratamento. Menos de 5% das cepas de *S. pyogenes* isoladas em diferentes países como Canadá, Estados Unidos, Suécia e Turquia são resistentes a eritromicina, entretanto, índices mais elevados são encontrados na Finlândia (20%), Espanha (26,6%) e Itália (31%)<sup>16-18</sup>.

Além da eritromicina, um outro macrolídeo, a azitromicina, tem sido utilizado com vantagens em pacientes alérgicos a penicilina, pois é bem mais tolerado que a eritromicina e pode ser administrado em dose única por via oral por apenas 5 dias, ao contrário das penicilinas, eritromicinas e cefalosporinas que necessitam de um período de tratamento de 10 dias. Entretanto, o preço médio de um tratamento de cinco dias na dosagem recomendada é de setenta reais comparados com seis reais gastos no tratamento com dose única de penicilina G intramuscular (600.000 U) ou vinte e dois reais com o uso de amoxicilina oral (250 mg, três vezes ao dia). Além disso, a resistência aos macrolídeos se desenvolve rapidamente com o uso intensivo destas drogas, o que não ocorre com a penicilina. Assim, o uso de novos macrolídeos como a azitromicina como primeira linha de terapia deve ser avaliado criteriosamente<sup>2,8</sup>.

É importante ressaltar que o curto período de tratamento, associado ao preço elevado e ao desconhecimento da seleção de cepas resistentes pelo uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, tem estimulado a venda de azitromicina pelos profissionais de farmácias, em detrimento de outros agentes antimicrobianos eficazes e mais baratos.

Certos antimicrobianos como as sulfonamidas e as tetraciclina não são recomendados para o tratamento de faringite estreptocócica devido aos altos índices de resistência microbiana e pela freqüente falha na erradicação até mesmo de cepas sensíveis<sup>2</sup>.

A prevenção primária da febre reumática se faz pelo tratamento adequado da faringite estreptocócica, através da erradicação do estreptococo do grupo A da orofaringe. A febre reumática é um problema mundial de saúde, pois é a maior causa de doença cardíaca adquirida em crianças no mundo, ocorrendo mais freqüentemente em países onde a assistência médica é deficiente e muitas crianças vivem em condições sanitárias precárias<sup>1,6</sup>. Quando as condições de prevenção são inadequadas, altos índices de febre reumática podem ser encontrados se comparados com comunidades do mundo desenvolvido com acesso médico adequado<sup>6</sup>.

Um outro aspecto que merece ser destacado é que nem a cultura de orofaringe e nem os testes rápidos de diagnóstico podem diferenciar os portadores assintomáticos com faringite de etiologia não estreptocócica. Assim, a maior importância destes testes está na demonstração de que a grande maioria dos pacientes com faringite aguda não precisa ser medicada com antibiótico e isto pode ser confirmado através do teste negativo. Em resumo, a associação do diagnóstico clínico e laboratorial permite um melhor direcionamento do tratamento das faringoamigdalites estreptocócicas, através do uso racional de antibióticos eficazes que determinam de forma mais adequada a cura da infecção, a prevenção das complicações supurativas e não supurativas e a erradicação do microrganismo da orofaringe.

---

## CONCLUSÃO

---

Os resultados do presente estudo enfatizam a importância do diagnóstico bacteriológico no tratamento adequado da faringoamigdalite estreptocócica que permite a prevenção das complicações supurativas ou não supurativas e a erradicação do microrganismo da orofaringe.

---

## AGRADECIMENTO

---

À acadêmica Solange A. Braziel, pela coleta dos espécimes clínicos dos pacientes atendidos nas unidades de saúde.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:470-511.
2. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JR. JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997; 25:574-83.
3. Baldy JLS. Estreptococcias. In: Veronesi R, Focaccia R (eds). *Tratado de Infectologia*. São Paulo: Atheneu; 1997. p. 669-88.
4. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK (ed) 2000 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases, 25th edition, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000, p.526-537.
5. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995; 96:756-64.
6. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997; 349:935-42.
7. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzáles R, Hickner JM, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134:509-17.
8. Bisno AL. Primare care: acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344:1-13.
9. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*. 10th edition. St. Louis: Mosby; 1998.
10. El Kholy A, Wannamaker LW, Krause RM. Simplified extraction procedure for serological grouping of beta-hemolytic streptococci. *Appl Microbiol* 1974; 28:836-9.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testes. NCCLS document M2-A7. 7th edition, Wayne, PA: National Commtee for Clinical Laboratory Standards; 2000.
12. Heiter BJ, Bourbeau PP. Comparison of two rapid streptococcal antigen detection assays with culture for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1408-10.
13. Needham CA, McPherson KA, Webb KH. Streptococcal pharyngitis: impact of a high-sensitivity antigen test on physician outcome. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3468-73.
14. Avelino CC, Benchetrit LC. Penicillin tolerance among beta-hemolytic streptococci and production of the group carbohydrates, hemolysins, hyaluronidases and deoxyribonucleases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995;90:529-34.
15. Sela S, Neeman R, Keller N, Barzila A Relationship between asymptomatic carriage of *Streptococcus pyogenes* and the ability of the strains to adhere to and be internalised by cultured epithelial cells. *J Med Microbiol* 2000; 49:499-502.
16. Bandak SL, Turnak MR, Allen BS, Bolzon LD, Preston DA. Oral antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pyogenes* recently isolated in five countries. *Intern J Clin Pract* 2000; 54:585-8.
17. Bingen E, Fitoussi F, Doit C, Cohen R, Tanna A, George R, Loukil C, Brahim N, Thomas IL, Deforche D. Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1453-7.
18. Seppälä H et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992; 326:292-7.