

## ARTIGO ORIGINAL

## *Colonização e resistência antimicrobiana de Streptococcus pneumoniae isolado em nasofaringe de crianças com rinfaringite aguda*

*Nasopharyngeal colonization and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolated from children with acute rhinopharyngitis*

Lêda Lúcia M. Ferreira<sup>1</sup>, Eduardo S. Carvalho<sup>2</sup>, Eitan N. Berezin<sup>3</sup>, Maria Cristina Brandileone<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivos:** avaliar a prevalência e os fatores de risco para a colonização nasofaríngea e determinar o padrão de suscetibilidade à penicilina de cepas isoladas da nasofaringe de crianças com rinfaringite aguda.

**Metodologia:** no período de 16/6/97 a 20/5/98 foram coletados 400 swabs da nasofaringe de crianças com idade entre três meses e cinco anos que apresentavam quadro clínico de rinfaringite aguda. A identificação do *S. pneumoniae* foi realizada através do teste de optoquina e solubilidade em bile. Todas as cepas foram triadas através do disco de oxacilina 1µg, sendo avaliada, posteriormente, a concentração inibitória mínima para penicilina pelo método do E-teste.

**Resultados:** a prevalência da colonização nasofaríngea pelo *S. pneumoniae* foi de 35%. A análise dos fatores de risco associados à colonização nasofaríngea indicou que as crianças que eram institucionalizadas e que tinham irmãos menores de cinco anos apresentaram uma taxa maior de colonização. A prevalência de cepas não suscetíveis à penicilina foi de 16%. Todas as cepas apresentaram resistência intermediária (0,1mcg/ml ≤ CIM ≤ 1,0 mcg/ml). Das 19 cepas com resistência à penicilina, 7 tinham resistência intermediária (37%), e duas (11%) resistência elevada ao cotrimoxazol. Não foi observada resistência à ceftriaxona, amoxicilina, claritromicina ou cloranfenicol.

**Conclusões:** concluímos que a prevalência da colonização nasofaríngea pelo pneumococo, em crianças menores de cinco anos com quadro de rinfaringite aguda, foi de 34,8%; as que eram institucionalizadas e tinham irmãos menores apresentaram uma maior taxa de colonização. A resistência à penicilina ocorreu em 15,6% dos isolados, não sendo detectada nenhuma cepa com resistência elevada. A taxa de resistência bacteriana encontrada foi bastante próxima à encontrada em estudo de infecções invasivas. Este fato sugere que os isolados de pneumococo da nasofaringe de crianças com infecção respiratória alta podem ser usados na vigilância da resistência antimicrobiana numa determinada comunidade.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (3): 227-34: pneumococo, infecções pneumocócicas, resistência bacteriana, rinfaringite.*

### Abstract

**Objective:** to determine the prevalence and risk factors for nasopharyngeal colonization by, and to evaluate antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains in children with acute rhinopharyngitis.

**Methods:** we collected nasopharyngeal swab specimens from 400 children aged 3 months to 5 years and with clinical status of acute rhinopharyngitis from June 16, 1997 to May 20, 1998 at the outpatient clinics of two hospitals in the city of São Paulo. Nasopharyngeal specimens were collected pernasally using a calcium alginate swab and plated immediately after collection onto trypticose soy agar with 5% sheep blood and garamicin 5 mcg/ml. Penicillin susceptibility was determined by oxacillin 1 mcg disk screening test and the minimal inhibitory concentration by the E-test.

**Results:** Pneumococci were recovered from 139 children, indicating a colonization prevalence of 35%. The risk factors analyzed indicated that the colonization was more prevalent in children attending day-care centers, children with siblings younger than 5 years, and children with recent use of antimicrobial agents. The prevalence of penicillin non-susceptible strains was of 16% (20 strains). All strains were intermediately resistant (0.1mcg/ml ≤ MIC ≤ 1.0 mcg/ml). Out of the penicillin intermediately resistant strains, 7 (37%) showed intermediate resistance to cotrimoxazol and 2 (11%) full resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. No strains were resistant to ceftriaxone, amoxicillin, clarithromicin, or chloramphenicol.

**Conclusions:** our findings indicate that the prevalence of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children with upper respiratory infections was of 34.8%. Children attending day-care centers and children with younger siblings showed higher levels of colonization. The results of prevalence of bacterial resistance were similar to those of studies regarding invasive infections, thus indicating that nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* can be used in the surveillance of antimicrobial resistance in a defined geographical area.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (3): 227-34: pneumococcus, pneumococcal infections, bacterial resistance, rhinopharyngitis.*

1. Mestre em Pediatria pela UNIFESP, Escola Paulista de Medicina.

2. Prof. Adjunto Doutor da Disc. de Infectologia Pediátrica, UNIFESP, EPM.

3. Prof. e chefe do setor de Infectologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo.

4. Chefe do setor de bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz.

Fonte financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

## Introdução

A infecção respiratória aguda (IRA) é a maior causa de morbidade e mortalidade infantil em países subdesenvolvidos. No Brasil, a IRA é responsável por 8% de óbitos em crianças menores de cinco anos<sup>1</sup>. Dados nacionais e internacionais, de países em desenvolvimento, confirmam o pneumococo como sendo o principal agente etiológico de pneumonia<sup>2,3</sup> e otite média aguda<sup>4,5</sup> na criança, especialmente em menores de cinco anos.

A nasofaringe humana é o principal sítio de aquisição de bactérias patogênicas do trato respiratório e a maioria dos indivíduos mantém uma relação comensal, estabelecendo um estado de colonização assintomática<sup>6</sup>. Embora o significado do estado de portador não seja totalmente compreendido, a colonização do trato respiratório superior (TRS) pode ser o primeiro passo para a ocorrência de doença local ou sistêmica. Diversos estudos vêm confirmando a relação entre colonização nasofaríngea pelo *S. pneumoniae* e risco de desenvolver infecção do trato respiratório (especialmente otite média<sup>7</sup> aguda) e doença invasiva<sup>8</sup>. Gray e colaboradores (1980) demonstraram que 15% das crianças que foram colonizadas por uma nova cepa de pneumococo desenvolveram doença invasiva durante o primeiro mês de aquisição<sup>9</sup>. Estudos da África do Sul<sup>10</sup>, Paquistão<sup>11</sup>, Israel<sup>12</sup> e Canadá<sup>13</sup> têm confirmado que a colonização nasofaríngea pelo *S. pneumoniae*, em crianças pequenas, pode refletir a distribuição de sorotipos e, principalmente, o perfil e a tendência de sensibilidade antimicrobiana da bactéria proveniente de doença invasiva. Desde 1994, o CDC e a Organização Mundial de Saúde sugerem que estudos de isolados da nasofaringe, quando provenientes de uma população representativa, podem ser úteis na monitorização da resistência do pneumococo aos diversos antimicrobianos utilizados na comunidade<sup>14</sup>.

Ao longo do tempo, vários estudos vêm demonstrando que a prevalência da colonização do pneumococo na nasofaringe pode ser influenciada por diversos fatores como idade, população estudada, área geográfica, sazonalidade e condições ambientais como fumo e aglomerados (creches, quartéis), e os resultados, muitas vezes, não podem ser extrapolados para populações ou períodos temporais diferentes<sup>15,16,17</sup>. Em média, esta taxa de colonização é de 30-50% em crianças pequenas e 10-20% em adultos. Em países subdesenvolvidos, a maioria das crianças adquire o pneumococo em idade precoce, com um mês de vida, alcançando taxas de colonização tão elevadas quanto 90-100%<sup>18</sup>. Em contraste, crianças provenientes de países como Finlândia e Suécia apresentam taxas bem menores, e a idade de aquisição é mais tardia<sup>19</sup>.

Nos últimos vinte anos a incidência do pneumococo resistente à penicilina tem aumentado dramaticamente em todo o mundo. Alguns países têm taxas particularmente altas de resistência à penicilina (40-60%) como a Espanha<sup>20</sup>, a Romênia<sup>21</sup> e Israel<sup>22</sup>, podendo alcançar níveis de até 70%, como nos casos da Hungria<sup>23</sup> e da África do Sul<sup>24</sup>. No Brasil, estudo de Berezin e colaboradores, realizado

entre 1989 e 1993, com 101 cepas de pneumococo isoladas de crianças com doença invasiva, apresentou uma taxa de resistência intermediária e elevada à penicilina de 9,9% e 1%, respectivamente<sup>25</sup>. Trabalho recentemente publicado por Brandileone e colaboradores mostrou que a maioria das cepas de *S. pneumoniae* isoladas de infecções invasivas de crianças provenientes de três capitais brasileiras (São Paulo, Recife e Belo Horizonte) foi suscetível à penicilina, sendo que 20% apresentaram resistência intermediária, com apenas 1,4% de resistência elevada<sup>26</sup>.

Em nosso meio não dispomos, até o momento, de estudos referentes à colonização nasofaríngea pelo *S. pneumoniae*. O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência e os fatores de risco para a colonização nasofaríngea e determinar o padrão de suscetibilidade à penicilina de cepas isoladas da nasofaringe de crianças com resfriado comum, provenientes da cidade de São Paulo.

## Métodos

### *População estudada*

O estudo prospectivo e aberto, aprovado pelos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e do Hospital Universitário (USP), foi realizado nos Serviços de Emergência Pediátrica do Hospital Universitário (Universidade de São Paulo) e Hospital da Santa Casa de São Paulo. No período de junho de 1997 a maio de 1998 foram coletados 400 *swabs* da nasofaringe de crianças com idade entre três meses e cinco anos que apresentavam quadro clínico compatível com rinfaringite.

Foram excluídas do estudo crianças que apresentavam quadro clínico compatível com (1) otite média aguda, definida como otorragia ou diminuição do brilho da membrana timpânica à otoscopia; (2) faringoamigdalite bacteriana, definida por sinais clínicos sugestivos que são exsudato purulento, petéquias em palato e adenomegalia satélite; e (3) sinusite, definida como presença de secreção purulenta nasal por um período superior a 7 dias. Além disso, foram excluídas as crianças portadoras de doenças crônicas, imunodeficiências, infecções de vias aéreas inferiores e anormalidades anatomo-funcionais do trato respiratório. Os pais ou responsáveis respondiam a um questionário onde eram investigados dados epidemiológicos referentes à criança (idade, sexo, raça, frequência a instituições como creches ou escolas), condições de moradia (presença de fumantes, crianças menores de cinco anos na família e história familiar de resfriado comum) e uso de antibiótico (pela criança em estudo) no momento da realização da cultura de nasofaringe e nos três meses anteriores ao exame.

### *Coleta de material*

O material de nasofaringe foi colhido segundo normas estabelecidas no Manual de Técnicas elaborado pelo CDC/OMS para realização de estudos de vigilância da resistência

de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (WHO/CDC, 1994)<sup>27</sup>. O swab estéril, com haste flexível e ponta de algodão, era introduzido cuidadosamente pelo pesquisador na narina da criança até uma profundidade correspondente a dois terços da distância entre o nariz e o lóbulo da orelha, sendo então realizado um movimento rotatório por aproximadamente cinco segundos. Uma vez retirado, o material era inoculado sobre a quarta parte de uma placa de ágar-sangue de carneiro a 5% com 5µg/ml de gentamicina e transportado no mesmo dia ao laboratório de bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz.

Todos os pais ou responsáveis pelas crianças receberam informações e esclarecimentos a respeito dos objetivos e eventuais riscos do estudo, tendo assinado termo de consentimento antes de iniciada a coleta de dados.

### Procedimentos Microbiológicos

A metodologia para o isolamento do *S. pneumoniae* foi baseada no reconhecimento da morfologia, através da hemólise alfa em placa de ágar-sangue, no teste da optoquina (disco de 5µg) e solubilidade em bile.

Teste de suscetibilidade antimicrobiana: Cepas de *S. pneumoniae* foram triadas para a avaliação de suscetibilidade à penicilina através do método de difusão do disco de oxacilina (1µg), recomendado pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)*. Cepas que apresentavam zona de inibição  $\leq 19$ mm de diâmetro foram consideradas presumivelmente resistentes à penicilina e submetidas à determinação da Concentração Inibitória

Mínima (CIM) através do E-teste (AB Biodisk, Probac, Brasil), segundo a metodologia e critérios do NCCLS (1995)<sup>28</sup>: CIM  $\leq 0,06\mu\text{g/ml}$  = sensível; 0,1-1µg/ml = resistência intermediária e  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  = resistência elevada. Os demais antibióticos testados foram: amoxicilina, cloranfenicol, claritromicina, ceftriaxona e cotrimoxazol (SMT+TMP).

### Análise estatística

Os cálculos foram efetuados com o auxílio do computador, empregando-se o programa EPI-Info versão 6.1. A análise univariada foi realizada através do teste do qui quadrado a fim de comprovar a significância das diferenças entre os grupos de crianças colonizadas e não-colonizadas. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes. A análise multivariada com regressão linear e logística foi efetivada para as variáveis de risco de colonização.

## Resultados

### População estudada

Um total de 400 crianças foram incluídas no estudo. Tabela 1 sumariza as características epidemiológicas da população estudada. A maioria das crianças tinha idade inferior a 48 meses (média de 20,1 meses), apresentava irmãos menores de cinco anos (68,5%) e tinha algum membro da família com história de resfriado comum (59%). A maioria da população (63,3%) não teve história de uso

**Tabela 1** - Características da população estudada

Característica	Nº de crianças (N = 400)
Sexo masculino	212 (53,0) *
Raça (branca)	257 (64,3)
Idade (média) - 20,1 meses	
3-12 m	184 (46,0)
13-24m	93 (23,3)
25-36m	49 (12,3)
37-48m	41 (10,3)
49-60m	33 (8,3)
Presença de irmãos na família †	274 (68,5)
Frequência a creche	103 (25,8)
Presença de fumante em casa	201 (50,3)
Presença de IVAS ‡ na família	236 (59,0)
Hospitalização prévia	10 (2,5)
Uso de antibiótico	
No momento do exame §	17 (4,3)
Nos 3 meses anteriores ao exame §	130 (32,5)

\* Nº em parênteses, percentagem

† menores de cinco anos

‡ IVAS, resfriado comum

§ cultura (swab) de nasofaringe

prévio de antibiótico. Nos casos em que foi utilizado (36,7%), o mais empregado foi a amoxicilina (46,3%).

### **Prevalência e fatores de risco para a colonização pelo *S. pneumoniae***

O pneumococo foi isolado da nasofaringe em 139 das 400 crianças, representando uma taxa de colonização de 34,8% (Tabela 2). A taxa de prevalência da colonização nasofaríngea foi de 36,4%, em crianças menores de um ano, 34,5% entre 1-2 anos, 28,6% entre 2-3 anos, 24,4% entre 3-4 anos e 48,5% em crianças de 4-5 anos (Figura 1). A análise univariada dos fatores de risco associados à colonização nasofaríngea indicou que as crianças que eram institucionalizadas (*odds ratio* = 1,59; *p* = 0,04) e que tinham irmãos menores de cinco anos na família (*odds ratio* = 0,63; *p* = 0,04) apresentaram uma maior taxa de colonização. Variáveis não significativamente associadas foram: idade, sexo, raça, uso de antibióticos, presença de fumantes e história de resfriado comum na família (Tabela 3). Entretanto, na análise multivariada, não se verificou diferença estatisticamente significativa dos fatores de risco pesquisados entre as populações colonizadas e não-colonizadas pelo *S. pneumoniae*.

### **Padrão de Suscetibilidade**

Em relação à pesquisa de resistência à penicilina, realizou-se a triagem com disco de oxacilina (1 µg) em 122 das 139 cepas encontradas, obtendo-se 102 sensíveis (83,6%) e 20 resistentes (16,4%). Os resultados da CIM mostraram que 19 das 20 cepas testadas confirmaram resistência à penicilina, representando uma taxa de resistência de 15,6%. Todas as cepas apresentaram resistência intermediária, não sendo observada nenhuma cepa com resistência elevada. Das 19 cepas com resistência à penicilina, sete apresentaram resistência intermediária (36,8%), e duas (10,5%), resistência elevada ao cotrimoxazol. Não foi observada resistência à ceftriaxona, à amoxicilina, à claritromicina ou ao cloranfenicol no material estudado.

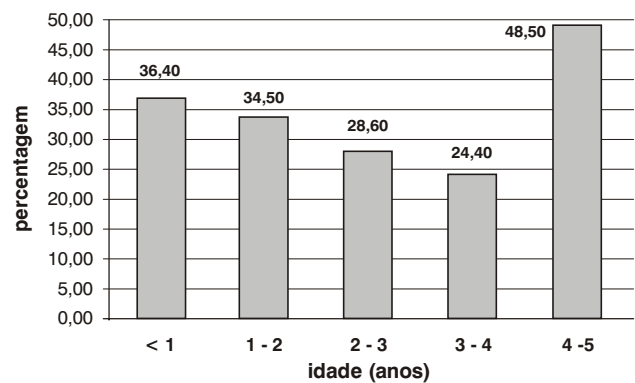
**Tabela 2** - Prevalência da colonização pelo *Streptococcus pneumoniae* em crianças com idade igual ou inferior a 24 meses comparadas com crianças com idade superior a 24 meses

Idade	Pneumococo -	Pneumococo +	Total
≤24 meses	178 64,3%	99 35,7%	277 100%
>24 meses	83 67,5%	40 32,5%	123 100%
<b>Total</b>	261 65,3%	139 34,8%	400 100%

*p* = 0,53 (teste qui quadrado)

### **Discussão**

A prevalência da colonização nasofaríngea pelo *S. pneumoniae* varia nos diversos estudos e as diferenças são mais marcantes quando comparamos populações de países subdesenvolvidos com populações de países desenvolvidos. A população de crianças estudada apresentava quadro clínico sugestivo de infecção respiratória viral, e nesta população foi encontrada uma taxa de colonização de 34,8%. Um estudo africano que tinha população e metodologia semelhantes ao nosso estudo apresentou uma taxa de colonização de 72%<sup>29</sup>. Um outro estudo americano pesquisou a colonização pneumocócica em 216 crianças com idade inferior a seis anos, as quais apresentavam quadro de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) e o isolamento foi de 47%<sup>30</sup>. Novales e colaboradores<sup>31</sup> estudaram um grupo de 450 crianças mexicanas com faixa etária de um mês a cinco anos e constataram que o grupo de crianças com



**Figura 1** - Prevalência da colonização nasofaríngea pelo *Streptococcus pneumoniae* de acordo com a faixa etária (anos) das crianças estudadas

IVAS tinha uma maior colonização (33,1%) em relação às crianças que não tinham este quadro (21,1%). Os resultados do nosso estudo mostraram que a prevalência do pneumococo não foi elevada, como esperávamos, pois a maioria da população era de crianças com idade inferior a dois anos e condições socioeconômicas desfavoráveis (60% das crianças da amostragem habitavam moradias com menos de três cômodos e mais de quatro pessoas no domicílio), fatores estes que, segundo a literatura, favorecem a maior colonização pelo *S. pneumoniae*. Ressaltamos que a análise dos nossos resultados não pôde ser comparada com as de outras regiões brasileiras por não termos dados locais referentes ao tema.

**Tabela 3** - Distribuição das crianças colonizadas e não-colonizadas pelo *S. pneumoniae* em relação à presença de fatores de risco; análise univariada

Fator de risco	Nº de crianças colonizadas com <i>S. pneumoniae</i> (%)	Nº de crianças não colonizadas com <i>S. pneumoniae</i> (%)
<b>Idade</b>		
≤ 24 meses: 277	99 (35,7)	178 (64,3)
>24 meses: 123	40 (32,5)	83 (67,5)
<b>Sexo</b>		
masculino: 212	72 (34,0)	140 (66,0)
feminino: 188	67 (35,6)	121 (64,3)
<b>Raça</b>		
Branca: 257	90 (35,0)	167 (65,0)
<b>Fumante</b>		
Sim: 201	66 (32,8)	135 (67,2)
Não: 199	73 (36,7)	126 (63,3)
<b>IVAS* na família</b>		
Sim: 236	84 (35,6)	152 (64,4)
Não: 164	55 (33,5)	109 (66,5)
<b>Uso de antibiótico</b>		
Sim: 147	60 (40,8)	87 (59,2)
Não: 253	79 (31,2)	174 (68,8)
<b>Frequência a escola †</b>		
Sim: 103	44 (42,7)	59 (57,3)
Não: 297	95 (32,0)	202 (68,0)
<b>Crianças na família ‡</b>		
Sim: 274	104 (38,0)	170 (62,0)
Não: 126	35 (27,8)	91 (72,2)

\* IVAS- resfriado comum

† odds ratio= 1,59 (95%CI 0,97-2,59), p= 0,04

Em relação à prevalência da colonização nas diversas faixas etárias, nossos resultados divergiram da maioria dos trabalhos relatados na literatura. Woolfson e colaboradores<sup>32</sup>, estudando 260 crianças do continente africano, encontraram uma taxa de colonização de 76,2% em crianças menores de dois anos e 59,7% entre crianças acima desta faixa etária. Por outro lado, um estudo proveniente da Inglaterra mostrou uma grande variação na colonização nasofaríngea pneumocócica (2,4% – 61%), em crianças escolares, com média de 33,3%. A maior colonização no grupo de crianças na faixa etária de quatro a cinco anos, encontrada em nosso estudo, poderia ser explicada pelo fato de estas crianças serem frequentadoras de creches ou escolas, em maior frequência, com maior probabilidade, portanto, de adquirirem o pneumococo através do contato com outras crianças. Das 33 crianças nesta faixa etária, 24 (73%) frequentavam creches e das 367 crianças das demais faixas etárias, apenas 79 (21,5%). Linberg e colaborado-

res<sup>33</sup> sugerem que a maturidade da imunidade local do trato respiratório superior (TRS) vai sendo alcançada com a idade através da imunoglobulina IgA secretória na secreção nasofaríngea, e estas crianças maiores apresentam nível mais adequado de IgG2 e anticorpos homólogos, como resultado de repetidas colonizações, propiciando, portanto, uma menor aderência bacteriana às células epiteliais do TRS, necessária para a ocorrência da colonização. Não observamos diferenças quanto ao sexo, como citado na literatura<sup>34</sup>.

Apesar da importância da exposição do fumo como um fator agravante na transmissão viral e bacteriana na comunidade, especialmente em ambientes fechados, não foram constatadas diferenças significativas entre as crianças que apresentavam este fator de risco. As crianças que apresentavam pelo menos um membro da família com quadro de resfriado comum não foram mais colonizadas pelo pneumococo. Divergindo deste resultado, alguns autores de-

monstram que a presença de indivíduos com sintomas de infecção viral aumenta o isolamento e a disseminação intra-familiar da bactéria<sup>16</sup>. Na análise univariada, a presença de crianças pequenas na família e a participação em instituições fechadas, como creches e escolas, foram fatores de risco para colonização, como observado em alguns estudos<sup>35,36</sup>. Entretanto, na análise multivariada, não foi observada esta significância, provavelmente pela nossa pequena casuística. A importância destes achados é que a alta prevalência de colonização das crianças que frequentam creches e o contato com outras crianças pequenas poderiam facilitar a disseminação do pneumococo resistente, atualmente a maior preocupação dos pesquisadores. Avaliando a relação entre o uso de antibiótico e colonização, encontramos maior isolamento nas crianças que tinham utilizado antibiótico (40,8%), em comparação ao grupo de crianças que não apresentavam este fator de risco (31,2%), valor não significativo, provavelmente devido ao tamanho da amostra. Esses resultados divergem dos resultados da maioria dos trabalhos encontrados na literatura<sup>10,37</sup>. Entretanto, o método utilizado em nosso estudo para estimar o uso de antibiótico (referência dos pais) pode ser influenciado por diversos vieses, tornando estes dados pouco confiáveis. Atualmente, os trabalhos desenvolvidos com referência a esta associação demonstram que o uso prévio de antibioticoterapia, especialmente do grupo dos  $\beta$ -lactâmicos, diminui a suscetibilidade do pneumococo à penicilina<sup>24,38,39,40</sup>.

A resistência à penicilina, em nosso estudo, foi de 15,6%, e não observamos cepas com resistência elevada. Segundo o estudo de vigilância das infecções pneumocócicas invasivas na América Latina (Projeto Sireva, OPAS), a taxa do pneumococo resistente à penicilina (PRP) no continente é de 24,9%, sendo 16,7% de resistência intermediária e 8,2% de resistência elevada<sup>41</sup>. Durante um período de estudo de três anos (1993-1996) foi possível detectar um aumento da frequência das cepas de PRP de 20,6% em 1994 para 29,6% em 1995. No Brasil encontramos esta variabilidade, apesar da baixa confirmação de resistência elevada à penicilina. O perfil de suscetibilidade encontrado em nosso estudo de colonização provavelmente reflete a realidade da população infantil que adquire infecções comunitárias, como sinusite e otite média aguda, não correspondendo, portanto, ao perfil de resistência das cepas isoladas das doenças invasivas ou de hospedeiros submetidos a hospitalização e antibioticoterapia prolongadas, onde a prevalência do PRP é mais elevada. Com estes resultados, podemos concluir que a penicilina pode ser considerada a droga de escolha entre nós, para o tratamento das infecções pneumocócicas. Entretanto, não devemos deixar de monitorizar este perfil de resistência, periodicamente, buscando identificar alterações e fatores de risco associados.

A resistência do pneumococo ao cotrimoxazol também, em geral, está associada à multiresistência, e cepas resistentes a este antibiótico têm sido isoladas, em taxas mais elevadas, de pessoas portadoras do que de pacientes<sup>24</sup>. O estudo recente de Brandileone e col.<sup>42</sup> demonstrou

que as cepas com características de suscetibilidade diminuída à penicilina apresentaram percentuais de resistência ao cotrimoxazol de 78,5% e 88,3%, no Brasil e no município de São Paulo, respectivamente. A resistência simultânea à penicilina e ao cotrimoxazol aumentou de 4,3% em 1993 para 15% em 1994, 18,6% em 1995 e 22,5% em 1996, diminuindo para 20,6% em 1997 e 19% em 1998. A OMS recomenda seu uso no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade em países em desenvolvimento<sup>43</sup>. Entretanto, referências nacionais<sup>44,45</sup> e internacionais<sup>46,47</sup> têm confirmado a alta prevalência de resistência do pneumococo a este antibiótico, o que é atribuído ao seu uso indiscriminado e, muitas vezes, empírico nas infecções respiratórias e, na última década, como uso profilático nos casos de SIDA, inviabilizando o seu uso na terapêutica destas patologias.

Concluimos que a prevalência da colonização nasofaríngea pelo pneumococo, em crianças menores de cinco anos, com quadro de rino-faringite aguda, foi de 34,8%, e as que eram institucionalizadas e tinham irmãos menores apresentaram uma maior taxa de colonização. A resistência à penicilina ocorreu em 15,6% dos isolados, não sendo detectada nenhuma cepa com resistência elevada. A taxa de resistência bacteriana encontrada foi bastante próxima à encontrada em estudo de infecções invasivas. Este fato sugere que os isolados de pneumococo da nasofaringe de crianças com infecção respiratória alta podem ser usados na vigilância da resistência antimicrobiana numa determinada comunidade.

### Dedicatória

À memória do Prof. Dr. Eduardo da Silva Carvalho, recentemente falecido, que nos orientou durante esta pesquisa.

### Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde - Manual de normas de assistência e controle de infecções respiratórias agudas. 4th ed. Brasília, DF; 1994.
2. Gillespie SH. Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination. *J Med Microbiol* 1989;28:237-48.
3. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Illinois: Elk Grove Village; 1997. p. 410-9, 620-2.
4. Teele DW. The pneumococcus: Its role in infectious disease. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. p. 1223-9.
5. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(suppl 8):7-11.

6. Austrian R. Some aspects of the pneumococcal carrier state. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:35-45.
7. Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, Reed GW, Batson AB, Palmer PS, et al. Streptococcus pneumoniae colonization in the young child: association with otitis media and resistance to penicillin. *J Pediatr* 1995;127:533-7.
8. Lloyd-Evans N, O'Dempsey TJ, Baldeh I, Secka O, Demba E, Todd JE, et al. Nasopharyngeal carriage of pneumococci in Gambian children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:866-71.
9. Gray BM, Coverse GM, Dillon HC. Epidemiological studies of Streptococcus pneumoniae in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142:923-33.
10. Kournhof HJ, Wasas A, Klugman K. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: a South African perspective. *Clin Infect Dis* 1992;15:84-94.
11. Mastro TD, Nomani NK, Ishaq Z, Ghaffoor A, Shaikat NF, Esko E, et al. The 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.
12. Yagupsky P, Porat N, Fraser D, Prajgrod F, Merires M, McGee L, et al. Acquisition, carriage and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in Southern Israel. *J Infect Dis* 1998;177:1003-12.
13. Kellner JD, McGeer A, Cetron MS, Low DE, Butler JC, Matlow A, et al. The use of Streptococcus pneumoniae isolates from healthy children of predict features of invasive disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:279-86.
14. CDC. Defining the public health impact of drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Report of a working Group. *MMWR* 1996;45:9-11.
15. Fredericksen B, Hemrichsen J. Throat carriage of Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes among infants and children in Lambia. *J Trop Pediatr* 1988;34:114-7.
16. Montgomery JM, Lehmann D, Smith T, Michael A, Joseph B, Lupiwa T, et al. Bacterial colonization of the upper respiratory tract and its association with acute lower respiratory tract infections in highland of Papua New Guinea. *Rev Infect Dis* 1990;12(suppl 8):S1006-16.
17. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:880-5.
18. Aniansson G, Alm B, Andersson B, Larsson P, Nylén O, Peterson H, et al. Nasopharyngeal colonization during the first year of life. *J Infect Dis* 1992;165:34-42.
19. Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Molstad S, Soderstrom M, et al. Duration of NP carriage of PRP: Experiences from the South Swedish pneumococcal intervention project. *Clin Infect Dis* 1997;25:1113-7.
20. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae an overview. *Clin Infect Dis* 1997;15:77-83.
21. Appelbaum PC. Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(10):932-9.
22. Dagan R, Englehard D, Piccarda G. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. *JAMA* 1992;268:3328-33.
23. Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of in Hungary. *J infect Dis* 1991;163:542.
24. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:171-96.
25. Berezin EN, Carvalho ES, Casagrande S, Brandileone MC, Mimica IM, Farhat CK. Streptococcus pneumoniae penicillin-nonsusceptible strains in invasive infections in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1051-3.
26. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae stains isolated in Brazilian children with invasive infections. *Microbiol Drug Resist* 1997;3(2):141-6.
27. WHO - World Health Organization. Manual for the National Surveillance of antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae: epidemiological and microbiological methods. August, 1994.
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1995. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard M7-A2. 2nd ed. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards.
29. Woolfson A, Huebner R, Wasas A, Chola S, Godfrey-Faussett P, Klugman K. Nasopharyngeal carriage of community-acquired antibiotic resistant Streptococcus pneumoniae in a Gambian pediatric population. *Bull World Health Organ* 1997;75(5):453-62.
30. Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF, Lipman HB, Schwartz B, Appleton MA, et al. Risk factors for carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae among children in Memphis, Tennessee. *J Pediatr* 1996;128:757-64.
31. Miranda Novales MG, Solorzano Santos F, Guiscafne Gallardo H, Leanos Miranda B, Echaniz Aviles G, Carnalla Barajas MN, et al. Streptococcus pneumoniae: low frequency of penicillin resistance and high resistance to Trimethoprim-sulfamethoxazole in nasopharyngeal isolates from children in a rural area in Mexico. *Arch Med Res* 1997;28(4):559-63.
32. Ridgway EJ, Tremlett CH, Allen KD. Capsular serotypes and antibiotic sensitive of Streptococcus pneumoniae isolated from primary-school children. *J Infect* 1995;30:245-51.
33. Lindberg K, Freijd A, Rynnel-Dagoo B, Hammarstrom L. Antipneumococcal antibody activity in nasopharyngeal secretions in healthy adults and children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993;113:673-8.
34. Gwaltney JM Jr, Sande MA, Austrian R, Hendley JO. Spread of Streptococcus pneumoniae in families: relation of transfer of Streptococcus pneumoniae to incidence of colds and serum antibody. *J Infect Dis* 1975;132:62-8.
35. Vives M, Garcia ME, Saenz P, Mora MA, Mata L, Sabharwal H, et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rica children during the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:852-8.
36. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-8.
37. Anglin DL, Siegel JD, Pacini DL, Smith SJ, Adams G, Buchanan GR. Effect of penicillin prophylaxis on nasopharyngeal colonization with Streptococcus pneumoniae in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1984;104:18-22.
38. Doone JL, Klespies SL, Sabella C. Risk factors for penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children. *Clin Pediatr* 1997;4:187-91.
39. Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987;317:18-22.

40. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Marti C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994;19:884-90.
41. Difabio JL, Homma A, Quadros C. Pan American Health Organization Epidemiological Surveillance Network for *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol Drug Resist* 1997;3:131-3.
42. Brandileone MCC. Distribuição de sorotipos, resistência antimicrobiana e perfil molecular de *Streptococcus pneumoniae* isolado de doença invasiva no Brasil: 1993 a 1998 [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1999.
43. World Health Organization. WHO News and Activities. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. *Bull World Health Organ* 1998;76:101-3.
44. Sessegolo JF, Levin AS, Levy CE, Asensi M, Facklam RR, Teixeira LM. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* stains isolated in Brasil from 1998 to 1992. *J Clin Microbiol* 1994;32:906-11.
45. Levin AS, Teixeira LM, Sessegolo JF, Barone AA. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobials in São Paulo, Brazil: clinical features and serotypes. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996;38(3):187-92.
46. Lovgren M, Spika JS, Talbot. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections: serotype, distribution and antimicrobial resistance in Canada, 1992-1995. *Can Med Assoc J* 1998;158:327-31.
47. Taguchi H, Kamiya Y, Yamaguchi H, Tsutsumi H, Kamiya S, Kobayashi H, et al. Current status of acute respiratory infections in children under five years of age in Nairobi, Kenya. *Kansenshogaka zasshi* 1998;72:1289-94.

Endereço para correspondência:

Dr. Eitan Berezin

Av. Roberto Lorenz, 482

CEP 05611-050– São Paulo, SP

Email: eberezi@zipmail.com.br