

Analysis of invasive pneumonia-causing strains of *Streptococcus pneumoniae*: serotypes and antimicrobial susceptibility

Análise das cepas de Streptococcus pneumoniae causadores de pneumonia invasiva: sorotipos e sensibilidade aos antimicrobianos

Cristina R. M. Yoshioka¹, Marina B. Martinez², Maria C. C. Brandileone³, Selma B. Ragazzi⁴, Maria L. L. S. Guerra⁵, Silvia R. Santos⁶, Huei H. Shieh⁷, Alfredo E. Gilio⁸

Resumo

Objetivos: Identificar os sorotipos de pneumococo mais frequentemente isolados de crianças internadas com pneumonia invasiva, comparar os sorotipos com os incluídos em vacinas conjugadas e analisar sua sensibilidade aos antimicrobianos mais utilizados na faixa etária pediátrica.

Métodos: Estudo descritivo, retrospectivo das pneumonias pneumocócicas identificadas em crianças internadas no hospital universitário da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2003 a outubro de 2008. Os critérios de inclusão foram: faixa etária de 29 dias até 15 anos incompletos com diagnóstico clínico e radiológico de pneumonia e com cultura de sangue e/ou líquido pleural com crescimento de *Streptococcus pneumoniae*.

Resultados: Foram incluídas no estudo 107 crianças. Os sorotipos mais frequentes foram: 14 (36,5%), 1 (16,7%), 5 (14,6%), 6B (6,3%) e 3 (4,2%). A proporção de sorotipos contidos na vacina conjugada heptavalente seria de 53,1%, na vacina 10-valente de 86,5% e na 13-valente seria de 96,9%. De acordo com os padrões do Clinical and Laboratory Standards Institute 2008, 100 cepas (93,5%) de pneumococos foram sensíveis à penicilina (concentração inibitória mínima, CIM \leq 2 μ g/mL), 7 cepas (6,5%) com resistência intermediária (CIM = 4 μ g/mL) e nenhuma com resistência (CIM \geq 8 μ g/mL). Verificamos alta taxa de sensibilidade para as cepas testadas para vancomicina, rifampicina, ceftriaxone, clindamicina, cloranfenicol e eritromicina.

Conclusões: Nossos resultados confirmam um expressivo impacto potencial das vacinas conjugadas, principalmente pela 10-valente e 13-valente, sobre os casos de pneumonias invasivas. Os resultados de sensibilidade à penicilina evidenciam que a opção terapêutica de escolha para o tratamento das pneumonias invasivas continua sendo a penicilina.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):70-75: Pneumococo, *Streptococcus pneumoniae*, pneumonia, sorotipo, resistência antimicrobiana, vacina conjugada pneumocócica.

Abstract

Objectives: To identify the most common pneumococcal serotypes in children hospitalized with invasive pneumonia, correlate isolated serotypes with those included in conjugate vaccines, and ascertain the sensitivity of the isolated pneumococcal strains to penicillin and other antibiotics.

Methods: From January 2003 to October 2008, a retrospective study of hospitalized children with a diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia was conducted at the university hospital of Universidade de São Paulo. Criteria for inclusion were: age greater than 29 days and less than 15 years, radiological and clinical diagnosis of pneumonia, and isolation of *Streptococcus pneumoniae* in blood cultures and/or pleural effusion.

Results: The study included 107 children. The most common serotypes were 14 (36.5%), 1 (16%), 5 (14.6%), 6B (6.3%) and 3 (4.2%). The proportion of identified serotypes contained in the heptavalent, 10-valent and 13-valent conjugate vaccines was 53.1, 86.5, and 96.9%, respectively. Pneumococcal strains were sensitive to penicillin (minimum inhibitory concentration, MIC \leq 2 μ g/mL) in 100 cases (93.5%) and displayed intermediate resistance (MIC = 4 μ g/mL) in 7 cases (6.5%). No strains were penicillin-resistant (MIC \geq 8 μ g/mL) according to the Clinical and Laboratory Standards Institute 2008 standards. Tested isolates were highly sensitive to vancomycin, rifampicin, ceftriaxone, clindamycin, erythromycin, and chloramphenicol.

Conclusions: Our results confirm a significant potential impact of conjugate vaccines, mainly 10-valent and 13-valent, on invasive pneumonia. Furthermore, susceptibility testing results show that penicillin is still the treatment of choice for invasive pneumonia in our setting.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(1):70-75: *Streptococcus pneumoniae*, pneumonia, serotype, antimicrobial resistance, pneumococcal conjugate vaccine.

1. Mestre, Pediatria. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Médica assistente, Enfermaria de Pediatria, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP.
2. Professora titular, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, SP. Diretora, Laboratório de Análises Clínicas, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP.
3. Doutora, Ciências. Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenadora nacional, Projeto SIREVA II. Seção de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP.
4. Mestre, Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Chefe, Médica assistente, Enfermaria de Pediatria, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP.
5. Farmacêutica, Bioquímica, IAL, São Paulo, SP.
6. Farmacêutica, Bioquímica, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP.
7. Médico assistente, Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP.
8. Doutor, Pediatria. Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Diretor, Divisão de Clínica Pediátrica, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Yoshioka CR, Martinez MB, Brandileone MC, Ragazzi SB, Guerra ML, Santos SR, et al. Analysis of invasive pneumonia-causing strains of *Streptococcus pneumoniae*: serotypes and antimicrobial susceptibility. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):70-75.

Artigo submetido em 24.08.10, aceito em 25.10.10.

doi:10.2223/JPED.2063

Introdução

A estimativa mundial de incidência de pneumonia adquirida na comunidade nos países em desenvolvimento, entre crianças menores de 5 anos de idade, é de cerca de 151,8 milhões de casos/ano, dos quais de 11 a 20 milhões necessitam de internação hospitalar¹. Nos países em desenvolvimento, as pneumonias são mais frequentes e mais graves do que nos países desenvolvidos e apresentam taxas maiores de incidência e mortalidade, sendo responsáveis por 1/5 das mortes em crianças menores de 5 anos de idade².

O Brasil, segundo o Boletim da Organização Mundial de Saúde de 2008³, está entre os 15 países de maior incidência de pneumonia, com 0,11 episódios/criança/ano em menores de 5 anos, o que equivale a 1,8 milhões de casos/ano.

Na faixa etária até 5 anos de idade, o *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente de pneumonia bacteriana, exceto no período neonatal.

Uma das formas importantes de prevenção é a vacinação. A vacina conjugada heptavalente (7-V) que contém sete sorotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) foi licenciada em aproximadamente 90 países a partir do ano 2000. Sua composição foi baseada nos sorotipos mais frequentes nos EUA, Canadá e alguns países da Europa⁴. A proporção de sorotipos mais frequentes e de importância para as doenças invasivas pneumocócicas é variável conforme o local e ao longo do tempo. Assim, a proporção de sorotipos presentes na vacina 7-V é alta nos EUA, Canadá e Austrália (80 a 90%), seguidos de Europa e África (70 a 75%), América Latina (aproximadamente 65%) e Ásia (aproximadamente 50%)⁴. Essa proporção é baixa na América Latina devido à prevalência alta dos sorotipos 1 e 5 nessa região⁵⁻⁷. Surge, assim, a necessidade de novas vacinas que contenham sorotipos adicionais de importância na doença pneumocócica invasiva em vários países e regiões do mundo. Atualmente, existem duas novas vacinas conjugadas para pneumococo: a vacina 10-valente com cobertura adicional para sorotipos 1, 5 e 7F, que foi introduzida, em 2010, no Programa Nacional de Imunizações no Brasil; e a 13-valente, que amplia a cobertura para sorotipos 1, 3, 5, 6 A, 7F e 19A⁸.

Em relação à sensibilidade dos pneumococos à penicilina, os pontos de corte de concentração inibitória mínima (CIM) para penicilina foram estabelecidos no final dos anos 1970 e surgiram da necessidade de se assegurar sucesso no tratamento da meningite pneumocócica. Nas últimas três décadas, evidenciou-se uma CIM crescente dos pneumococos à penicilina, com aumento da porcentagem de cepas com sensibilidade intermediária e resistentes à penicilina^{9,10}. No estudo realizado pelo Projeto de Sistema Regional de Vacinas (SIREVA) entre 2000 e 2005, com isolamento de 8.993 cepas de pneumococos, das quais 36,4% com diagnóstico de pneumonia, verificou-se que as cepas resistentes à penicilina correspondiam a 37,8%¹¹. Em consequência a esse aumento de resistência, o uso de penicilina tem sido abandonado, tanto para tratamento empírico, como também para o tratamento direcionado pelo antibiograma. A penicilina tem sido substituída por antibióticos mais caros e de amplo espectro. Entretanto, estudos retrospectivos e prospectivos envolvendo adultos e crianças demonstraram que os resultados do

tratamento com penicilina das pneumonias pneumocócicas causadas por cepas resistentes não diferiam dos resultados obtidos com outros antimicrobianos, sugerindo que os pontos de corte utilizados para meningite não se aplicavam para a pneumonia¹²⁻¹⁴. Outros estudos multicêntricos confirmaram esses resultados^{15,16}.

Baseado nesses estudos, bem como na revisão e reavaliação dos dados de microbiologia, farmacocinética e farmacodinâmica da penicilina em janeiro de 2008, o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) publicou novos pontos de corte para a susceptibilidade do pneumococo à penicilina¹⁷. Atualmente, para doenças não meningéas, cepas isoladas com CIM ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ são consideradas sensíveis; com CIM = 4 $\mu\text{g/mL}$, com resistência intermediária; e são resistentes se com CIM ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$. Cepas isoladas de meningites são consideradas sensíveis se CIM $\leq 0,06$ $\mu\text{g/mL}$ e resistentes se CIM $\geq 0,12$ $\mu\text{g/mL}$.

Uma vez que a epidemiologia da doença pneumocócica varia com a região e ao longo do tempo, fazem-se necessárias avaliações periódicas com monitoramento dos sorotipos e do padrão de resistência antimicrobiana para uma melhor orientação terapêutica e definição de estratégias de controle. Sendo assim, os objetivos principais deste estudo foram: identificar os sorotipos de pneumococo mais frequentemente isolados nas crianças internadas com pneumonia invasiva, comparar os sorotipos com os incluídos em vacinas conjugadas e analisar sua sensibilidade aos antimicrobianos mais utilizados na faixa etária pediátrica.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo sobre as pneumonias pneumocócicas identificadas em crianças internadas no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP). O HU-USP é um hospital escola de nível secundário, que atende predominantemente a população do Distrito de Saúde do Butantã, na zona oeste da cidade de São Paulo (SP). As crianças internadas são admitidas do pronto-socorro de pediatria e, na sua maioria, são crianças previamente hígas e sem doença de base. Os critérios de inclusão foram: pacientes na faixa etária de 29 dias até 15 anos incompletos com diagnóstico clínico e radiológico de pneumonia e com cultura de sangue e/ou líquido pleural com crescimento de *S. pneumoniae* no período de janeiro de 2003 a outubro de 2008. Foram excluídos os casos considerados pneumonia intra-hospitalar, sendo definido como pneumonia intra-hospitalar quando houve manifestação clínica a partir de 72 horas após a admissão hospitalar em pacientes não submetidos a procedimentos invasivos. Por ser um hospital escola, foram solicitados hemograma completo, hemocultura e, se possível, cultura de líquido pleural para todos os pacientes internados com diagnóstico de pneumonia.

As cepas de *S. pneumoniae* foram isoladas do sangue a partir de hemoculturas, utilizando-se a metodologia BactAlert® (Biomérieux, França), e do líquido pleural, foram isoladas utilizando-se ágar chocolate e ágar sangue de carneiro (Biomérieux, Rio de Janeiro, RJ). Culturas puras foram obtidas em meio de ágar sangue. As identificações foram realizadas

no laboratório de microbiologia do HU-USP, utilizando-se metodologias segundo Spellerberg & Brandt¹⁸ e automatizadas (Vitek® 120, Biomérieux, França).

O antibiograma foi realizado pelo método de disco difusão (Oxoid, UK) segundo o CLSI 2008¹⁸. A determinação da CIM para a penicilina foi realizada pelo método da fita (E-test, ABBIomérieux, Suécia) quando o disco de triagem de oxacilina expressasse resistência no antibiograma. Utilizamos a classificação da CIM para a penicilina nas infecções não meningéas, conforme o CLSI de 2008¹⁷.

As cepas foram consideradas multirresistentes quando apresentavam resistência a pelo menos três dos seguintes antibióticos: penicilina, eritromicina, sulfametoxazol-trime-toprima (SMT-TMP), tetraciclina, cloranfenicol, clindamicina, rifampicina ou levofloxacina.

A sorotipagem foi realizada no laboratório do Instituto Adolfo Lutz utilizando reação de Neufeld-Quellung, com antissoros policlonais produzidos pelo Staten Serum Institute (Dinamarca).

Utilizou-se estatística descritiva básica para apresentar as variáveis colhidas na forma de média, desvio padrão e mediana para variáveis contínuas e proporções ou tabelas de frequência para variáveis categóricas. Para a comparação de variáveis paramétricas, foi usado o teste *t* de Student. O nível de significância (*p*) considerado foi de 0,05.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HU-USP, com Registro CEP-HU/USP:653/06-SISNEP CAAE: 0009.0.198.000-06.

Resultados

No período de estudo, foram internadas na enfermaria uma média anual de 1.535 crianças. Destas, um total de 720 crianças/ano (47%) tiveram diagnóstico de pneumonia. Entre as crianças internadas com diagnóstico de pneumonia, foi isolado o *S. pneumoniae* em sangue e ou líquido pleural em cerca de 2,5% anualmente.

Foram incluídas no trabalho, 107 crianças com diagnóstico de pneumonia e com isolamento de *S. pneumoniae* em cultura de sangue e/ou em líquido pleural.

Em 75 casos (70%), o pneumococo foi isolado em hemocultura; em 16 (15%), de líquido pleural; e, em outros 16 (15%), tanto em hemocultura como de líquido pleural.

A mediana de idade dos pacientes foi de 23 meses, sendo que 51,4% eram ≤ 24 meses e 82,2% eram ≤ 5 anos de idade.

Presença de alguma doença associada ocorreu em 48 casos (44,9%), sendo sibilância em 37 (77,1%), varicela em 8 (16,7%), prematuridade e/ou broncodisplasia pulmonar em 3 (6,3%), pneumonias de repetição em investigação em 4 (8,3%) e cardiopatia em 3 (6,3%).

De acordo com os pontos de corte do CLSI 2008, 100 isolados (93,5%) foram sensíveis à penicilina (CIM ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$) e sete (6,5%) apresentaram resistência intermediária (CIM = 4 $\mu\text{g/mL}$). Nenhuma cepa apresentou resistência à penicilina.

Em relação à média geométrica das concentrações inibitórias mínimas (GMC-CIM) para a penicilina das cepas de pneumococo, houve uma tendência a elevação de 2003 até 2005, seguida de uma queda importante em 2006 e 2007. As GMC-CIM para penicilina dos pneumococos isolados de crianças na faixa etária ≤ 2 anos foram maiores que as da faixa etária > 2 anos de idade. Quando comparados os valores de CIM para pneumococo, encontramos que a população total tinha uma taxa média de CIM de $0,28 \pm 0,22$ com diferença estatística ($p < 0,05$) entre os CIM das crianças abaixo de 2 anos (CIM média $0,47 \pm 0,29$) e das crianças acima de 2 anos (CIM média $0,19 \pm 0,20$) por teste *t* de Student (Figura 1).

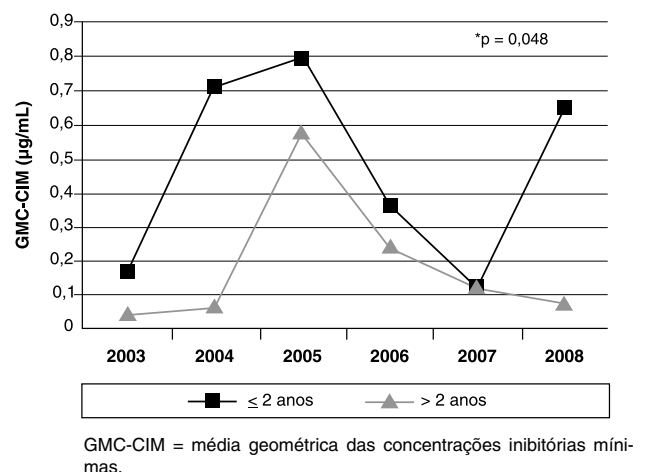


Figura 1 - Média geométrica das concentrações inibitórias mínimas ($\mu\text{g/mL}$) para a penicilina ao longo dos anos e a correlação com as faixas etárias ≤ 2 e > 2 anos

Foi realizada a sorotipagem de 96 isolados de 96 casos de pneumonia (89,7%). Onze isolados não mantiveram viabilidade para a realização da sorotipagem. Destes 96 isolados, os mais frequentes foram: 14 (36,5%), 1 (16,7%), 5 (14,6%), 6B (6,3%) e 3 (4,2%). Outros sorotipos identificados foram: 4, 6A e 19A (três isolados cada um); 7F, 18C, 23F e 19F (cada um com dois isolados); e 23B, 9V, 12F, 19F e 23F (cada um com um isolado).

A mediana de idade dos casos com os sorotipos mais frequentes foi: sorotipo 14 (21 meses), sorotipo 1 (70 meses), sorotipo 5 (38,5 meses), sorotipo 6B (14 meses) e sorotipo 3 (14 meses). Assim, os sorotipos 1 e 5 predominaram na faixa etária maior que 24 meses e os sorotipos 14, 6B e 3 predominaram nos menores de 24 meses.

Foram isoladas 52 cepas pertencentes aos sorotipos que geralmente estão associados à resistência para penicilina (6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6A e 19A). Destas, sete cepas (13,5%) apresentaram CIM = 4 $\mu\text{g/mL}$ para penicilina. A primeira cepa com CIM = 4 $\mu\text{g/mL}$ foi identificada em 2004. Das sete

cepas com CIM = 4 µg/mL, cinco eram do sorotipo 14, uma do sorotipo 23F e outra do sorotipo 6B.

A GMC-CIM para penicilina dos sorotipos mais frequentes foi: 1 µg/mL (sorotipo 14), 0,13 µg/mL (sorotipo 6B), 0,06 µg/mL (sorotipo 5), 0,05 µg/mL (sorotipo 4), 0,03 µg/mL (sorotipo 1) e 0,02 µg/mL (sorotipo 3). Houve diferença estatisticamente significativa para o sorotipo 14.

A GMC-CIM para penicilina do sorotipo 14 no período de estudo apresentou um aumento progressivo (Figura 2).

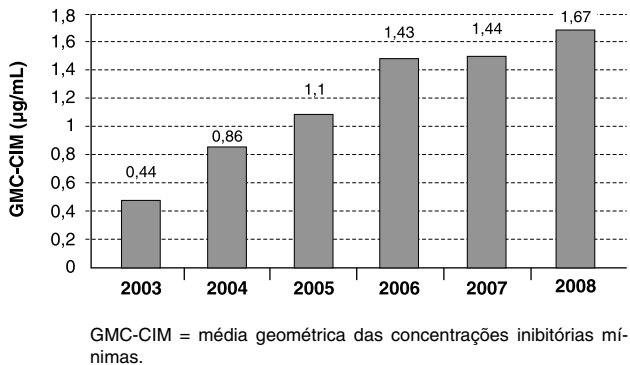


Figura 2 - Média geométrica das concentrações inibitórias mínimas para penicilina (µg/mL) do sorotipo 14 no decorrer dos anos de estudo

A sensibilidade dos *S. pneumoniae* causador de pneumonia invasiva a outros antimicrobianos está representada na Tabela 1.

Todas as cepas de pneumococos testadas para rifampicina e vancomicina foram sensíveis. Ainda observam-se altas taxas de sensibilidade para cloranfenicol (99%), clindamicina

(97,2%), ceftriaxone (94,6%) e levofloxacina (97,6%). A sensibilidade à eritromicina foi de 97,2%. Entre as três cepas resistentes à eritromicina, duas apresentaram resistência simultânea à eritromicina e à clindamicina.

Cinco cepas de pneumococo foram multirresistentes, sendo que quatro dessas cepas apresentaram CIM para penicilina de 4 µg/mL. Entre essas cepas, duas eram do sorotipo 14, uma do sorotipo 6B e outra do sorotipo 23F, e uma delas não foi sorotipada.

Apenas um paciente de 5 anos havia recebido a vacina heptavalente completa, sendo isolado o sorotipo 12F.

Discussão

Mundialmente, os sorotipos mais importantes associados à resistência antimicrobiana são: 6B, 9V, 19F, 14, 23F, 6A e 19A. Destes, na vacina heptavalente e 10-valente, cinco sorotipos (6B, 9V, 19F, 14 e 23F) estão contidos na formulação, e na vacina 13-valente, todos estão contemplados. No presente estudo, a porcentagem dos sorotipos associados à resistência, contidos na vacina heptavalente e 10-valente foi de 94,2%. Os sorotipos 19A e 6A estão contemplados apenas na vacina 13-valente, porém, vários estudos têm demonstrado que o sorotipo 6B vacinal confere proteção cruzada parcial para o sorotipo 6A⁸.

No Brasil, de 1993 a 1999, em 4.858 casos de doença pneumocócica invasiva, 63 sorotipos foram identificados. Onze sorotipos capsulares causaram 86,2% das pneumonias. Os sorotipos com forte associação com pneumonia foram: 14 (33,1%), 1 (12%), 5 (11,2%), 6A/6B (10,5%), 23F (4,4%) e 19A (3,7%)⁵. No estudo do projeto SIREVA II (2000 a 2005), com 528 cepas de pneumococos isoladas de pneumonias no Brasil, os sorotipos mais frequentes foram: sorotipo 14 (48,5%), 1 (13,4%), 6B (7,6%), 19A

Tabela 1 - Sensibilidade dos pneumococos isolados de pneumonia invasiva aos antimicrobianos, de acordo com o critério do Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008

Antibiótico	Nº isolados		Sensível		%	
	≤ 2 anos	> 2 anos	≤ 2 anos	> 2 anos	≤ 2 anos	> 2 anos
Penicilina	55	52	50	50	90,9	96,2
Vancomicina	27	27	27	27	100	100
Rifampicina	54	51	54	51	100	100
Ceftriaxone	46	34	44	32	95,7	94,1
Clindamicina	55	51	52	51	94,5	100
Cloranfenicol	54	49	54	48	100	98
Levofloxacina	43	39	42	38	97,7	97,4
Eritromicina	55	51	52	49	94,5	96
SMT-TMP	54	51	14	16	25,9	31,4
Ciprofloxacina	12	9	6	6	50	33,3

SMT-TMP = sulfametoxazol-trimetoprima.

(4,4%) e 5 (4,2%)¹¹. Os sorotipos isolados em estudo conduzido em Salvador (BA), com 70 cepas invasivas de pneumococos, sendo 77% isoladas de crianças e adolescentes com pneumonia, foram: 14 (22,9%), 5 e 6A (10% cada), 6B e 19F (8,6% cada), 9V, 18C e 23F (5,7% cada)¹⁹. No presente estudo, pode-se observar distribuição semelhante de sorotipos.

A porcentagem de sorotipos do nosso estudo contidos na vacina conjugada heptavalente é de 53,1%. Essa porcentagem menor comparada com o impacto para outros países deve-se principalmente às altas prevalências dos sorotipos 1 e 5, que correspondem a 16,7 e 14,6% dos casos, respectivamente. No Brasil, segundo o projeto SIREVA II (2000 a 2005), para os casos de pneumonia, a porcentagem de sorotipos incluídos na vacina heptavalente seria de 70%, na vacina 10-valente, 82,4%, e na 13-valente, 92,9%¹¹.

Foi possível verificar que os sorotipos 14, 3 e 6B foram predominantes em faixas etárias menores de 2 anos, e os sorotipos 1 e 5, nas faixas etárias maiores. Por esses dados, a cobertura da vacina heptavalente nas crianças \leq 2 anos de idade do presente estudo seria de 77,1%, e, nos maiores de 2 anos de idade, seria de apenas 29,4%.

No Brasil, a vacina conjugada antipneumocócica introduzida pelo Programa Nacional de Imunizações em 2010 foi a 10-valente, que acrescenta, à 7-valente, os sorotipos 1, 5 e 7F⁸. Portanto, 86,5% dos sorotipos isolados no presente trabalho estão incluídos nessa vacina. Uma vez introduzida, o potencial de proteção para a faixa etária \leq 2 anos seria de 79,2%, e para $>$ 2 anos, 93,8%. Outra vacina é a 13-valente, que acrescenta, à 7-valente, os sorotipos 1, 5, 7F, 3, 6A e 19A. No presente estudo, essa vacina possui 96,9% dos sorotipos de pneumococos isolados.

É interessante ressaltar que, por mais de uma década, os sorotipos mais frequentes isolados nas mais diferentes regiões do país permaneceram os mesmos.

Os dados de sensibilidade à penicilina utilizando os pontos de corte recomendados pelo CLSI 2008¹⁷ para infecções pneumocócicas não meningéas mostram que 95,3% dos pneumococos causadores de pneumonia foram sensíveis à penicilina e nenhuma cepa apresentou um perfil de resistência total. Utilizando os mesmos pontos de corte, resultado semelhante foi encontrado no estudo que avaliou 7.903 cepas de pneumococo em 10 estados estadunidenses no período de 2006 a 2007¹⁷. No estudo do projeto SIREVA II (2000 a 2005)¹¹, 95,1% dos isolados de doenças respiratórias foram sensíveis à penicilina; e no projeto SIREVA II 2008²⁰, dos isolados de doenças não meningéas, 85,1% dos menores de 5 anos e 93,1% dos maiores de 5 anos foram sensíveis à penicilina.

Outro estudo, realizado em Uberlândia (MG) no período de 1999 a 2008, reforça os achados do presente trabalho. Cem cepas provenientes de crianças \leq 12 anos e com diagnóstico de pneumonia tiveram as taxas de resistência à penicilina reduzidas de 33 para 1% quando foram aplicados os novos pontos de corte²¹. Todos esses dados mostram que a penicilina ainda representa uma excelente terapêutica para tratamento das pneumonias pneumocócicas.

Em nosso estudo, sete cepas de pneumococo apresentaram resistência intermediária à penicilina (CIM = 4 μ g/mL). Destas, cinco pertenciam ao sorotipo 14 (71,4%), uma ao sorotipo 23F e outra ao sorotipo 6B.

Em relação à GMC-CIM para penicilina dos pneumococos isolados de doenças invasivas, segundo Brandileone et al., em um estudo realizado entre 1993 e 2004, houve uma tendência crescente²². No presente estudo, foi verificada a mesma tendência de aumento a partir de 2003 até o ano de 2005 e, a partir daí, houve uma queda importante em 2007. Essa ocorrência provavelmente se deve ao número reduzido de isolados pertencentes ao sorotipo 14, evidenciado no ano de 2007, pois o sorotipo 14 é o com maior valor de GMC-CIM para penicilina.

O aumento observado da GMC-CIM para penicilina das cepas do sorotipo 14 também foi observado por outros autores no Brasil, no período de 1993 a 2004²². Verificou-se também um aumento de prevalência do sorotipo 14 em crianças menores de 5 anos de idade, de 25,1%, em 1993 a 1999, para 32,1% em 2000 a 2004. Esse aumento de GMC-CIM, associado ao sorotipo 14, foi demonstrado como relacionado à emergência e à rápida disseminação de dois clones internacionais: o Spain(9V)-3 e Tennessee(14)-18, ambos do sorotipo 14.

Os principais motivos de abandono do uso de penicilina no tratamento da pneumonia pneumocócica são o aumento progressivo da resistência dos pneumococos e a falta de consenso em relação à dose de penicilina²³. Considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas sugerem que a terapia de pneumonias com os β -lactâmicos seria eficaz contra os pneumococos com CIM até 4 μ g/mL. Nas crianças, dosagens sugeridas em torno de 100.000 a 300.000 UI/kg/dia, divididos em de 4 a 6 doses, têm alcançado níveis terapêuticos^{24,25}.

Para as cepas com resistência intermediária (CIM = 4 μ g/mL), que ainda são poucas, pode-se dobrar a dose de penicilina (200.000 UI/kg/dia), obtendo-se um nível terapêutico para tratamento adequado mesmo na presença de efusão pleural complicada²⁶. As GMC-CIM para penicilina, neste trabalho, foram maiores nas faixas etárias menores de 2 anos de idade, provavelmente devido à frequência maior de uso de antibióticos e maior susceptibilidade às infecções nessa faixa etária.

Todas as cepas de pneumococos isoladas no presente estudo apresentaram taxas altas de sensibilidade, com exceção à SMT-TMP, semelhante ao projeto SIREVA II²⁰, que verificou resistência de 77,5% nos \leq 14 anos de idade.

Entre as três cepas resistentes à eritromicina, duas apresentaram resistência simultânea à eritromicina e clindamicina, sugerindo a manifestação do fenótipo MLS_B. Segundo o projeto SIREVA II²⁰, no Brasil, a resistência à eritromicina (\leq 14 anos) foi de 8,9%.

Assim, apesar da baixa positividade das culturas nos casos de pneumonias, os dados do presente trabalho mostram a importância da coleta de material para elucidação da etiologia e, a partir daí, o estudo do agente. No presente estudo, o principal fator limitante é que se trata de um estudo realizado em único hospital que abrange apenas uma região da cidade de São Paulo (SP). Lembramos da

importância de se repetir estudos semelhantes nas várias regiões do Brasil para monitoramento, tanto dos sorotipos, quanto da sensibilidade à penicilina, tendo em vista o fato de estarmos em um período inicial de introdução da vacina conjugada 10-valente no Programa Nacional de Imunizações e que seu monitoramento na era pós-vacinal é essencial para continuarmos a caracterização epidemiológica e a resistência dos *S. pneumoniae*.

Os dados do presente estudo, assim como outros estudos nacionais^{5,11,19}, mostram que a vacina conjugada 10-valente, principalmente pela inclusão dos sorotipos 1 e 5, possui maior proporção de sorotipos causadores de pneumonia pneumocócica invasiva do que a vacina 7-valente. Da mesma forma, a vacina conjugada 13-valente, quando disponível, apresentará uma proporção maior de sorotipos do que a vacina 10-valente.

Levando-se em consideração os critérios atuais de sensibilidade à penicilina e de acordo com os resultados obtidos de sensibilidade do pneumococo, a penicilina deve ser considerada como droga de escolha para o tratamento da pneumonia pneumocócica invasiva.

Agradecimentos

Agradecemos a toda a equipe de Pediatria do HU-USP, do Laboratório do HU-USP e ao Laboratório de Microbiologia do Instituto Adolfo Lutz.

Referências

- Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. *Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age*. Bull World Health Organ. 2004;82:895-903.
- Bryce J, Boshi-Pinto C, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. *WHO estimates of the causes of death in children*. Lancet. 2005;365:1147-52.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. *Epidemiology and etiology of childhood pneumonia*. Bull World Health Organ. 2008;86:408-16.
- 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.
- Di Fábio JL, Castañeda 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.
- Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinson KG, Spratt BG. *Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of Streptococcus pneumoniae in children*. J Infect Dis. 2004;190:1203-11.
- Hathaway LJ, Battig P, Muhlemann K. *In vitro expression of the first capsule gene of Streptococcus pneumoniae, cpsA, is associated with serotype-specific colonization prevalence and invasiveness*. Microbiology. 2007;153:2465-71.
- Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. *Serotype coverage of invasive and mucosal pneumococcal disease in Israeli children younger than 3 years by various pneumococcal conjugate vaccines*. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:277-82.
- 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.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. *Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States*. N Engl J Med. 2000;343:1917-24.
- Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, Brandileone MC, Brandão AP, et al. *Laboratory-based surveillance of Streptococcus pneumoniae invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005*. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:265-70.
- Palleres R, Gudiol F, Liñares J, Ariza J, Rufi G, Murqui 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.
- Palleres R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich P F, et al. *Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain*. N Engl J Med. 1995;333:474-80.
- Friedland IR, Klugman KP. *Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children*. Am J Dis Child. 1992;146:920-3.
- Song JH, Jung SI, Ki HK, Shin MH, Ko KS, Son JS, et al. *Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens*. Clin Infect Dis. 2004;38:1570-8.
- Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Orqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. *An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome*. Clin Infect Dis. 2003;37:230-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for Streptococcus pneumoniae-United States, 2006-2007*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:1353-5.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth informational supplement*. CLSI Publication M 100-S18. 2008;28(1).
- 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.
- Organización Panamericana de la Salud. *Informe Regional de SirevaII, 2008: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis em procesos invasores*. Washington, DC: OPS; 2009.
- Wolkers PC, Mantese OC, Paula A, Almeida VV, Aguiar PA, Alvares JR, et al. *New susceptibility breakpoints in antimicrobial resistance rates of invasive pneumococcal strains*. J Pediatr (Rio J). 2009;85:421-5.
- Brandileone MC, Casagrande ST, Guerra ML, Zanella RC, Andrade AL, Di Fabio JL. *Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive Streptococcus pneumoniae in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage*. J Med Microbiol. 2006;55:567-74.
- Bryan CS, Talwani R, Stinson MS. *Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia*. Chest. 1997;112:1657-64.
- Therapy for children with invasive pneumococcal infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 1997;99:289-99.
- Giachetto G, Pirez MC, Nanni LP, Martínez A, Montano A, Algorta G, et al. *Ampicillin and penicillin concentration in serum and pleural fluid of hospitalized children with community-acquired pneumonia*. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:625-9.
- Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. *Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group*. Arch Intern Med. 2000;160:1399-408.

Correspondência:

Cristina Ryoka Miyao Yoshioka
Av. Darcy Reis, 1551/17 - Parque dos Príncipes
CEP 05396-450 - São Paulo, SP
E-mail: crmy@hu.usp.br