

New susceptibility breakpoints in antimicrobial resistance rates of invasive pneumococcal strains

Novos pontos de corte de sensibilidade nas taxas de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo

Paula Carolina Bejo Wolkers¹, Orlando Cesar Mantese², Alan de Paula³,
Vivieni Vieira Prado Almeida⁴, Paula Augusta Dias Fogaça de Aguiar⁵, Jackelline Rodrigues Alvares⁶,
Samanta Cristine Grassi Almeida⁷, Maria Cristina de Cunto Brandileone⁸

Resumo

Objetivo: Avaliar impacto dos novos pontos de corte de sensibilidade à penicilina nas taxas de resistência de cepas de pneumococo obtidas de crianças com pneumonia.

Métodos: Cepas de pneumococo isoladas no laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Uberlândia (MG), a partir de amostras de pacientes internados foram enviadas ao Instituto Adolfo Lutz, São Paulo (SP), para confirmação da identificação, sorotipagem e determinação da sensibilidade aos antimicrobianos.

Resultados: De abril de 1999 a dezembro de 2008 foram enviadas ao Instituto Adolfo Lutz 330 cepas de pneumococo, sendo 195 (59%) provenientes de pacientes com diagnóstico de pneumonia. Destas, foram analisadas 100 cepas de pacientes com idade ≤ 12 anos; a idade dos pacientes variou de 1 a 12,6 anos, com média de 2,4 e mediana de 1,7 anos; 47 pacientes eram do sexo masculino; as fontes de recuperação foram sangue (42%) e líquido pleural (58%). Foram detectadas 35 cepas oxacilina-resistentes: segundo os critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2007 [concentração inibitória mínima (CIM) $\leq 0,06$ $\mu\text{g/mL}$ para sensibilidade (S), 0,12 a 1 $\mu\text{g/mL}$ para resistência intermediária (RI) e ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ para resistência plena (RP)], 22 cepas apresentaram RI e 11, RP para penicilina. De acordo com os critérios atuais do CLSI de 2008 (≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ para S, 4 $\mu\text{g/mL}$ para RI e ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$ para RP) apenas uma cepa confirmou RI à penicilina. Detectou-se resistência a cotrimoxazol (80%), tetraciclina (21%), eritromicina (13%), clindamicina (13%) e ceftriaxona (uma cepa, simultaneamente resistente a penicilina).

Conclusões: Com a aplicação dos novos pontos de corte para sensibilidade *in vitro*, as taxas de resistência a penicilina caíram 97%, de 33 para 1%.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):421-425: Pneumococo, resistência antimicrobiana, pneumonia.

Abstract

Objective: To evaluate the impact of new penicillin susceptibility breakpoints on resistance rates of pneumococcal strains collected from children with pneumonia.

Methods: Pneumococcal strains collected from patients admitted with pneumonia were isolated at the clinical analysis lab of Hospital de Clínicas de Uberlândia, Uberlândia, Brazil, and sent to Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brazil, for further identification, serotyping and determination of antimicrobial susceptibility.

Results: From April 1999 to December 2008, 330 strains of pneumococcus were sent to Instituto Adolfo Lutz; of these, 195 (59%) were collected from patients with pneumonia. One hundred strains collected from patients ≤ 12 years old were analyzed. The patients' age ranged from 1 to 12.6 years old (with mean age of 2.4 and median of 1.7 years). Forty-seven patients were male. The strains were isolated from blood (42%) and pleural fluid (58%). There were 35 oxacillin-resistant strains: according to the criteria defined by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) in 2007 [minimum inhibitory concentration (MIC) ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ for susceptibility (S), 0.12 to 1 $\mu\text{g/mL}$ for intermediate resistance (IR), and ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ for full resistance (FR)], 22 strains had IR and 11 strains had FR. According to the current breakpoints defined by the CLSI in 2008 (≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ for S, 4 $\mu\text{g/mL}$ for IR and ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$ for FR), only one strain had IR to penicillin. There was resistance to co-trimoxazole (80%), tetracycline (21%), erythromycin (13%), clindamycin (13%), and ceftriaxone (one strain simultaneously resistant to penicillin).

Conclusions: When the new breakpoints for *in vitro* susceptibility were applied, penicillin resistance rates dropped 97%, from 33 to 1%.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):421-425: Pneumococcus, antimicrobial resistance, pneumonia.

1. Enfermeira. Aluna, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG.
2. Professor, Pediatria, Faculdade de Medicina, UFU, Uberlândia, MG. Doutor, Pediatria, Universidade Federal Paulista (UNIFESP), São Paulo, SP.
3. Pediatra. Mestre, Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, UFU, Uberlândia, MG.
4. Farmacêutica-Bioquímica, Laboratório do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Faculdade de Medicina, UFU, Uberlândia, MG. Especialista, Microbiologia Clínica, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
5. Médica Patologista Clínica, Laboratório do Hospital de Clínicas de Uberlândia, UFU, Uberlândia, MG.
6. Mestre, Ciências, UNIFESP, São Paulo, SP. Enfermeira. Pós-graduanda, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, UFU, Uberlândia, MG. Pesquisadora Científica, Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP.
7. Mestre, Ciências, UNIFESP-EPM. Pesquisadora Científica, IAL, São Paulo, SP.
8. Doutora, Ciências, UNIFESP-EPM. Coordenadora, Projeto SIREVA II no Brasil. Seção de Bacteriologia, IAL, São Paulo, SP.

Este trabalho foi realizado na Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, e no Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP.

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

Como citar este artigo: Wolkers PC, Mantese OC, de Paula A, Almeida VV, de Aguiar PA, Alvares JR, et al. New susceptibility breakpoints in antimicrobial resistance rates of invasive pneumococcal strains. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):421-425.

Artigo submetido em 07.04.09, aceito em 17.06.09.

doi:10.2223/JPED.1931

Introdução

O *Streptococcus pneumoniae*, o pneumococo, é um dos agentes mais frequentes de pneumonia, otite média aguda, meningite e sinusite em crianças^{1,2}. É responsável por elevadas taxas de morbimortalidade em crianças abaixo de 5 anos e adultos acima de 65 anos, particularmente nos países em desenvolvimento^{2,3}. A pneumonia comunitária, uma das formas mais comuns de doença pneumocócica em crianças e adultos, possui quadro clínico e radiológico, em geral, sugestivo^{4,5}. Nos pacientes internados com pneumonia pneumocócica, a bacteremia é detectada em aproximadamente 25% dos adultos e em 12 a 16% das crianças menores de 2 anos^{1,2,5}.

A evolução clínica da infecção pneumocócica é influenciada por diversos fatores, tais como idade, doença de base, topografia, severidade da infecção e adequação do tratamento instituído². O tratamento para as infecções pneumocócicas é baseado na antibioticoterapia inicial que, em geral, é empírica quanto à etiologia e à sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos. Diante do isolamento da bactéria em cultura e do antibiograma, a antibioticoterapia pode ser devidamente ajustada. A penicilina é a droga de escolha para muitas doenças pneumocócicas^{1,2}; entretanto, com a descrição crescente de cepas resistentes à penicilina a partir da década de 80, esquemas alternativos têm sido propostos⁶⁻⁹.

Frente à resposta adequada ao tratamento com β -lactâmicos (penicilina ou ampicilina) de pacientes com doença pneumocócica invasiva (exceto meningite), mesmo quando causada por cepas com concentração inibitória mínima (CIM) até 2,0 $\mu\text{g/mL}$, tem sido recomendada uma redefinição das categorias de sensibilidade⁶.

Com o objetivo de monitorar o padrão de resistência aos antimicrobianos e o perfil de sorotipos de pneumococo na América Latina, foi criado o projeto Sistema Regional de Vacinas (SIREVA) pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) em 1993, com a participação de seis países (entre eles, o Brasil). A partir de 2004, o programa foi ampliado para abranger outras bactérias (*Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*, além do pneumococo) e outros países (número atual de 20), passando a ser designado SIREVA II¹⁰⁻¹². Trata-se de um programa de vigilância laboratorial no qual são analisadas (contabilizadas e descritas) características laboratoriais, tais como o sorotipo e o padrão de resistência *in vitro* das cepas das bactérias recuperadas. Desde abril de 1999, Uberlândia (MG) participa da rede nacional do Projeto SIREVA por meio do envio de cepas de pneumococo isoladas no laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), Uberlândia, para o Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo (SP).

Como o padrão de resistência aos antibióticos e a prevalência de sorotipos de pneumococo variam em diferentes populações, em diferentes regiões geográficas e, provavelmente, ao longo do tempo, é fundamental o estabelecimento do perfil dos sorotipos mais prevalentes numa determinada comunidade e o conhecimento das taxas de resistência para fundamentar a escolha do melhor tratamento empírico inicial¹³.

Objetivos

Avaliar em cepas de pneumococo obtidas de crianças internadas no HC-UFU com diagnóstico de pneumonia as taxas de resistência à penicilina e outros antimicrobianos segundo critérios tradicionais¹⁴, as taxas de resistência à penicilina segundo critérios atuais¹⁵ e o impacto dos novos critérios nas taxas de resistência à penicilina.

Métodos

Este é um estudo de vigilância laboratorial, de série de casos, prospectivo, cujos dados laboratoriais de sorotipagem e sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos de cepas invasivas de pneumococo foram obtidos de pacientes internados no HC-UFU com diagnóstico de pneumonia. O caso índice consiste de cepa de pneumococo isolada no laboratório de análises clínicas do HC-UFU a partir de espécimes clínicos (sangue ou líquido pleural) de paciente internado com pneumonia. Integram a ficha individual do paciente dados de identificação (nome, data de nascimento, idade, sexo, endereço, data de admissão e alta, duração da internação) e clínicos, como história, diagnóstico nosológico, tratamento antimicrobiano, evolução para sobrevivida ou morte e fonte de recuperação da bactéria. O estabelecimento do diagnóstico nosológico e do manuseio clínico estiveram sempre sob a responsabilidade da equipe médica assistente de cada paciente, sem a interferência do estudo de vigilância laboratorial. Os espécimes obtidos assepticamente foram devidamente processados e semeados em frascos para hemocultura (amostras de sangue) ou em placas de ágar chocolate e de ágar sangue (líquido pleural) o mais rapidamente possível após a coleta e imediatamente à chegada no laboratório. Somente um isolado de pneumococo por paciente foi considerado no estudo. As cepas de pneumococos foram isoladas e identificadas no HC-UFU segundo os métodos internacionalmente descritos e encaminhadas para a Seção de Bacteriologia do IAL para confirmação da espécie, sorotipagem e determinação da sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos^{16,17}. As cepas de pneumococo foram liofilizadas em leite desnatado a 20% e devidamente catalogadas.

A sensibilidade antimicrobiana foi avaliada pela técnica de difusão em disco para a oxacilina (1 μg), tetraciclina, ofloxacina, cloranfenicol, eritromicina, sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol), vancomicina e clindamicina em placas de ágar Mueller-Hinton suplementada com sangue de carneiro a 5% segundo técnica padronizada^{18,19}. Cepas resistentes à oxacilina (halo de inibição ≤ 19 mm) foram submetidas à determinação da CIM para a penicilina pela técnica de microdiluição em caldo e consideradas, de acordo com os critérios tradicionais^{14,19}, sensíveis (S) (CIM $\leq 0,06$ $\mu\text{g/mL}$), com resistência intermediária (RI) (CIM = 0,12 a 1 $\mu\text{g/mL}$) e com resistência plena (RP) (CIM ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$). Segundo os critérios atuais¹⁵, os valores para interpretação dos resultados da CIM foram ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ para S, 4 $\mu\text{g/mL}$ para RI e ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$ para RP. Cepas resistentes à oxacilina foram submetidas à determinação da CIM de ceftriaxona e consideradas S com CIM $\leq 1\mu\text{g/mL}$, RI com CIM = 2 $\mu\text{g/mL}$ e RP com CIM $\geq 4\mu\text{g/mL}$ ²⁰. Cepas sensíveis à oxacilina (halo

de inibição > 19 mm) foram consideradas sensíveis à penicilina e não submetidas à determinação da CIM de acordo com a recomendação do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2007.

Foram obtidos dados de abril de 1999 a dezembro de 2008, sendo os resultados analisados pelos diferentes critérios^{14,15} e submetidos à análise estatística. Para a comparação de proporções do padrão de sensibilidade antimicrobiana nas diferentes faixas de idade, foi empregada a prova do qui-quadrado por meio do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 8.0 para Windows. Foram empregados testes de normalidade e homogeneidade das amostras sempre que necessário. O nível para a rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5% ($p < 0,05$).

O trabalho obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UFU.

Resultados

No período de 9 anos e 8 meses, de abril de 1999 a dezembro de 2008, foram encaminhadas 330 amostras para o laboratório do IAL, sendo 195 (59%) provenientes de pacientes com diagnóstico de pneumonia. Destas, 20 foram excluídas por terem chegado mortas (15) ou não conferirem com o registro (5). Das 175 restantes, 100 eram provenientes de pacientes com idade ≤ 12 anos e foram analisadas; 47 (47%) eram do sexo masculino e a idade dos pacientes variou de 1 a 12,6 anos, com média de 2,4 anos, desvio padrão de 2,3 anos e mediana de 1,7 anos, com intervalo interquartil (IQ25-75%) de 1 a 3 anos. O número de isolamento por faixa de idade foi de 60 em crianças de até 2 anos, 32 em crianças de 2 a 5 anos e oito em pacientes de 5 a 12 anos. O número de amostras válidas obtidas nos anos de 1999 a 2008 foi de 14, 20, 8, 12, 19, 5, 6, 6 e 4, respectivamente. As fontes de recuperação foram o sangue em 42 amostras (42%) e o líquido pleural nas restantes 58 (58%).

Foram detectadas 35 cepas oxacilina-resistentes (35%) e, segundo critérios tradicionais^{14,19}, 22 cepas apresentaram RI (22%) e 11 RP (11%) para penicilina (total de 33%). De acordo com critérios atualmente propostos¹⁵, apenas uma cepa confirmou RI à penicilina (Tabela 1). A distribuição das cepas resistentes à penicilina (apenas uma, obtida de criança com idade de 53 meses) não mostrou diferença significativa segundo faixa etária (abaixo e acima de 5 anos).

Tabela 1 - Taxas de resistência à penicilina, segundo critérios do CLSI de 2007 e do CLSI de 2008, em cepas de pneumococo obtidas de crianças internadas com pneumonia (1999 a 2008)

Resistência	n*	%	n [†]	%
Intermediária	22	22	1	1
Plena	11	11	0	0
Total [‡]	33	33	1	1

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute.

* Segundo critério do CLSI de 2007.

† Segundo critério do CLSI de 2008.

‡ Total de 100 cepas avaliadas.

A sensibilidade diminuída ao cotrimoxazol foi detectada em 80% das cepas testadas (RI = 5 e RP = 75). A resistência à eritromicina e à clindamicina foi observada em 13% das cepas, todas simultaneamente resistentes a ambos os antibióticos. A taxa de resistência à tetraciclina foi de 21%, e não foi observada resistência ao cloranfenicol, ofloxacina, rifampicina e vancomicina.

A RI à ceftriaxona foi detectada em apenas uma cepa, simultaneamente resistente à penicilina.

Discussão

A resistência à penicilina foi detectada em 33% das cepas testadas – segundo o critério tradicional de sensibilidade *in vitro*^{14,19}, valor superior aos 25,9 e 25,6% publicados em levantamentos que empregaram o mesmo critério, tanto de âmbito nacional¹⁰ quanto internacional³, respectivamente. O estudo nacional avaliou 4.169 cepas invasivas de pneumococo, sendo 878 provenientes de pacientes com pneumonia e obtidas durante o período de 2000 a 2005¹⁰. O sistema de vigilância do Projeto SIREVA é voluntário e tem atraído a colaboração de vários centros em diversos estados brasileiros e em países latino-americanos nos últimos 13 anos^{10-13,16,17,21-24}, e a distribuição dos resultados segundo a região geográfica tem revelado alguma heterogeneidade de cifras no território nacional. Por exemplo, foram encontrados no estado de Minas Gerais valores de 12,8% para RI e de 2,1% para RP dentre 94 cepas obtidas de 1993 a 1998¹⁷. A ampliação desse estudo, incluindo amostras coletadas até 1999, mas restritas a crianças de até 6 anos de idade, evidenciou uma taxa global de resistência de 20,7%¹³, valor próximo ao de 20%, encontrado em estudos locais em território nacional^{25,26}. Em Minas Gerais, estudos locais têm apontado cifras de 11,8% de cepas oxacilina-resistentes²⁷ e 15,5% de cepas invasivas de pneumococo com resistência à penicilina, de acordo com os critérios tradicionais²⁸.

Segundo critérios tradicionais, a categorização em resistente tem relevância clínica em casos de otite média aguda e meningite, mas não em casos de pneumonia^{6,8}. De fato, estudos em crianças e adultos com pneumonia causada por cepas de pneumococo resistentes à penicilina (com CIM até 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) ou ceftriaxona (com CIM até 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) têm demonstrado resposta eficaz diante do tratamento com penicilina ou cefalosporina de terceira geração^{6,8}. Dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos corroboram estas observações. Um indicador preditivo da eficácia clínica consiste na presença da concentração sérica ou tecidual de β lactâmicos acima da CIM para pneumococo durante pelo menos 40 a 50% do intervalo de tempo entre as doses⁶. Este objetivo é alcançado com o emprego da penicilina em doses de 8 a 15 milhões de unidades por dia (intervalos de 4 a 6 horas) para adultos e de 100.000 a 300.000 U/kg/dia (4 a 6 doses) para crianças, para tratamento de pneumonia causada por cepa de pneumococo com CIM $\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^{6,29}.

Novos pontos de corte de sensibilidade *in vitro* para a penicilina¹⁵ foram recentemente propostos. Com a adoção dos novos critérios, houve neste estudo uma diminuição nas taxas de resistência de 97%, de 33 para 1%. Em levantamentos

de âmbito nacional, é possível observar também uma queda nas taxas de resistência à penicilina ao empregar os diferentes critérios^{11,12}. Ao analisar 768 cepas invasivas obtidas durante o ano de 2006, dentre 168 cepas de pacientes com pneumonia, foi possível observar uma taxa de resistência à penicilina, segundo critério tradicional¹⁴, de 39,3% (RI = 21,4% e RP = 17,9%)¹¹. Ao analisar 874 cepas invasivas de pneumococo obtidas durante o ano de 2007, dentre 162 cepas de pacientes com pneumonia, a taxa de resistência à penicilina, segundo critério atual¹⁵, foi de 12,3% (RI)¹². Apesar de referirem-se a amostras diferentes, uma coletada em 2006¹¹ e outra em 2007¹², a queda na taxa de resistência foi tão expressiva (de 68,7%) para tão curto espaço de tempo, que permite supor que a principal variável foi a mudança no critério de definição de resistência.

Algumas observações podem ser feitas quanto à sensibilidade das cepas a outros antimicrobianos. A elevada taxa de resistência encontrada para o cotrimoxazol (80%) está de acordo com as relatadas em estudos nacionais de 78,5¹⁷, 65,7²⁵, 54,5²⁶ e 59,1%^{10,11} e pode comprometer a indicação deste quimioterápico no tratamento das infecções pneumocócicas. Permanecem relativamente baixas as cifras para a eritromicina (13%) e clindamicina (13%); entretanto, os valores são superiores aos relatados em outros estudos nacionais para: eritromicina, de 2,4¹⁷, 4,8^{10,11}, 5,7²⁵ e 3,8%²⁶, e para clindamicina, de 2,9²⁵ e 3,1%²⁶.

O fato de todas as 13 cepas resistentes à eritromicina serem também resistentes à clindamicina sugere a manifestação do fenótipo MLS_B, caracterizado pela resistência constitutiva aos macrolídeos, lincosaminas e estreptogramina B³⁰. Não houve resistência *in vitro* ao cloranfenicol, ofloxacina, rifampicina ou vancomicina.

O encontro de apenas uma cepa de pneumococo com RI à ceftriaxona confere uma taxa estimada de 0,9% de resistência, inferior às encontradas em estudos de vigilância populacional de âmbito nacional^{11,12}. Dentre 412 cepas invasivas obtidas de pacientes sem meningite e coletadas durante os anos de 2006¹¹ e 2007¹², foi detectada uma taxa de resistência à ceftriaxona de 9% (37/412 cepas), sendo 8,7% (36/412) com RI e 0,3% (1/412) com RP. Nos EUA, o Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report detectou, dentre 3.514 cepas invasivas obtidas durante o ano de 2007, uma taxa de resistência à cefotaxima de 6,9% (RI = 5,5 e RP = 1,4%)³.

O tratamento inicial para a maioria das infecções pneumocócicas permanece empírico quanto à etiologia e sensibilidade às drogas. Com a detecção do agente etiológico, a escolha do antibiótico é influenciada pela categorização laboratorial (em sensível ou resistente, de acordo com a CIM), e a adoção de novos pontos de corte deve aumentar as taxas de cepas relatadas como sensíveis e consolidar a importância da manutenção da penicilina no tratamento da pneumonia pneumocócica²⁹.

Referências

- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: RED BOOK - Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Illinois: Elk Grove Village; 2006. p. 525-37.
- Fedson DS, Musher MM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, editors. Vaccines. 2ed. Philadelphia, PA: W B Saunders; 1994. p. 517-64.
- Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network. Streptococcus pneumoniae, 2007. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/spneu07.pdf> Acesso: 23/02/2009.
- Shann F. The management of pneumonia in children in developing countries. Clin Infect Dis. 1995;21 Suppl 3:S218-25.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher FM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000;31:347-82.
- 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.
- Appelbaum PC. Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Pediatr Infect Dis J. 1996;15:932-4.
- Kaplan SL. Review of antibiotic resistance, antibiotic treatment and prevention of pneumococcal pneumonia. Pediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S153-8.
- Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. Lancet Infect Dis. 2005;5:481-93.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis em processos invasores, 2000-2005. Documentos Técnicos. Tecnologias Esenciales de Salud. THS/EV-2007/002. Washington, DC: OPS; 2007.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2006: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis em processos invasores. Documentos Técnicos. Tecnologias Esenciales de Salud. THS/EV-2008/001. Washington, DC: OPS; 2008.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2007: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis em processos invasores. Documentos Técnicos. Tecnologias Esenciales de Salud. THS/EV-2008/003. Washington, DC: OPS; 2008.
- Di Fabio JL, Castaneda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, et al. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigia Study Group. Pan American Health Organization. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:959-67.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI Publication M100-S17. Wayne, PA: CLSI; 2007.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI Publication M100-S18, Vol. 28, No. 1. Wayne, PA: CLSI; 2008.
- Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Pneumococcal Study Group in Brazil for the SIREVA Project. Regional System for Vaccines in Latin America. Microb Drug Resist. 1997;3:141-6.
- Brandileone MC. Distribuição dos sorotipos, resistência antimicrobiana e perfil molecular de Streptococcus pneumoniae isolado de doença invasiva no Brasil: 1993 a 1998 [tese]. São Paulo, SP: USP; 1999.

18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: approved standard. NCCLS Publication M2-A5. Villanova, PA: NCCLS; 1997.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. CLSI/NCCLS document M100-S15. Wayne, PA: CLSI; 2005.
20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Supplemental Tables. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. NCCLS Publication M100-S12, Vol. 22, No. 1. M2-A7 and M7-A5. Villanova, PA: NCCLS; 2002.
21. Brandileone MC, Vieira VS, Zanella RC, Landgraf IM, Melles CE, Taunay AE, et al. Distribution of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from invasive infections over a 16-year period in the greater São Paulo area, Brazil. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2789-91.
22. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Brandão AP, et al. Characteristics of isolates *Streptococcus pneumoniae* from middle aged and elderly adults in Brazil: capsular serotypes and antimicrobial sensitivity with invasive infections. *Braz J Infect Dis.* 1998;2:90-6.
23. Kertesz DA, Di Fabio JL, de Cunto Brandileone MC, Castaneda E, Echaniz-Aviles G, Heitmann I, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1355-61.
24. Brandileone MC, de Andrade AL, Di Fabio JL, Guerra ML, Austrian R. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. *J Infect Dis.* 2003;187:1206-12.
25. 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.
26. Koeth LM, Felmingham D, Jacobs MR, Rossi F. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Sao Paulo, Brazil from 1996 to 2000. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23:356-61.
27. Bedran MB, Camargos PA, Leocádio Filho G, Bedran RM, Najjar HC. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin in the State of Minas Gerais, Brazil from 1997-2004. *Braz J Infect Dis.* 2005;9:390-7.
28. Mantese OC, Paula A, Moraes AB, Moreira TA, Guerra ML, Brandileone MC. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae*. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:537-42.
29. Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, Berezin EN, Ruvinsky R, Camargos PA, et al. Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. *Arch Dis Child.* 2008;93:221-5.
30. Hyde TB, Gay KV, Stephens DS, Vugia DJ, Pass M, Johnson S et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA.* 2001;286:1857-62.

Correspondência:
Orlando Cesar Mantese
Avenida Pará, 1979
CEP 38405-320 - Uberlândia, MG
Tel.: (34) 3232.2736
Fax: (34) 3232.2736
E-mail: orlando@ufu.br