



[REES_013] – ANÁLISE DE EVIDÊNCIA DA RESISTÊNCIA DO *Streptococcus pneumoniae* AOS BETA - LACTÂMICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Caio Santiago Ferreira Coelho, Yuri Duarte Polyacove, Maria das Graças da Silva Mattede

1 INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae*, também denominado de pneumococo, é uma bactéria em forma de coco, Gram positiva, se agrupa geralmente aos pares, mas, também pode se organizar em curtas cadeias e *pertence ao Phylum Firmicutes*. É α -hemolítica “in vitro” na cultura de ágar sangue, catalase negativa, anaeróbia facultativa, e pode ter ou não cápsula. O pilar da patogenicidade do pneumococo é a presença de cápsula, uma vez que os micro-organismos não capsulados são incapazes de causar infecção em humanos. ^{1,2}

A superfície dos *S. pneumoniae* encapsulados é composta por polissacarídeos complexos, esses são antigênicos e formam a base da classificação dessa bactéria por diferentes sorotipos. São descritos 91 diferentes sorotipos capsulares. A sensibilização prévia a esses antígenos, seja pela vacinação ou infecção, é fator protetor contra nova infecção pela mesma bactéria de sorotipagem semelhante. Anticorpos e complemento interagem para opsonizar a bactéria, facilitando a fagocitose e o combate ao patógeno. Teoricamente os anticorpos são específicos para cada sorotipo capsular, mas reações cruzadas ocorrem, resultando em proteção contra sorotipos diferenciados de forma quantitativa e qualitativa. ³

Os pneumococos são responsáveis por diversas doenças infecciosas e agravos de saúde pública em todo mundo, sendo o principal agente de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em adultos, e também em pacientes portadores de HIV.



Além disso, é considerado um dos mais importantes agentes etiológicos bacterianos das otites médias, sinusites, meningites e sepses. ^{4,5,6,7}

Nos Estados Unidos da América, 4 milhões de pessoas são acometidas por infecção pneumocócica e 22.000 morrem anualmente. Dentre essas infecções, otite média aguda é a mais comum entre crianças, 1,5 milhão são diagnosticadas todo ano e frequentemente necessitam de antibioticoterapia. Aproximadamente 160.000 crianças menores de 5 anos são hospitalizadas com pneumonia pneumocócica, entre os adultos esse número é ainda maior, mais de 600.000 são hospitalizados. ⁸

Se somados os custos médicos para o tratamento das doenças pneumocócicas, a pneumonia sozinha representa 72% do total. É estimado que o pneumococo seja responsável por 50% das meningites bacterianas (de 3000 a 6000 casos/ano), sendo que a letalidade pode variar de acordo com a população, 8% em crianças a 22% entre os adultos. ^{1,8}

No Brasil, em 2016, foram notificados 881 casos confirmados de meningite pneumocócica com 259 óbitos (letalidade de 29,4 %) e as informações científicas de isolamento do *S. pneumoniae* com elevada resistência à penicilina ainda estão sendo discutidas e investigadas na América Latina. ⁹

Estudos demonstram que a resistência do pneumococo aos antibióticos beta – lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) ocorre pela alteração dos sítios de ligação da penicilina, *penicillin binding proteins* (PBPs), que são assim denominadas por serem as proteínas responsáveis pela fixação do antibiótico na membrana do micro-organismo, facilitando a sua penetração dentro da célula. Porém, se ocorrer alterações nesses sítios de ligações poderão acarretar uma menor afinidade de ligação à beta - lactâmicos, diminuindo a ação contra o *S. pneumoniae*. ^{10,11}



1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica abordando a resistência do *Streptococcus pneumoniae* aos antibióticos beta - lactâmicos.

1.1. 2 Objetivos específicos

- Avaliar o mecanismo de resistência à beta - lactâmicos desenvolvido pelo *Streptococcus pneumoniae*;
- Descrever os principais aspectos epidemiológicos das infecções por *Streptococcus pneumoniae* em situações de resistência à beta - lactâmicos;
- Identificar as principais doenças associadas ao *Streptococcus pneumoniae* e as estratégias terapêuticas utilizadas frente à resistência aos beta - lactâmicos.

1.2 JUSTIFICATIVA

As infecções por *S. pneumoniae* estão relacionadas a quadros clínicos importantes, com níveis de complexidade que variam desde uma sinusite, tratada ambulatoriamente, até quadros mais graves, como pneumonia nosocomial, meningite e sepsis podendo acarretar óbitos.^{12,13}

Nas últimas quatro décadas, com o surgimento de resistência às penicilinas e cefalosporinas, houve um aumento da importância dessa investigação e preocupação, sendo considerado atualmente um problema de saúde pública e, cada vez mais, motivo de pesquisas científicas a respeito do assunto.¹⁴

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de pesquisa não experimental, qualitativa do tipo revisão de literatura descritiva.



O presente trabalho utilizou as seguintes bases de dados: SciELO, PubMed, com literatura nacional e internacional. As informações científicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e livros textos.

Para cada base de dados, foram utilizados os seguintes descritores na língua portuguesa: 1) *Streptococcus pneumoniae*, 2) Resistência antimicrobiana, 3) Beta – lactâmicos, 4) Fatores de virulência, 5) Pneumonia pneumocócica, 6) Meningite pneumocócica. Na língua inglesa: 1) *Streptococcus pneumoniae*, 2) Antimicrobial resistance, 3) Beta - lactam 4) Virulence factors 5) Pneumococcal pneumonia 6) Pneumococcal meningitis.

Assim, no resumo foram destacados, as seguintes palavras-chave, baseadas na fonte dos Descritores da saúde: *Streptococcus pneumoniae*. Antibacterianos. Penicilinas. Cefalosporinas.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais de pesquisa prospectiva e retrospectiva, relatos de caso, artigos de revisão, editoriais, livros textos e diretrizes escritos nas línguas portuguesa e inglesa, no período entre 1928 a 2017.

3 REVISÃO DA LITERATURA

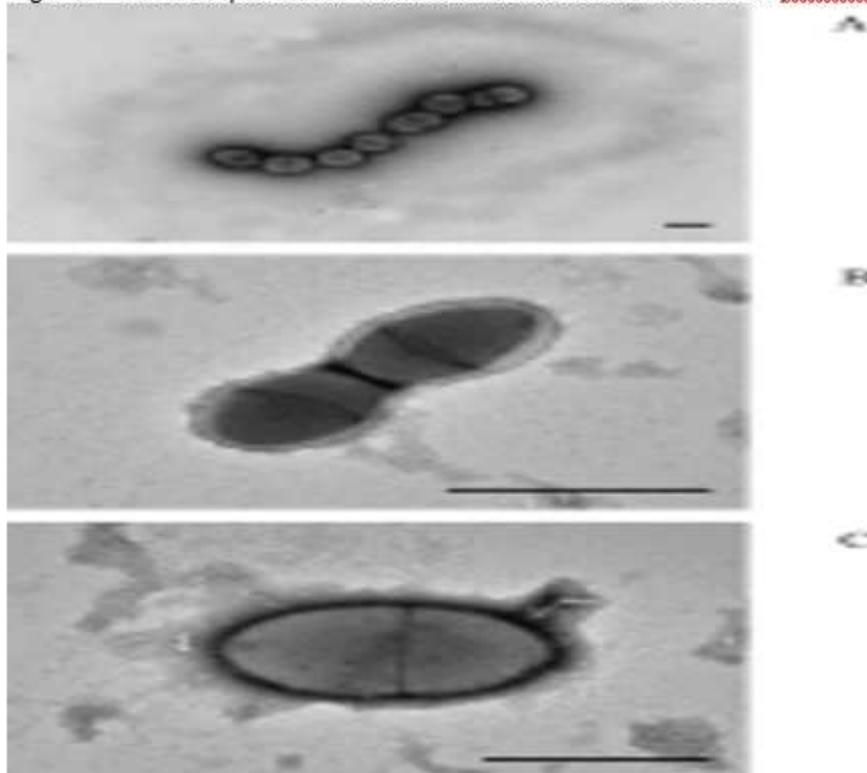
A revisão fundamentada na resistência do *S. pneumoniae* à beta - lactâmicos, fornece a luz da multirreferencialidade informações científicas com abordagens interessantes no contexto da estrutura do micro-organismo e tipo de resistência para suporte da conduta médica.



3.1. A COLONIZAÇÃO E PRINCIPAIS INFECÇÕES POR *S. pneumoniae*

Inicialmente torna-se necessário discutir a diferença entre colonização e infecção pelo *S. pneumoniae* como também a estrutura e morfologia do pneumococo. Trata-se de uma bactéria com morfologia de diplococo Gram positiva, cuja cápsula é responsável pela invasão no tecido do hospedeiro, como pode ser observado na Figura 1.¹⁵

Figura 1- Microscopia eletrônica demonstrando a estrutura do *S. pneumoniae*.



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5518733/>.¹⁵

3.1.1 Colonização por *S. pneumoniae*

Faz parte da microbiota fisiológica do trato respiratório, sendo encontrado na orofaringe e nasofaringe de pessoas saudáveis, isolado na frequência de 5 – 10% dos adultos e 20 – 40% das crianças.¹⁶



Os Índices de colonização podem variar com idade, ambiente e presença de infecção no trato respiratório superior. A quantidade desta bactéria na nasofaringe é geralmente limitada pela competição com os outros componentes da microbiota local e pelos mecanismos inespecíficos de defesa do hospedeiro, como movimento muco-ciliar, tosse, coriza e reflexo epiglotal, os quais previnem a penetração do Pneumococo através do epitélio do sistema respiratório superior. ¹⁷

De modo geral, a aquisição do pneumococo na nasofaringe começa logo após o nascimento, atinge a taxa máxima nas crianças de pré-escola e diminui com o avançar da idade. A via de transmissão é aérea, por meio de gotículas de *Flügge* de pessoas colonizadas ou doentes. Praticamente todas as pessoas já foram colonizadas por esta bactéria em algum estágio da vida. ^{1,18}

Entende-se por colonização o estabelecimento de um grupo de micro-organismos em um hospedeiro sem causar prejuízos ao mesmo. Na verdade, fazem parte da microbiota normal do organismo ou hospedeiro colonizado. ¹

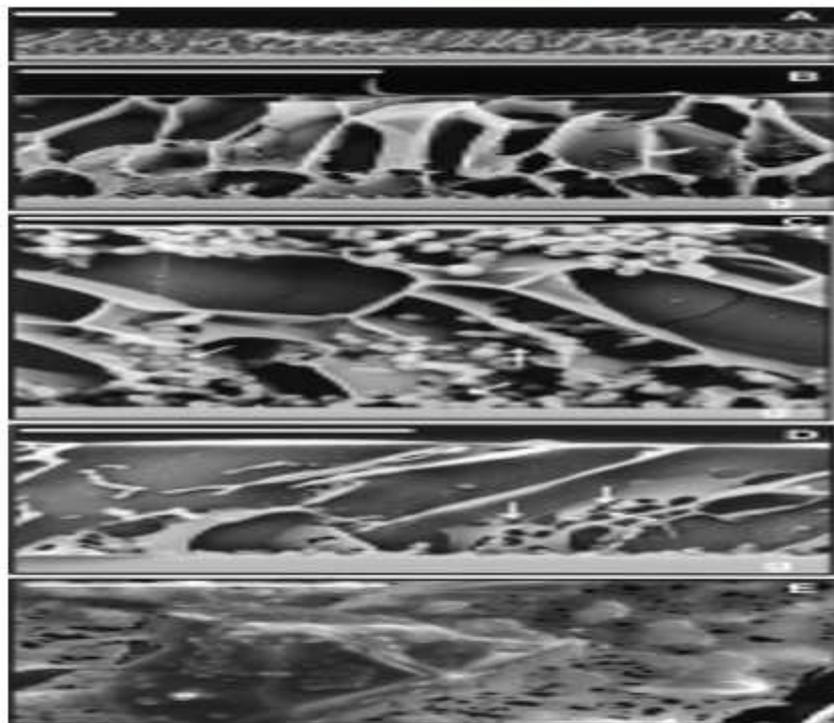
3.1.2. Infecção por *S. pneumoniae*

Para ocorrer infecção é necessário um desequilíbrio entre a relação hospedeiro-micro-organismo, onde o micro-organismo se multiplica em um determinado local do hospedeiro, meio intracelular, intersticial, na pele, adquire cápsula e poderá ou não estimular a resposta imune. Dessa forma, sua multiplicação acarreta pneumonia, rinosinusite, otite media aguda, sepse e meningite purulenta, estando entre as bactérias mais comumente associadas à etiologia dessas doenças quando adquiridas na comunidade. ¹⁷

Fisiologicamente, isso acontece por bronco-aspiração da bactéria existente em pequenas quantidades do conteúdo da orofaringe durante o sono. Nesse caso é necessário incluir cepas de pneumococos virulentos, ou seja, capsulado, além da falha dos mecanismos de defesa. Assim, os micro-organismos colonizadores podem se tornar patogênicos, levando a pneumonia e outras doenças. ¹²



Figura 2- Etapas da invasão dos *S. pneumoniae* no tecido a partir do biofilme.



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1636320/>.¹⁹

Na meningite, a infecção ocorre com a passagem da bactéria do trato respiratório inicialmente para o gânglio, sangue, principalmente a partir de bacteremia sistêmica e a seguir para as meninges. É descrito um aumento significativo na incidência de meningite pneumocócica no inverno, pois com o clima seco há maior predisposição de lesões e fissuras da mucosa da nasofaringe que servem como porta de entrada.^{13,20}

Existem outras infecções pneumocócicas de menor gravidade, como, por exemplo, rinosinusite aguda (RSA) caracterizada pela inflamação aguda da mucosa do nariz e seios paranasais, com duração menor que 4 semanas, levando a oclusão dos óstios de drenagem dos seios paranasais, sua complicação de maior importância clínica é a meningite.²¹



A otite Média aguda (OMA), é resultante da obstrução da tuba auditiva, gerando acúmulo de muco que posteriormente fica infectada por pneumococo capsulado. A secreção, purulenta, causa abaulamento da membrana timpânica e otalgia.²²

3.2 FATORES DE VIRULÊNCIA do *S. pneumoniae*

Normalmente as cepas de pneumococo possuem cápsula, conforme Figura 1, constituída por polissacarídeo capsular, componente evidenciado na superfície bacteriana e o principal fator de virulência destas bactérias, protegendo-as da fagocitose e do reconhecimento pelo sistema imunológico, assim permitindo a sua sobrevivência, multiplicação e disseminação para vários órgãos.²

A virulência e o poder de invasão do pneumococo variam entre os sorotipos e entre cepas de um mesmo sorotipo, dependendo da quantidade de polissacarídeo capsular produzido. Mesmo com grande número de sorotipos, cerca de 23 deles são os responsáveis pela maioria das doenças pneumocócicas em todo o mundo. Sua importância foi primeiramente descrita em 1928 pelo pesquisador inglês Frederick Griffith, que utilizou duas cepas: a rugosa (Cepa R), sem cápsula e avirulenta, e a lisa (cepa S), encapsulada e virulenta.²³

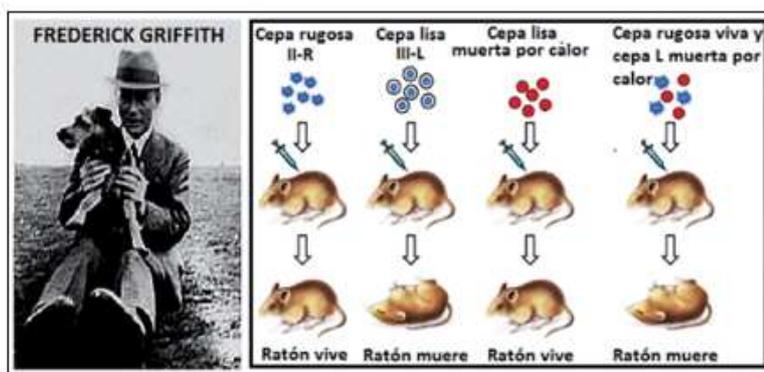
3.2.1. Modelo de virulência do *S. pneumoniae* pela presença de cápsula

O experimento consistiu em inocular em ratos as diferentes cepas e/ou combinações entre elas: cepa R (grupo I), cepa S (grupo II), Cepa S morta (grupo III), e cepa S morta combinada com cepa R (grupo IV). Foi observado que nos grupos I e III os ratos não morreram, ao passo que os dos grupos II e IV morreram. O desfecho nos grupos I e II podem ser explicados pela presença ou não de cápsula, no grupo III concluiu-se que células mortas não são patogênicas, no grupo IV mesmo inoculando cepas S mortas o rato morreu, e após fazer cultura de bactérias vivas recuperadas desse rato as colônias que cresceram eram lisas.



Dessa forma, Griffith concluiu que cepas não virulentas são capazes de adquirir virulência a partir de bactérias virulentas mortas, a esse processo foi dado o nome de transformação, conforme Figura 3. ^{18,23}

Figura 3- Demonstração do experimento de Griffith.



Fonte: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182016000100010&lng=en&nrm=iso&tling=en. ²⁴

3.2.2 Os componentes de virulência do *S. pneumoniae*

Dentre os componentes encontrados no *S. pneumoniae* destacam-se:

PsPA – É uma proteína de superfície que tem como principal função impedir a ligação do componente C3 do sistema complemento nas células, impedindo assim a fagocitose por esse fator opsonizante. ^{17,25}

Hialuronidase - Proteína de superfície, tem a capacidade de destruir a matriz celular do tecido conjuntivo estando assim diretamente envolvida na invasão bacteriana dos tecidos. ^{17,25}



Pneumolisina - É uma toxina do citoplasma do pneumococo que tem a capacidade de lesar vários tipos de células, ligando-se ao colesterol da membrana das células induzindo a formação de poros e a subsequente lise osmótica celular. Tem ação também sobre as células ciliadas do trato respiratório prejudicando a eliminação do muco. ^{17,25}

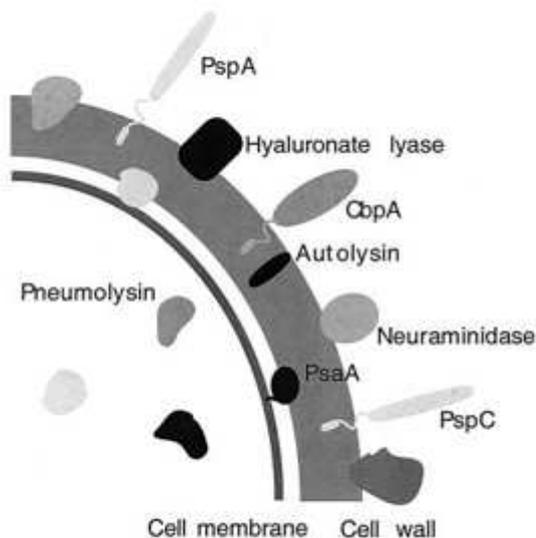
Autolisina – É uma proteína localizada na parede celular que tem a capacidade de degradar peptidoglicano, tem papel no crescimento da parede celular, seu turnover. Além de diretamente ser responsável pela liberação de pneumolisina. ^{17,25}

Neuraminidases – Expõe os receptores da superfície da célula do hospedeiro para adesinas pneumocócicas, favorecendo a aderência e colonização bacteriana. ^{17,25}

CbpA ou PspC – Proteína ligada a colina - Função na ancoragem no pneumococo a célula do hospedeiro. ^{17,25}

Dessa forma esses fatores podem ser demonstrados diagramados, como por exemplo, na Figura 4.

Figura 4- Diagrama dos fatores de virulência do *S. pneumoniae*.



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99024/>. ²⁵



3.3. TÉCNICAS DE DETECÇÃO DO *S. pneumoniae*

3.3.1 Microscopia corada pelo método de Gram

O *S. pneumoniae* é visualizado na microscopia direta de material biológico como um diplococo Gram positivo, disposto em chama de vela cuja característica principal é a formação da cápsula.²

3.3.2 Microscopia para visualização da cápsula

A visualização da cápsula pode ser confirmada com a reação de Quellung, teste em que anticorpos polivalentes anti-capsulares são misturados com os micro-organismos. Um aumento da refringência ao redor da célula bacteriana caracteriza uma reação positiva para cápsula do Pneumococo.^{2,26}

3.3.3 Cultura e isolamento do *Streptococcus pneumoniae*

Em doenças invasivas, o *S. pneumoniae* pode ser isolado de diferentes líquidos normalmente estéreis, como líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue, líquidos pleural, ascético, peritoneal e sinovial, e em secreções de abscessos, entre outros. Pelo menos metade dos pacientes com pneumonia têm cultura do escarro negativa, esse fato se deve a alguns fatores, tais como início da antibioticoterapia antes da coleta do material e também por contaminação por outra bactéria considerada da microbiota normal, com exceção, em casos de meningite, sepse e derrame pleural.^{2,18}

S. pneumoniae é um organismo exigente sob o ponto de vista nutricional, além de sensível ao calor, frio e baixa umidade, assim, meios enriquecidos de escolha são com 5 a 10% de sangue de carneiro ou cavalo seletivos em microaerofilia de 5 a 10 % de CO₂. O isolamento desse micro-organismo a partir do escarro, requerer certa habilidade técnica para distinguir o *S. pneumoniae* de outros *Streptococcus* alfa-hemolíticos (*S. viridans*) principalmente das vias aéreas superiores.^{2,18}



Para realização de testes de suscetibilidade aos antimicrobianos por difusão em discos ou para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) é indicado o meio de *Ágar Müller-Hinton* com sangue de carneiro a 5% ou *Caldo Müller-Hinton* com ajuste de cátions e 2,5 a 5% de sangue lisado de cavalo em microaerofilia com 5 a 10% de CO₂.^{2,18}

3.3.4 Identificação laboratorial do *S. pneumoniae*

O reconhecimento do *S. pneumoniae* de um modo geral, é feito com base nas seguintes propriedades:

- Forma e tamanho da colônia: minúsculas colônias redondas, inicialmente em forma de cúpula e mais tarde um platô central com bordas elevadas. O microscópio estereoscópico favorece essa visualização. O crescimento da colônia em 48 horas é estimulado com 5 a 10% de CO₂.^{2,3,26}
- α -hemólise em ágar sangue: lise parcial das hemácias em volta das pequenas colônias, com coloração esverdeada em seu entorno;^{2,3,26}
- Catalase negatividade: catalases são enzimas que convertem o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio gasoso. Quando uma gota de peróxido de hidrogênio é colocada sobre uma colônia bacteriana produtora de catalase, aparecem bolhas decorrentes da liberação do oxigênio formado. Sendo assim, não há formação de bolhas no caso *S. pneumoniae*;^{2,3,26}
- Susceptibilidade à optoquina (98% das cepas): a bactéria é semeada em ágar-sangue, e um disco saturado com optoquina 6 mm de diâmetro contendo 5 μ g da droga é depositado no meio do inóculo. Uma zona de inibição do crescimento bacteriano é visualizada ao redor do disco, após incubação por 18 horas;^{2,3,26}
- Solubilidade em meio contendo sais biliares: cepas de *S. pneumoniae* são rapidamente lisadas quando autolisinas são ativadas após a exposição à bile, assim, o micro-organismo pode ser identificado colocando-se uma gota de bile sobre uma colônia isolada. A maioria das colônias de *S. pneumoniae* é dissolvida em poucos minutos, enquanto outros estreptococos α hemolíticos se mantêm inalterados. A prova de coloração de Gram reforça essa prova por visualização do lisado.^{2,3,26}



3.4 TESTES DE DETECÇÃO DA RESISTÊNCIA “IN VITRO” AOS BETA - LACTÂMICOS PARA O *S. pneumoniae*

Depois do isolamento da bactéria é necessária a realização do teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) para definir o padrão de resistência e orientar a antibioticoterapia. As normas seguem a padronização do *The Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)* e the *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*.^{28,29}

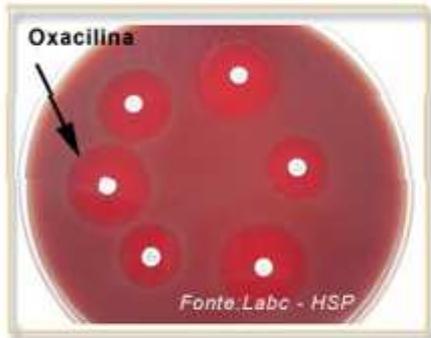
O primeiro passo é a realização do teste de difusão em disco que foi descrito em 1966, por *Kirby Bauer*. O teste consiste em colocar discos de papel-filtro impregnados com antimicrobianos em uma placa de Petri com ágar semeada com cerca de 1 a 2×10^8 UFC/mL, ou seja, o correspondente a 0,5 da escala de McFarland (meio de Escala de McFarland).^{28, 29}

No caso do pneumococo é utilizado oxacilina, pois não há padronização para testar outros antimicrobianos, como penicilina ou cefalosporinas, pela metodologia de disco-difusão. Após 18 – 24h há formação de halos em volta dos discos. Com base na medição dos halos o teste é interpretado.^{28,29}

Cepas com halos ≥ 20 mm de diâmetro, conforme a Figura 6, são consideradas sensíveis à penicilina e podem ser considerados sensíveis à: ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam, cefaclor, cefdinir, cefepima, cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefpodoxima, ertapenem, imipenem e meropenem para uso nas indicações clínicas diversas.²⁹



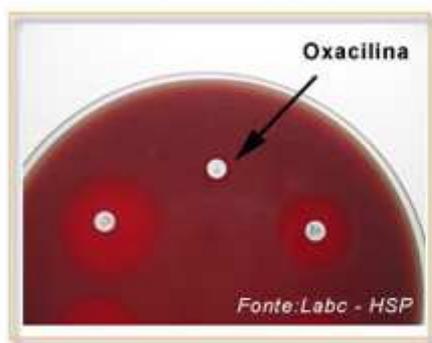
Figura 6 - *S. pneumoniae* com halo de oxacilina ≥ 20 mm.



Fonte: Anvisa. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos – Módulo 5; disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/stre.htm. Acessado em 22 de outubro de 2017. ²⁹

Naquelas que tem halo ≤ 19 mm, de acordo com a Figura 7, deve ser feito o estudo do CIM, para os seguintes antibióticos: penicilina, meropenem e cefotaxima ou ceftriaxona, porque halos ≤ 19 mm para oxacilina podem ser observados em cepas resistentes ou intermediárias à penicilina, além de certas cepas sensíveis ou não sensíveis.^{28,29}

Figura 7 - *S. pneumoniae* com halo de oxacilina ≤ 19 mm.



Fonte: Anvisa. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos – Módulo 5; disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/stre.htm. Acessado em 22 de outubro de 2017. ²⁹



Para determinação do CIM podem ser feitos os testes: microdiluição em caldo, Etest® ou ágar-diluição. Até 2008 os valores do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para determinação das cepas como sensível, intermediário ou resistente eram respectivamente: $\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$, $0,12-1,00 \mu\text{g/mL}$ e $\geq 2 \mu\text{g/mL}$.^{29,30}

Estudos em crianças e adultos com pneumonia causada por cepas de pneumococo resistentes à penicilina (com CIM até $2 \mu\text{g/mL}$) têm demonstrado resposta eficaz diante do tratamento, caso seja empregado o esquema com 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.^{30,31}

Nessa posologia, a concentração sérica ou tecidual de penicilina fica acima da CIM para pneumococo durante pelo menos 40 a 50% do intervalo de tempo entre as doses. Esse esquema se mostrou eficaz com cepas de pneumococo com CIM $\leq 4 \mu\text{g/mL}$.^{31,32}

Assim, em 2008 o CLSI adotou novos pontos de corte para o CIM na determinação da sensibilidade de penicilina, conforme a tabela 1.

Tabela 1 - Critérios para interpretação do perfil de sensibilidade das amostras de *S. pneumoniae* de acordo com o documento M100-S18 (CLSI, 2008).

Microrganismo / sítios	CIM $\mu\text{g/mL}$		
	Sensível	Intermediária	Resistente
	Isolado de meningite		
Penicilina parenteral	$\leq 0,06$		$\geq 0,12$
Ceftriaxona/cefotaxima	$\leq 0,5$	1	≥ 2
	Isolado de não meningite		
Penicilina parenteral	≤ 2	4	≥ 8
Penicilina oral	$\leq 0,06$		≥ 2
Ceftriaxona/cefotaxima	≤ 1	2	≥ 4

Fonte: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/stre2.htm (adaptação própria).²⁹



Vale ressaltar que a interpretação dos valores do CIM, dependem das seguintes condições: sítio da coleta, qual tipo de antibiótico será utilizado e qual será a via de administração, o que torna, às vezes o não cumprimento desse protocolo, porque poderá favorecer ao agravo do quadro do paciente e dificultar a continuidade dos cuidados com o paciente para sua recuperação.³⁰

3.5 MECANISMO DE AÇÃO DOS BETA - LACTÂMICOS

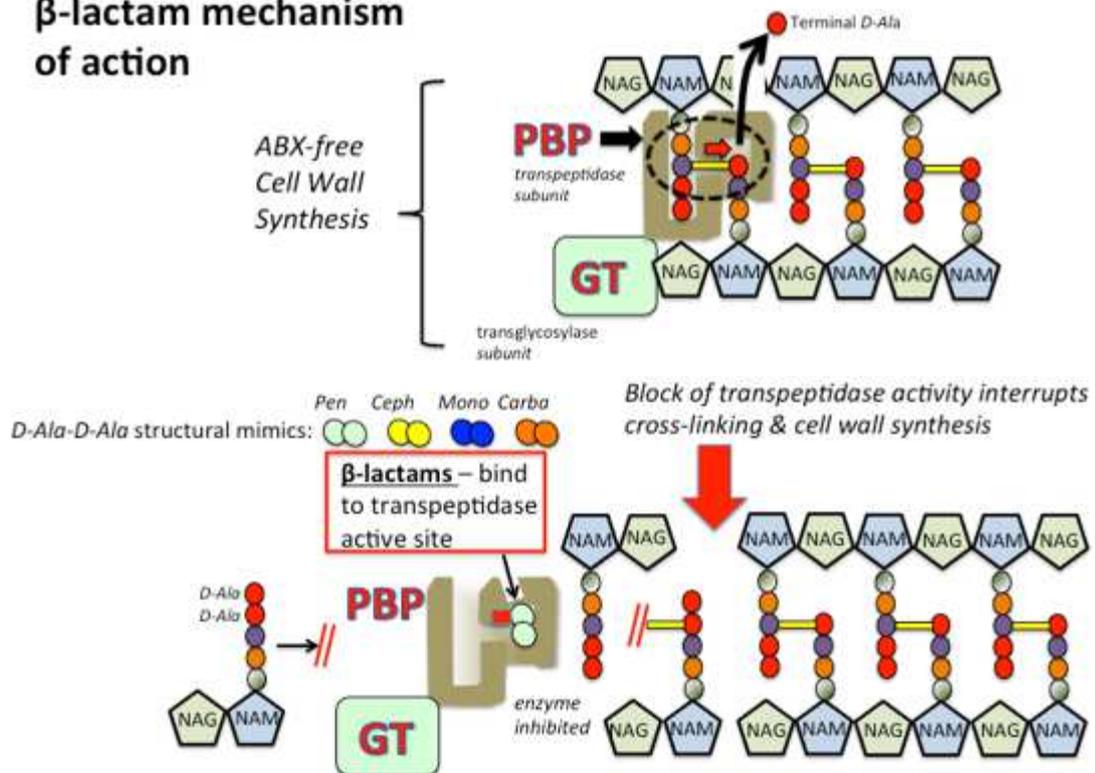
Os betalactâmicos representam um grupo de classes de antibióticos amplamente utilizada em medicina e o primeiro antibiótico descoberto foi a penicilina em 1928, por Fleming, e o início de seu uso clínico ocorreu na década de 1940. A partir dela, as penicilinas semissintéticas, como a amoxicilina, formam produzidas. A prioridade de seu uso é decorrente principalmente da baixa toxicidade e a variedade de compostos disponíveis de penicilinas e cefalosporina.³³

A atividade dos betalactâmicos decorre de sua capacidade de interferência na síntese do peptidoglicano, principal componente da parede celular da bactéria. As PBP's são enzimas bacterianas que representam o sítio de ação dos betalactâmicos, e estão localizadas na membrana citoplasmática. Quando a penicilina se liga às PBP's, impede a síntese correta da parede celular e desencadeia a liberação de enzimas autolíticas, que degradam a parede, produzindo lise e morte celular rápida. O efeito de um betalactâmico na bactéria depende da PBP que ele inativa e do papel desta na síntese do peptidoglicano.³³

Figura 8 - Mecanismo de beta – lactâmicos.



β -lactam mechanism of action



Fonte: http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/beta_lactam_working_rough_draft_-_not_ready_for_prime_time

3.6 A RESISTÊNCIA DO PNEUMOCOCO AOS BETA - LACTÂMICOS

As bactérias podem se tornar resistente aos betalactâmicos por 3 mecanismos principais: alteração do sítio de ligação, degradação da droga pela beta - lactamase, e diminuição da concentração do antimicrobiano dentro da célula bacteriana (essa diminuição pode ser alcançada por diminuição da permeabilidade da membrana bacteriana externa à droga e/ou efluxo ativo).³³

O principal mecanismo de resistência dos Pneumococos é a alteração do sítio de ligação das PBPs, diminuindo a afinidade de ligação à penicilina e dessa forma o antimicrobiano não consegue impedir a formação da parede celular consequentemente sua morte.³³



Existem 6 PBPs 1a, 1b, 2x, 2a, 2b e 3, a diminuição da afinidade das PBPs à penicilina pode envolver a alteração de apenas uma delas ou diferentes PBPs ao mesmo tempo, levando a uma resistência progressiva. Essas alterações ocorrem a partir da aquisição de partes de genes de PBPs de outros *Streptococcus* spp. mais resistentes aos betalactâmicos, formando, assim, genes muito variados, chamados de gene em mosaico. ^{10,11,33,34}

O grau de resistência depende do tipo de gene formado e do número de PBPs que esses genes codificam, assim ao contrário do que ocorre com outras espécies, a distribuição do grau de resistência é bem heterogêneo, dificultando o estabelecimento de pontos de cortes precisos. Além da recombinação, as mutações pontuais que ocorreram em Pneumococos certamente contribuem para o fenômeno de resistência. Estas PBPs que apresentam baixa afinidade para penicilina, também podem apresentar à outros betalactâmicos, incluindo cefalosporinas (1^a 2^a e 3^a gerações) e carbapenêmicos, caracterizando assim uma resistência cruzada ^{10,11,29,30}. Considerando que a resistência do *S. pneumoniae* não se deve à produção de beta lactamases, a associação de inibidores destas enzimas a antibióticos betalactâmicos, como, por exemplo, a associação amoxicilina com ácido clavulânico ou sulbactam, não oferece qualquer vantagem no combate às estirpes resistentes. ^{10,11}

O primeiro relato de resistência pneumocócica à penicilina ocorreu na Austrália, em 1967, no escarro de uma paciente imunodeprimida que fez uso de diversos antimicrobianos. O CIM para aquela cepa era de 0.6 µ/ml configurando resistência intermediária à penicilina, mas mantinha sensibilidade à cloranfenicol, eritromicina e lincomicina. ³⁵

Nos anos seguintes, novas amostras de Pneumococo com resistência intermediária à penicilina foram isoladas na Papua-Nova Guiné, na Austrália e nos Estados Unidos da América, até que em 1977 Pneumococos com elevada



resistência à penicilina (CIM > 1 µ/ml) ocorreram de maneira epidêmica em hospitais na África do Sul. ³⁵

Diferentemente dos primeiros relatos, os pneumococos isolados na África do Sul mostravam resistência múltipla, não sendo também sensíveis ao cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina e clindamicina. Desde então, o encontro de *S. pneumoniae* com resistência intermediária e elevada à penicilina e a outros antimicrobianos passou a ser relatado em outros países, dentre eles o Brasil. ^{36,37,38,39}

O isolamento de estirpes resistentes é mais frequente no ambiente hospitalar do que no ambiente comunitário. Porém, a literatura informa 50% ou mais de amostras isoladas de *S. pneumoniae* resistentes em pacientes com infecções respiratórias ou meningéas na África do Sul, Espanha, França, Estados Unidos da América, Coreia do Sul, Tailândia, Vietnã e países do leste europeu. ^{40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50}

Na década de 1990, níveis também elevados de resistência em Pneumococos foram encontrados em crianças portadoras na Bulgária (41,87%), Eslováquia (36,1%), Hungria (70%) e Romênia (92,9%). Esta resistência à penicilina em geral foi acompanhada de resistência ao cloranfenicol, eritromicina e tetraciclina. ^{40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50}

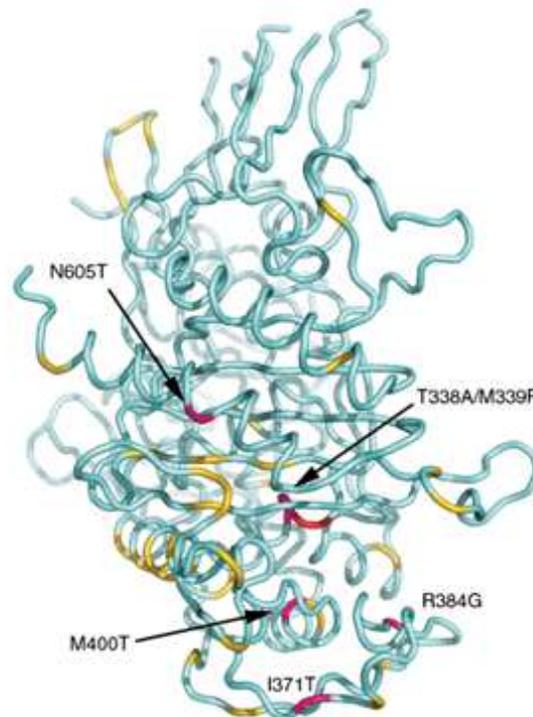
Estudo multicêntrico realizado na América do Sul mostrou que 21% dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) tratados com penicilina apresentaram falha terapêutica, mas sem evidências de associação entre a falha e a resistência bacteriana (cepas sensíveis causaram, proporcionalmente, mais complicações do que as resistentes). ^{51,52}

As falhas terapêuticas provavelmente se devem a virulência do Pneumococo, uma vez que há cerca de 40 anos, Austrian e Gold et al., reportaram que nos EUA, mesmo com cepas não-resistentes e terapia adequada, 10-15% dos pacientes com pneumonia pneumocócicas apresentavam falha terapêutica. ⁵²



Estudos de biologia molecular demonstram que os estreptococos viridans com semelhança molecular, como por exemplo, os *Streptococcus oralis* e *Streptococcus mitis*, adquirem resistência através de mutações pontuais selecionadas por exposição ao tratamento com β -lactâmicas quando o indivíduo adquire doenças e utiliza antibióticos betalactâmicos durante sua vida. Fragmentos de genes que codificam PBPs de baixa afinidade foram posteriormente trocados entre espécies estreptocócicas relacionadas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, e selecionadas por antibioterapia. O reconhecimento dessas transferências de genes em estreptococos levou ao conceito de um conjunto genético global de sequências de PBPs alteradas para resistência a β -lactâmicos. Os locais são demonstrados na Figura 9. ⁵³

Figura 9- Estrutura da PBP2 demonstrada por engenharia molecular com os pontos de ação da enzima transpeptidase que provocou a alteração.



Fonte: Zapun A,

T. Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. FEMS. Microbiology Reviews, Vol.32, 2008; vol. 32 (361- 85). DOI: 10.1111/j.1574-6976.2007.00095.x.⁵³

Contreras-Martel C, Vernet

3.7 PREVENÇÃO DE INFECÇÕES POR *S. pneumoniae*

Os principais esforços na profilaxia da infecção pneumocócica estão focados no desenvolvimento de vacinas que proporcionam imunidade duradoura, principalmente as conjugadas, sendo assim, se faz necessária a vacinação da população, principalmente crianças, as quais comumente são colonizadas por cepas de pneumococo virulentas.^{19,54,55}

A primeira vacina anti-pneumocócica a ser feita foi a 23- valente não conjugada, que como o nome já diz abrange 23 sorotipos, sendo esses os que mais comumente causam doença pneumocócica. A vacina é feita por polissacarídeos da parede celular dos 23 sorotipos não conjugada a componente proteico, pela falta deste componente proteico a vacina é T-independente apresentando baixa imunogenicidade, além disso os vacinados têm queda do título de anticorpos dentro de 5 anos. Por apresentar baixa imunogenicidade a vacina não é indicada para

384



menores de 2 anos, já que não atingiram a maturidade do sistema imune. Essa profilaxia é importante para pacientes submetidos a esplenectomia, pois a ausência de função esplênica reduz consideravelmente a imunidade, assim são suscetíveis a sepsis fulminante (Overwhelming Post Splenectomy Infection ou OPSI), condição que leva a óbito em cerca de metade dos atingidos, a maioria deles morrem dentro de 24h após o diagnóstico. O pneumococo é o agente etiológico de 50% das OPSI, daí a importância da imunização destes pacientes. Após a primeira dose, deve ser feito reforço a cada 5 – 10 anos, devido a sua baixa imunogenicidade. ^{21,54,55}

A vacina antipneumocócica polissacarídica conjugada heptavalente (VAPC-7-valente), diferentemente da primeira citada, é conjugada a componente proteico que confere a propriedade de imunógeno T dependente. Por esse fator a vacina pode ser aplicada em menores de 2 anos, além de promoverem imunidade duradoura e intensa associada com o desenvolvimento de memória imunológica. A vacina inclui os sorotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Em crianças americanas menores de 6 anos, esses sorotipos são responsáveis por 88% dos casos de bacteremia associada a doença pneumocócica, 82% dos casos de meningite e 70% dos casos de otite média. ^{54,55}

A partir do ano 2000, quando a vacina foi incluída no esquema de vacinação infantil americano, houve significativa redução da incidência de doença pneumocócica invasiva, tanto em crianças vacinadas como em adultos não vacinados. Essa redução foi de 70,3 para 13,1 casos por 100 mil na ocorrência de doença pneumocócica por cepas resistentes a penicilina G em crianças menores de 2 anos, e em adultos com mais de 65 anos a redução foi de 16,4 para 8,4 casos em 100mil. Por outro lado, houve o aumento de 2 para 8,3 casos em 100 mil, em crianças menores de 2 anos, na taxa de doença causada pelo sorotipo 19A, o qual não está incluso na vacina. ^{54,55}

No Brasil, a vacina pneumocócica presente no calendário vacinal da criança é a vacina antipneumocócica conjugada decavalente (VAPC 10- VALENTE). Nela



estão inclusos os mesmos sorotipos da VAPC 7 VALENTE além de mais três: 1, 5, 7F. Os 10 sorotipos são responsáveis por 90% das doenças pneumocócicas invasivas em crianças menores de 5 anos na Europa. ³

Na verdade a vacina colabora com o tratamento, uma vez que, quando os indivíduos adquirem o pneumococo capsulado e não tem imunidade, caso esse micro-organismo apresente resistência aos beta - lactâmicos, o quadro clínico poderá se agravar e chegar até o óbito. ^{54,55}

3.8 O TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *S. pneumoniae*

A escolha da medicação no tratamento das infecções pneumocócicas varia de acordo com o local, gravidade da infecção, idade do paciente, nível de resistência ao Pneumococo. Durante meio século a penicilina foi amplamente utilizada com sucesso, mas hoje com o aumento de cepas resistentes outros esquemas terapêuticos devem ser considerados. ^{3,56}

3.8.1 Tratamento das Pneumonias por *S. pneumoniae*

O tratamento inicial deve ser empírico, mas baseando-se na estratificação de risco do paciente, presença de comorbidades, presença de derrame pleural, dentre outros fatores, como descritos no Quadro 1, de acordo com a sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia. Após a avaliação do paciente, deve ser escolhido o local de tratamento e a droga a ser utilizada, como mostrado no Fluxograma 1. ^{3,56}

Vale ressaltar que como o tratamento é empírico a cobertura deve ser mais abrangente, principalmente nos casos de maior gravidade. Todo paciente deve ser reavaliado 48 - 72h após o início da terapia, pela possibilidade de falha terapêutica. Nos pacientes graves, antes do início da terapia devem ser colhidas hemoculturas e cultura do líquido pleural (caso presença de derrame), para avaliação do agente etiológico e padrão de resistência do mesmo. ^{3,56}

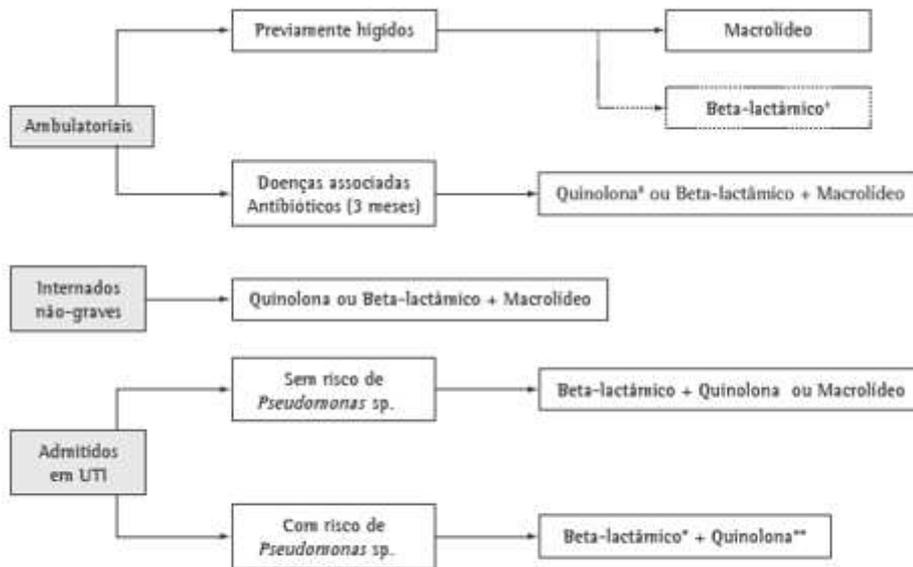


Quadro 1 - Etapas para a avaliação do local de tratamento de pacientes portadores de pneumonia adquirida na comunidade.

- 1 - Avaliar a presença de doenças associadas
 - 2 - Avaliar CRB-65
 - 3 - Avaliar o grau de oxigenação e o comprometimento radiológico
 - SpO₂ < 90% - indicação de internação
 - Radiografia de tórax
 - Extensão radiológica
 - Derrame pleural suspeito de empiema
 - 4 - Avaliar os fatores sociais e cognitivos
 - Ausência de familiar ou cuidador no domicílio
 - necessidade de observação da resposta ao tratamento
 - Capacidade de entendimento da prescrição
 - 5 - Avaliar os fatores econômicos
 - Acesso aos medicamentos
 - Retorno para avaliação
 - 6 - Avaliar a aceitabilidade da medicação oral
 - 7 - Julgamento clínico
- CRB-65: confusão mental (escore ≤ 8 no *abbreviated mental test*); frequência respiratória ≥ 30 ciclos/min; pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou pressão arterial diastólica ≤ 60 mmHg; e idade ≥ 65 anos.

Fonte: Corrêa RA, Lundgren FLC et al. ⁵⁶

Fluxograma 1 - Antibioticoterapia empírica inicial conforme estratificação por nível de gravidade.



Fonte: Corrêa RA, Lundgren FLC et al. ⁵⁶

3.8.1.1 Quadro clínico das pneumonias por *S. pneumoniae* e sua evolução com e sem tratamento

Os principais sintomas são de doença aguda do trato respiratório inferior (tosse e um ou mais dos seguintes sintomas: expectoração, falta de ar e dor torácica). Também frequentemente estão presentes achados focais no exame físico do tórax e manifestações sistêmicas (confusão, cefaleia, sudorese, calafrios, mialgias e temperatura superior a 37,8°C), os quais são corroborados pela presença de uma opacidade pulmonar nova detectada por radiografia do tórax.⁵⁶

É importante lembrar que na era pré-antibiótica a letalidade causada pela pneumonia pneumocócica era de cerca de 20%, aumentando para 50% nos casos com sepse e para 80 a 100% na meningite pneumocócica. O emprego terapêutico da penicilina G (benzilpenicilina), fez estes índices caírem para 5%, 20% e 20-30%, respectivamente.¹⁰

3.8.2 Tratamento de meningites por *S. pneumoniae*

A terapêutica antibiótica deve ser iniciada após o diagnóstico líquórico de meningite purulenta, antes mesmo do diagnóstico etiológico, que só estará disponível 48-72h



após a coleta do líquido (tempo mínimo de crescimento da cultura após a semeadura)⁵⁷. Os esquemas estão na tabela 2 abaixo:

Tabela 2 - Opções terapêuticas para o tratamento de meningite pneumocócica de acordo com o CIM.

	Pneumococo sensível à penicilina (CIM < 0,06 µg/ml)	Pneumococo resistente à penicilina (CIM ≥ 0,12 µg/ml)	Pneumococo resistente à penicilina e cefalosporinas
Para criança (1 mês a 7 anos)	Penicilina G cristalina 200 – 400 mil UI/Kg/dia, dividido em 6 doses diárias ou Ampicilina 200 – 300 mg/Kg/dia, dividido em 4 doses diárias.	<u>Ceftriaxona</u> 100 mg/Kg/dia, dividido em 02 doses diárias ou <u>Cefotaxime</u> 200 mg/Kg/dia, dividido em 04 doses diárias + ampicilina 2g EV dividido em 4/4h	Acrescentar Vancomicina 60 mg/Kg/dia dividido em 6 doses.
Para adultos e crianças maiores de 7 anos	Penicilina G cristalina 4 milhões UI de 4/4 horas por dia ou Ampicilina 2 g de 4/4 horas por dia.	<u>Ceftriaxona</u> 2 g de 12/12 horas por dia ou <u>Cefotaxime</u> 2g de 6/6 ou 4/4 horas por dia.	Acrescentar Vancomicina 30 – 35 mg/dia, dividido em 02 ou 03 doses.

Fonte: Focaccia R. Meningites agudas. In: Focaccia R, ed. Tratado de Infectologia, 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.1283-97. (Adaptação própria).⁵⁷

Uma vez que o antibiograma só estará disponível pelo menos no terceiro dia de tratamento, o esquema inicial deve ser Ceftriaxona ou Ceftriaxona + ampicilina. Com o antibiograma em mãos o médico assistente pode optar por trocar a terapia por Penicilina G cristalina caso sensível ou adicionar vancomicina caso resistente.

57



3.8.3 Tratamento de otites e rinosinusite por *S. pneumoniae*

Os principais patógenos causadores de rinosinusite aguda bacteriana (RSAB) são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Cerca de 65% dos pacientes diagnosticados apresentam resolução clínica espontânea, e em alguns casos, a RSAB leve pode se resolver em dez dias. Portanto, o tratamento inicial pode ser feito sem uso de antibióticos (anti-inflamatório, anti-histamínico, lavagem nasal, corticoide tópico e/ou sistêmico são opções) nos casos de rinosinusite leve e/ou pós-viral. A introdução de antibióticos deve ser considerada quando os sintomas persistirem ou piorarem, estão indicados nos casos de RSAB moderada ou grave, nos pacientes com sintomas intensos (febre > 37,8°C e dor intensa em face) e imunodeprimidos, independentemente do tempo da doença, e nos casos de RSAB leve ou não complicada que não apresentam melhora com o tratamento inicial com corticoides tópicos nasais.²¹

Não há consenso sobre o tempo ideal de tratamento com antibióticos. Em geral, a duração varia de 7-10 dias para a maioria dos antimicrobianos e 14 dias para claritromicina, sendo essa utilizada na suspeita de agentes anaeróbios e/ou *S. aureus*. A amoxicilina é considerada o antibiótico de primeira escolha em centros primários de saúde, por sua eficácia e baixo custo. Os macrolídeos apresentam eficácia comparável à amoxicilina e são indicados para pacientes com alergia aos β -lactâmicos.^{3,21,58}



Quadro 2 – recomendações terapêuticas para o tratamento de rinossinusite

Tratamento inicial:

Amoxicilina, 500 mg, VO, 3x/dia; ou
Amoxicilina/clavulanato, 500/125 mg, VO, 3x/dia,
ou 875/125 mg, VO, 2x/dia^b

Alergia à penicilina:

Doxiciclina (100 mg, VO, 2x/dia); ou
Clindamicina (300 mg, VO, 3x/dia)

*Exposição a antibióticos nos últimos 30 dias ou
prevalência de S. pneumoniae resistente à
penicilina > 30%:*

Amoxicilina/clavulanato (liberação lenta),
2.000/125 mg, VO, 2x/dia; ou
Fluoroquinolona antipneumocócica (p. ex.,
moxifloxacino, 400 mg, VO, 1x/dia)

Fracasso terapêutico recente:

Amoxicilina/clavulanato (liberação lenta), 2.000
mg, VO, 2x/dia; ou
Fluoroquinolona antipneumocócica (p. ex.,
moxifloxacino, 400 mg, VO, 1x/dia)

* A duração do tratamento é geralmente de 7-10 dias (com possibilidade de curso em 5 dias), com acompanhamento apropriado. Nos casos de doença grave, deve-se indicar antibioticoterapia IV e internação hospitalar.

Fonte: Rubin MA, Ford LC, Gonzales R. Dor de garganta, de ouvido e sintomas das vias respiratórias superiores. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo LD, Loscalzo J, eds. Medicina Interna de Harrison, 19ª ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2015. p.225-34. ⁵⁸

Tendo em conta que os principais agentes da rinossinusite são os mesmos da otite média aguda (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*) a conduta antimicrobiana é a mesma, inicialmente utiliza-se amoxicilina ou amoxicilina associada ao clavulanato. O ácido clavulânico está indicado, pois em cerca de 50% dos casos o agente etiológico não é o *S. pneumoniae*, além dos casos onde há infecção por flora mista.³

3.8.4 Tratamento de sepse por *S. pneumoniae*

O manejo inicial da sepse consiste em: coleta de sangue para hemoculturas e se possível cultura do provável foco infeccioso, ressuscitação volêmica vigorosa e antibioticoterapia empírica, a qual deve ser iniciada apenas depois da coleta das hemoculturas. A sepse por pneumococo ocorre, principalmente, a partir de doenças invasivas, tais como pneumonia e meningite, as alternativas de terapia estão na tabela 3 abaixo.¹⁶



Tabela 3 - Opções terapêuticas para o tratamento de sepsis por pneumococo.

	Foco pulmonar (comunitário ou nosocomial)	Foco central (meningite)
Opções terapêuticas	Ceftriaxona + azitromicina ou claritromicina	Penicilina G ou ampicilina ou ceftriaxone

Fonte: Diamant D. Sepsis. In: Focaccia R, ed. Tratado de Infectologia, 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.1339-64. (adaptação própria).¹⁶

Após 48 – 72h, quando os resultados das culturas e antibiogramas já estiverem disponíveis, o esquema terapêutico deve ser modificado de acordo com o perfil de resistência do patógeno, optando sempre pela opção de menor toxicidade e custo.¹⁶

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as observações da literatura pode-se considerar que:

A resistência do *S. pneumoniae* aos betalactâmicos tornou-se uma realidade, principalmente a partir da década de 90. Muito disso se deve ao uso indiscriminado de antibióticos, muitas vezes em casos onde não há indicação, ou uso de antibióticos com espectro maior que o necessário, além dos casos de subdoses e abandono do tratamento. Vale lembrar que no Brasil até outubro de 2010 a população brasileira tinha livre acesso ao uso de antibióticos em virtude da ausência de leis que regulassem a venda com prescrição médica.

A resistência do *S. pneumoniae* à penicilina e cefalosporinas, não ocorre pela produção de betalactamase, e sim pela modificação de sítios de ligação das PBPs na parede celular, que após mutação passam a apresentar baixa afinidade de ligação com betalactâmicos e acarretam aumento das estatísticas de agravos aos acometimentos por esse micro-organismo.



Mesmo com a presença de *S. pneumoniae* resistente à betalactâmicos, as penicilinas e cefalosporinas são consideradas antibióticos de escolhas no tratamento inicial de infecções pneumocócicas. Falhas terapêuticas ocorrem, e o médico assistente deve estar atento a possibilidade de resistência, principalmente nas doenças invasivas como pneumonia, otite, sinusite, meningite e sepse em pacientes susceptíveis, por isso, é importante a coleta de material biológico adequada para cultura e identificação do micro-organismo com antibiograma antes de iniciar a antibioticoterapia na infecção primária, como também, frente a distinção entre as espécies de estreptococos do grupo viridans.

A resistência do *S. pneumoniae* aos betalactâmicos deve ser confirmada pela medição do CIM da oxacilina. Nesses casos a drogas devem ser escolhidas levando em consideração o local da infecção, e também o padrão de resistência.

As informações internacionais são importantes para alertar os profissionais da saúde, principalmente o médico e o microbiologista na procura de cepas resistentes e tornar a orientação adequada, ampliando as evidências clínicas para recuperação da saúde do paciente.

A padronização de condutas terapêuticas em pneumonias e outras infecções por *S. pneumoniae*, com base nas orientações microbiológicas e no controle do uso de antibióticos colaboram para o controle da resistência bacteriana por esse micro-organismo.

REFERÊNCIAS

1. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases; disponível em <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>. Acessado em 21 de outubro de 2017.



2. *Streptococcus*. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, eds. Microbiologia Médica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p.188 – 204
3. Baldy JLS. Estreptococcias. In: Focaccia R, eds. Tratado de Infectologia, 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.1111-54.
4. Torres A, Blaisi F, Peetermans WE et al. The aeriology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Eur J Clin Microbiol & Infect Dis. 2014;33(7):1065-79.
5. Peto L, Nadjm B, Horby P, Ngan TTD, Van Doorn R, Kinh NV, Werthein HFL. The bacterial aetiology of adult comunity-acquired pneumonia in Asia: a sistematic review. Trans Royal Soc Trop Med Hyg. 2014;108(6):326-37.
6. Cilloniz C, Torres A, Polverino E, Gabarrus A, Amaro R, Moreno E, et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. Eur Resp J. 2014;4(3):1698-1708.
7. Teele D.W. Pneumococcal Infections. In: Feigin RD, Cherry J.D, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p.1129-36.
8. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013; disponível em <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=79> acessado em 19/10/2017.
9. Ministério da saúde. Casos confirmados, óbitos, incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%) por tipo de meningite; disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/06/tabela-obitos-e-incidencia-de-meningite-2010-a-2016.pdf>. Acessado em 15 de outubro de 2017.



10. Anvisa. Curso de boas práticas – Gram – positivos – Módulo 4; disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo4/resis_stre.htm. Acessado em 20 de outubro de 2017.
11. Tavares W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. Rev Soc Bras Med Trop. 2000; 33(3):281-301.
12. Mandell LA. Pneumonia pneumococica. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicina, 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.2500-5.
13. Swartz MN. Meningite: Bacteriana, Viral e Outras. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicina, 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.3185-204.1
14. Baquero, F. Pneumococcal resistance to β -lactam antibiotics: a global geographic overview. Microb Drug Resist 1995;1(2):115-20.
15. Sheppard LC, Kapatai G, Broughton K et al. Clinical streptococcal isolates, distinct from *Streptococcus pneumoniae*, but containing the β -glucosyltransferase *tts* gene and expressing serotype 37 capsular polysaccharide. Peer J. 2017;5.
16. Diament D. Sepsis. In: Focaccia R, ed. Tratado de Infectologia, 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.1339-64.
17. Alterthum F. Fatores de virulência microbiana. In: Focaccia R, ed. Tratado de Infectologia, 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 3-9.
18. Anvisa. Curso de boas práticas – Gram – positivos Módulo 4; disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo4/intr_stre2.htm. Acessado em 16 de outubro de 2017.



19. Moscoso M, García E, López R. Biofilm Formation by *Streptococcus pneumoniae*: Role of Choline, Extracellular DNA, and Capsular Polysaccharide in Microbial Accretion. J Bacteriol. 2006;188(22):7785-7795.

20. Jiang H, Su M, Kui L, Huang H, Qiu L, Li L, Ma J, Du T, Fan M, Sun Q, Liu X. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012-2015. PLoS One. 2017;12(6).

21. Lima A, Wilma T, Sakano E et al. Consenso de grupo. Rinossinusites: evidências e experiências. Braz J Otorhinolaryngol. 2015; 81(1 Supl. 1): S1-S49. Disponível em: <http://www.aborlccf.org.br/imageBank/Consenso-rinossinusites-evidencias-e-experiencias.pdf>. Acessado em 19 de outubro de 2017.

22. Piltcher O, Tamashirol E et al. Consenso Antibióticos. I Campanha sobre uso de antibióticos em infecções de vias aéreas superiores. ABORL-CCF. 2017; (supl) 1-19. Disponível em: http://www.aborlccf.org.br/imageBank/Consenso_Antibiotico-v6.pdf. Acessado em 19 de outubro de 2017.

23. Griffith F. The Significance of Pneumococcal Types. J Hyg Lond. 1928 Jan; 27(2): 113–159.

24. Carrada-Bravo T. Investigación de la transformación de *Streptococcus pneumoniae* en el laboratorio, y el nacimiento de la genética bacteriana y la biología molecular. Rev chil infectol. 2016;33(1).

25. Jedrzejak MJ. Pneumococcal Virulence Factors: Structure and Function. Microbiol Mol Biol Rev. 2001 Jun; 65(2): 187–207.

26. *Staphylococcus* e outros cocos gram positivos relacionados. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, eds. Microbiologia Médica, 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p.174-87.



27. Antic I, Brothers MK, Stolzer M et al. Gene Acquisition by a Distinct Phyletic Group within *Streptococcus pneumoniae* Promotes Adhesion to the Ocular Epithelium. *mSphere*. 2017;2(5):213-17.

28. Anvisa. Interpretação de dados microbiológicos; disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo2/metodos5.htm. Acessado em 22 de outubro de 2017.

29. Anvisa. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos – Módulo 5; disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/stre.htm. Acessado em 22 de outubro de 2017.

30. Wolkers PCB, Mantese OC, Paula A, et al. Novos pontos de corte de sensibilidade nas taxas de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo. *J Pediatr Rio J*. 2009;85(5).

31. 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.

32. Appelbaum PC. Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:932-4.

33. Sader HS. Resistência bacteriana a antimicrobianos. In: Focaccia R, Eds. *Tratado de Infectologia*. 5th ed. São Paulo: editora Atheneu; 2015. p.133-54.

34. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. *Microbiology Reviews*. 2008;32(2):361-385.



35. March MFBP. Resistência Antimicrobiana do Pneumococo aos Antibióticos Beta-Lactâmicos. *Revista Pulmão RJ*. 2013;22(3):9-13.
36. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2:264-65.
37. Hansman D, Sturt J, Devitt L, Douglas R. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man. *New England Journal of Medicine* 1971; 284:175-177.
38. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, Stevenson CM, Freiman I, Witcomb M, Austrian, R. Emergence of multiply resistant pneumococci. *New England Journal of Medicine* 1978; 299:735-740.
39. Naraqi S, Kirkpatrick GP, Kabins S. Relapsing pneumococcal meningitis: isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin G. *Journal of Pediatrics* 1974; 85:671-673.
40. Crook DWM, Spratt BG. Multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *British Medical Bulletin*.1998;54:595-610.
41. Baquero F. Antibiotic resistance in Spain: what can be done? Task Force of the General Direction for Health planning of the Spanish Ministry of Health. *Clin Infect Dis*. 1996;23(4):819–823.
42. Dagan R, Yagupsky P, Goldbart A, Wasas A, Klugman K P. Increasing prevalence of penicillin-resistance pneumococcal infections in children in Southern Israel: implication for future immunization policies. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(9):782–786.
43. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. *American Journal Diseases of Children*. 1992;146:920-923



44. Doit C, Loukil C, Fitoussi F, Geslin P, Bingen E. Emergence in France of multiple clones of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates with high-level resistance to amoxicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43(6):1480-1483.
45. Goldstein FW, Garau J. Resistant pneumococci: a renewed threat in respiratory infections. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 1994;93:55-62.
46. Jacobs, MR. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(10):940–943.
47. Appelbaum PC. Epidemiology and *in vitro* susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 1996; 15:932-939.
48. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clinical Microbiological Reviews* 1990; 3:171-196.
49. Liñares J, Alonso T, Pérez JL, Ayaats J, Domínguez MA, Pallarés R, Martín R. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four b-lactam antibiotics. *Journal of Antimicrobial and Chemotherapy* 1992; 30:279-288.
50. McCracken Jr GH. Recent perspectives on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Introduction. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 1996; 15:930-931.
51. Cardoso MRA, Carvalho CMN, Ferrero F, Berezin EN, Ruvinsky R, Camargos PAM et al. and the CARIBE group. Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. *Arch. Dis. Child.* 2008;93:221-225.
52. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumoniae. *Ann Intern Med* 1964;60:759-76.



53. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. *FEMS. Microbiology Reviews*. 2008;32(2):361- 85.
54. Marques RG, Petroianu A. Infecção fulminante pós-esplenectomia. *Arq Gastroenterol* 2003;40(1).
55. Duarte L, Pinho H, Marques C, Pinheiro LF. Prevenção da Sépsis Pós-esplenectomia: criação de um protocolo de vacinação e educação do doente esplenectomizado. *Rev Port Cir* 2014;1(31).
56. Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL et al. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. *Braz J pneumol.* 2009;35(6):574-601. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/2009_35_6_11_portugues.pdf. Acessado em 25 de outubro de 2017.
57. Focaccia R. Meningites agudas. In: Focaccia R, ed. *Tratado de Infectologia*, 5^a ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.1283-97.
58. Rubin MA, Ford LC, Gonzales R. Dor de garganta, de ouvido e sintomas das vias respiratórias superiores. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo LD, Loscalzo J, eds. *Medicina Interna de Harrison*, 19^a ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2015. p.225-34.