

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

JACKELLINE RODRIGUES ALVARES

**PREVALÊNCIA DE SOROTIPOS E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE
CEPAS INVASIVAS DO *Streptococcus pneumoniae* EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE MENINGITE ADMITIDOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

UBERLÂNDIA

2010

JACKELINE RODRIGUES ALVARES

**PREVALÊNCIA DE SOROTIPOS E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE
CEPAS INVASIVAS DO *Streptococcus pneumoniae* EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE MENINGITE ADMITIDOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese

UBERLÂNDIA

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M225i

Alvares, Jackelline Rodrigues, 1985-
Prevalência de sorotipos e resistência a antimicrobianos de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae* em pacientes com diagnóstico de meningite admitidos em um hospital universitário [manuscrito] / Jackelline Rodrigues Alvares. - 2010.

54 f. : il.

Orientador: Orlando César Mantese.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Meningite - Teses. 2. *Streptococcus pneumoniae* - Teses. I. Mantese, Orlando César. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.832.9-002

JACKELLINE RODRIGUES ALVARES

**PREVALÊNCIA DE SOROTIPOS E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE
CEPAS INVASIVAS DO *Streptococcus pneumoniae* EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE MENINGITE ADMITIDOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese

Uberlândia, 31 de março de 2010

Banca Examinadora

Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese

Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin

Prof. Dr. Carlos Henrique Martins da Silva

Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Dedico este trabalho às pessoas que amo e
que sempre me apoiaram e estiveram ao meu
lado. Aos meus pais, Odelmo e Vânia.
Aos meus irmãos Fillipe e Jéssika.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar força interior, por me amparar em todas as situações difíceis, por sempre me mostrar o caminho quando precisei;

Aos meus pais, pelo amor e carinho incondicionais, pela dedicação em minha formação acadêmica e pela torcida para que eu continue nessa caminhada;

Aos meus irmãos, pelo carinho, força e compreensão;

Ao Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Prof. Dr. Carlos Henrique, aos demais professores e à secretária do Curso, por terem contribuído para a minha formação, pela ajuda nos momentos em que necessitei;

Às minhas amigas pela colaboração e incentivo;

Aos Colegas do Curso de Pós-Graduação, em especial, a Paula Carolina Bejo Wolkers, pela amizade e colaboração;

Aos chefes e a toda equipe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia em especial à equipe do laboratório de Bacterologia, pela colaboração fundamental neste trabalho;

À Prof^a Dr^a Maria Cristina de Cunto Brandileone e a toda equipe do Instituto Adolfo Lutz, pela contribuição na execução deste estudo;

Aos colegas da UTI Pediátrica pelo carinho e estímulo;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Orlando César Mantese, verdadeiro mestre, de quem sempre recordarei e a quem para sempre admirarei, por todos os ensinamentos, pela dedicação como orientador, pela fundamental contribuição ao meu crescimento profissional.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil dos sorotipos e a resistência a antimicrobianos de cepas de pneumococo obtidas a partir de espécimes clínicos de indivíduos admitidos com diagnóstico de meningite no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Cepas invasivas de pneumococo isoladas no Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU a partir de amostras de pacientes internados foram identificadas e enviadas ao Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo, SP, para confirmação da identificação, sorotipagem e determinação da sensibilidade aos antimicrobianos. De abril de 1999 a abril de 2009, dentre 338 cepas recuperadas, 72 obtidas de pacientes com meningite foram avaliadas. Quarenta e seis (63,9%) eram de pacientes do sexo masculino e a idade variou de um mês a 82,2 anos, com média de $18,4 \pm 22,9$ anos, mediana de 5,2 anos. As fontes de recuperação foram liquor [66 amostras (91,7%)] e sangue [seis (8,3%)]. Foram identificados 24 diferentes sorotipos de pneumococo e os mais comuns foram o 14, 19F, 3, 7F, 6A, 6B, 10A, 18C, 23F, 5 e 34, conferindo cifra de cobertura pela vacina conjugada 7-valente de 79,8% e pela 10-valente de 91,3% entre as crianças com idade até cinco anos. De 20 (27,8%) cepas oxacilina-resistentes, 17 (23,6%) confirmaram a resistência à penicilina e nove (12,5%) à ceftriaxona, tendo ambas predominado em crianças até 24 meses e no período de 2005 a 2009.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*. Meningite. Sorotipagem. Vacinas pneumocócicas. Farmacorresistência bacteriana.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the profile of serotypes and antimicrobial resistance of pneumococcal strains obtained from clinical specimens of patients admitted with a diagnosis of meningitis at the Hospital Clinics, Federal University of Uberlandia (HC-UFU). Invasive pneumococcal strains isolated in the Clinical Laboratory of HC-UFU samples from inpatients were identified and sent to Instituto Adolfo Lutz (IAL) in Sao Paulo, SP, to confirm the identification, serotyping and determination of antimicrobial susceptibility. From April 1999 to April 2009, among 338 strains recovered, 72 obtained from patients with meningitis were evaluated. Forty six (63.9%) patients were male and the age ranged from one month to 82.2 years old, mean of 18.4 ± 22.9 years, median of 5.2 years. Strains were isolated from cerebrospinal fluid [66 occasions (91.7%)] and blood [6 occasions (8.3%)]. There were 24 different serotypes of pneumococcus and the most commonly identified were 14, 19F, 3, 7F, 6A, 6B, 10A, 18C, 23F, 5 and 34 giving a figure of coverage by the 7-valent conjugate vaccine of 79.8% and the 10-valent of 91.3 among children aged up to five years. Amongst 20 [27.8%] oxacillin-resistant strains, 17 [23.6%] confirmed resistant to penicillin and nine [12,5%] resistant to ceftriaxone, both being more common in children until 24 months and during the period of 2005 to 2009.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*. Meningitis. Serotyping. Pneumococcal vaccines. Pharmaco bacterial resistance.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Figura 1.	Fluxograma da casuística, material e métodos.	28
Gráfico 1.	Distribuição de amostras de pneumococo obtidas de pacientes com meningite, segundo ano de internação, durante o período de 1999 a 2009.	30
Gráfico 2.	Distribuição de amostras de pneumococo obtidas de pacientes internados com meningite, no período de 1999 a 2009, segundo meses do ano.	30
Gráfico 3.	Distribuição de amostras de pneumococo segundo faixa etária dos pacientes internados com meningite, no período de 1999 a 2009.	31
Tabela 1.	Distribuição dos sorotipos de pneumococo segundo faixa etária de pacientes internados com meningite, no período de 1999 a 2009.	32
Tabela 2.	Distribuição das cepas de pneumococo isoladas de pacientes com meningite, segundo sensibilidade à penicilina e faixa de idade.	32
Tabela 3.	Distribuição das cepas de pneumococo isoladas de pacientes com meningite, segundo sensibilidade à penicilina e período de isolamento, de 1999 a 2004 e de 2005 a 2009.	33
Tabela 4.	Distribuição das cepas de pneumococo isoladas de pacientes com meningite, segundo sensibilidade à ceftriaxona e faixa de idade.	33
Tabela 5.	Distribuição das cepas de pneumococo isoladas de pacientes com meningite, segundo sensibilidade à ceftriaxona e período de isolamento, de 1999 a 2004 e de 2005 a 2009.	33
Tabela 6.	Relação das cepas de pneumococo resistentes à penicilina e à ceftriaxona, obtidas de pacientes com meningite, por ano de captação, no período de 1999 a 2009.	34

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Adenosina Trifosfato
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLSI	<i>Clinical and laboratory Standards Institute</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CRIES	Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DPI	Doença Pneumocócica Invasiva
EMEA	European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos da América
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IAL	Instituto Adolfo Lutz
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MG	Minas Gerais
MS	Ministério da Saúde
NCCLS	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standards</i>
OMA	Otite Média Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde

PDR	Plano Diretor de Regionalização
Pnc	Vacina Pneumocócica Conjugada
PLP	Proteína Ligadora de Penicilina
PNI	Programa Nacional de Imunização
RI	Resistência Intermediária
RP	Resistência Plena
S	Sensível
SBIM	Sociedade Brasileira de Imunizações
SIREVA	Sistema Regional de Vacinas
SP	São Paulo
SXT	Sulfametoxazol-Trimetoprim
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

°C - Graus Celsius

mL - Mililitro

mm - Milímetro

µg - Micrograma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
	1.1 A infecção pneumocócica.....	13
2	OBJETIVOS.....	24
3	CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
	3.1 Casuística.....	25
	3.2 Materiais e métodos.....	26
4	RESULTADOS	29
5	DISCUSSÃO	35
6	CONCLUSÕES	41
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXO A (Parecer do CEP).....	50
	ANEXO B (Ficha Clínica).....	51
	APÊNDICE A (Termo de Consentimento).....	52
	APÊNDICE B (Termo de Consentimento para menores de 18 anos).....	53

1. INTRODUÇÃO

1.1 A infecção pneumocócica

O *Streptococcus pneumoniae* é um dos agentes mais frequentes de pneumonia, meningite, otite média aguda e sinusite em crianças (AAP, 2009; JACKSON; NEUZIL, 2008). É responsável por elevadas taxas de morbi-mortalidade em crianças abaixo de cinco anos e adultos acima de 65 anos, particularmente nos países em desenvolvimento (BLACK *et al.*, 2008; JACKSON; NEUZIL, 2008; OPAS, 2009b). A Organização Mundial de Saúde estima que entre 800 mil a 1 milhão de crianças morrem todo ano vítimas de doença pneumocócica invasiva, e que acima de 90% delas ocorrem em países em desenvolvimento (OPAS, 2009b; WHO, 2007).

O pneumococo integra a microbiota da nasofaringe humana e é transmitido de pessoa a pessoa através de secreções respiratórias, veiculado por aerossóis (AAP, 2009; FEDSON; MUSER; ESKOLA, 1999; JACKSON; NEUZIL, 2008; OPAS, 2009b). A bactéria é altamente sensível ao ressecamento e, para que a transmissão ocorra, é necessário o contato direto entre hospedeiros (WHO, 2007). Por essa característica a transmissão do pneumococo ocorre com maior frequência entre indivíduos confinados, em ambientes lotados (familiares no domicílio, crianças na escola, recrutas, prisioneiros, asilados). A infecção respiratória viral, recente ou atual, constitui fator de risco para aquisição da bactéria e adoecimento (FEDSON; MUSER; ESKOLA, 1999; JACKSON; NEUZIL, 2008; TUOMANEN; AUSTRIAN; MASURE, 1995; TSOLIA *et al.*, 2004).

Em países em desenvolvimento cifras de colonização acima de 50% são encontradas em crianças antes de completarem seis meses de idade, ao passo que, em países desenvolvidos, as taxas são, em geral, inferiores e a colonização tende a ocorrer mais tarde (OKEKE *et al.*, 2005a; OPAS, 2009b). No Brasil, há registros de taxas de portadores que variam de 21,1% em São Paulo (LUCAREVSCHI *et al.*, 2003) a 49% em Fortaleza (REY *et al.*, 2001).

A doença pneumocócica é causada tanto pela propagação contígua a partir da mucosa nasofaríngea aos seios da face ou orelha média ou ao trato respiratório inferior por aspiração, quanto pela invasão da corrente sanguínea ou linfática, com ou sem acometimento de focos secundários (GILLESPIE, 1989; TUOMANEN; AUSTRIAN; MASURE, 1995; WATSON; MUSER; VERHOE; 1995). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença pneumocócica são a idade (crianças até dois anos e adultos acima de 65 anos) e a

existência de doenças crônicas de base (FEDSON; MUSER; ESKOLA, 1999; GILLESPIE, 1989; JACKSON; NEUZIL, 2008; OPAS, 2009b; WATSON, MUSER, VERHOE, 1995). As principais doenças predisponentes para a infecção pneumocócica estão relacionadas com alterações imunológicas, tais como a esplenectomia funcional ou anatômica, a hipo ou agamaglobulinemia, a infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), as deficiências do complemento, as neoplasias malignas, a síndrome nefrótica e a cirrose hepática; doenças metabólicas tais como o diabetes melito, e doenças crônicas debilitantes tais como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, doenças cardíaco-circulatórias crônicas e doenças neurológicas degenerativas (FEDSON; MUSER; ESKOLA, 1999; JACKSON; NEUZIL, 2008; OPAS, 2009b). A susceptibilidade genética à doença pneumocócica é exemplificada pelas elevadas taxas de ocorrência de formas invasivas nas populações indígenas da Austrália e Nova Zelândia e entre negros, índios americanos e nativos do Alaska, em relação à população geral (OPAS, 2009b; WHO, 2008). Para crianças, o desmame precoce, antes dos seis meses de idade constitui risco adicional de adoecimento (O'DEMPSEY *et al.*, 1996; OPAS, 2009b).

A meningite é uma das manifestações menos comuns de doença pneumocócica e é a que apresenta as mais elevadas taxas de morbidade [sequelas neurológicas tardias em cerca de 40% (SAHA *et al.*, 2009) até 58% (GOETGHEBUER *et al.*, 2000)] e de letalidade [até 50% (GOETGHEBUER *et al.*, 2000)] em países em desenvolvimento. Nos EUA, antes do advento da vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* b (Hib), cerca de 95% das meningites em crianças abaixo de dois anos era causada pelas bactérias Hib, meningococo e pneumococo (WHITNEY *et al.*, 2003). Atualmente, após a inclusão de vacinas conjugadas contra o Hib e o pneumococo em esquemas universais houve uma diminuição expressiva da taxa de ocorrência de doenças invasivas por esses agentes (CDC, 2008) e o pneumococo passou a ser a causa mais comum de meningite bacteriana nos EUA (HSU *et al.*, 2009). Em estudo de vigilância laboratorial e populacional ativa nos EUA, ao comparar o período de 1998-9 (pré-vacinal) com o de 2004-5 (pós-vacinal), houve uma diminuição na incidência de meningite pneumocócica de 54% (entre pacientes com idade igual ou superior a 65 anos) a 64% (nas crianças menores de dois anos) (HSU *et al.*, 2009). No Brasil, o pneumococo é o segundo agente causador de meningite bacteriana e, no período de 2001 a 2006 apresentou um coeficiente médio de letalidade de 30%, bem superior ao do meningococo (17,6%) e do Hib (19,8%) (BRASIL, 2010).

A meningite é uma inflamação das membranas que recobrem o cérebro e a medula espinal, sítios anatômicos circundados pelo espaço subaracnoídeo, por onde circula o líquido

cefalorraquidiano (liquor, LCR). Caracteriza-se clinicamente por um quadro febril associado às manifestações meníngeas (AAP, 2009; OPAS, 2009b). Em crianças menores de um ano, as manifestações podem ser inespecíficas, com recusa alimentar, vômitos, irritabilidade, letargia, convulsões e abaulamento de fontanela, em associações diversas. Nas crianças maiores e adultos, além das manifestações inespecíficas, tais como febre, cefaléia e fotofobia, há com maior frequência os sinais de irritação meníngea (OPAS, 2009b). Como não há especificidade clínica, o diagnóstico etiológico somente pode ser estabelecido por meio de exames de laboratório. O diagnóstico definitivo de meningite requer o exame do LCR, e o da etiologia bacteriana, a cultura do LCR ou do sangue (OPAS, 2009b; TUNKEL *et al.*, 2004).

A evolução clínica da infecção pneumocócica é influenciada por diversos fatores, entre eles a adequação do tratamento instituído. 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 então, devidamente ajustada. A penicilina é a droga de escolha para muitas doenças pneumocócicas (AAP, 2009; JACKSON; NEUZIL, 2008); entretanto, com a descrição crescente de cepas resistentes à penicilina, a partir da década de 80, esquemas alternativos têm sido propostos (APPELBAUM, 2002; HEFFELFINGER *et al.*, 2000; OKEKE *et al.*, 2005a; WHO 2001).

O pneumococo tem adquirido resistência a diferentes classes de antibióticos, incluindo penicilina, macrolídeos, fluoroquinolonas e sulfametoxazol-trimetoprim (SXT) (APPELBAUM, 2002; OKEKE *et al.*, 2005a; WHO, 2001). A propagação mundial da resistência antimicrobiana do pneumococo está relacionada com a propagação de alguns poucos sorotipos altamente resistentes, tais como o 6B, 14, 19F e 23F (APPELBAUM, 2002; WHO, 2001).

Nos EUA, na era pré-vacinal, a prevalência de cepas invasivas de pneumococos com resistência plena à penicilina oscilava entre 25% a 50% e com resistência intermediária, entre 11% a 28%. (APPELBAUM, 2002). Na América Latina a resistência à penicilina de cepas invasivas obtidas num sistema de vigilância laboratorial de base hospitalar, durante o período de 2000 a 2005 (Projeto SIREVA II), é relatada em valores de 15,7% de resistência plena e 22,1% de resistência intermediária (AGUDELO *et al.*, 2009) e, no Brasil, em valores 13,7% e 19,4%, respectivamente (OPAS, 2007); para o SXT, os macrolídeos e o cloranfenicol as taxas de resistência são de 56,4%, 15,4% e 4,6% na América Latina e 71,9%, 6,1% e 0,6% no Brasil, respectivamente.

Os antibióticos β -lactâmicos inibem a síntese da parede celular por meio da junção com as proteínas ligadoras de penicilina (PLPs) que são responsáveis pela manutenção da parede celular da bactéria (APPELBAUM, 2002; WHO, 2001). A resistência do pneumococo à penicilina decorre da produção de PLPs alteradas por parte da bactéria. As PLPs denominadas *majors* são a 1a, 1b, 2a, 2b, 2x e 3, cada uma delas codificada por um determinante genético distinto (TOMASZ, 1997). Alterações são mais comuns no grupo PLP1 e PLP2, principalmente em PLP 2b, resultando numa diminuição da afinidade pelos β -lactâmicos e, assim, diminuindo a sensibilidade ao antibiótico (APPELBAUM, 2002; TOMASZ, 1997). Como o processo de diminuição da sensibilidade envolve alterações cumulativas nas PLPs, há diferentes graus de resistência entre os pneumococos, expressa *in vitro*, pela elevação do CIM; e como nem todos os β -lactâmicos apresentam a mesma afinidade pelas PLPs, as alterações nas diferentes enzimas acarretam diferentes padrões de sensibilidade a esses antibióticos (TOMASZ, 1997). O desenvolvimento de alta resistência aos β -lactâmicos, aparentemente, depende de alterações específicas nas PLPs 2x, 2b e 1a (SORIANO *et al.*, 2008).

A síntese de toda PLP no pneumococo é mediada cromossomicamente (TOMASZ, 1997). As alterações nas PLPs resultam, provavelmente, de mutações sucessivas no código genético ou de substituição de segmentos do cromossomo, por fragmentos provenientes de outras espécies de estreptococos, ocorrendo em três etapas: aquisição do traço genético de resistência, transferência dos genes entre diferentes cepas (transferência horizontal) e expansão clonal de determinadas cepas resistentes (transferência vertical dos genes) (MAIDEN, 1998; TOMASZ, 1997). Acredita-se que as alterações cromossômicas, uma vez estabelecidas, sejam estáveis e possam ser mantidas mesmo após a retirada da pressão seletiva do β lactâmico (MAIDEN, 1998; TOMASZ, 1997). Contudo, existe documentação da reversão do processo, por meio da restrição do consumo de β lactâmicos na comunidade (WHO, 2001).

As cepas de pneumococo resistente às cefalosporinas são simultaneamente resistentes à penicilina, pois as alterações características da resistência às cefalosporinas determinam diminuição da sensibilidade à penicilina (APPELBAUM, 2002; BRADLEY; SCHELD, 1997; MAIDEN, 1998; TOMASZ, 1997; WHO, 2001). A resistência do pneumococo às cefalosporinas manifesta-se de modo gradativo, em decorrência de alterações cromossômicas sucessivas, à semelhança do que ocorre com a penicilina (MAIDEN, 1998; TOMASZ, 1997). Como os genes que codificam a resistência às cefalosporinas estão situados em *locus*

cromossômicos próximos, há uma chance maior de serem transportados conjuntamente (no processo de transformação genética), o que pode resultar em uma disseminação epidemiologicamente mais rápida das cepas cefalosporino-resistentes em relação às penicilino-resistentes (MAIDEN, 1998; TOMASZ, 1997). Entretanto, já foram descritas cepas mais intensamente resistentes à ceftriaxona do que à penicilina, nas quais são detectadas discretas alterações na PLP (KLUGMAN, 1996). Os pneumococos com resistência às cefalosporinas apresentam alterações nas PLPs 1a e 2x (APPELBAUM, 2002; KLUGMAN, 1996).

Cepas isoladas de pneumococos resistentes a penicilina são mais comumente resistentes a outras classes de antibióticos, principalmente, ao SXT (APPELBAUM, 2002; KAPLAN, 2004). Quanto maior a CIM da penicilina G, maior será a probabilidade de a cepa ser resistente aos macrolídeos (APPELBAUM, 2002).

A resistência aos macrolídeos pode ocorrer por um de dois diferentes mecanismos. O mecanismo de bomba de efluxo, conhecido como fenótipo M, que remove efetivamente os antibióticos macrolídeos das células por meio de um bombeamento ATP-dependente. Essa forma de resistência é codificada pelo gene *mefMA* e é associado com as CIMs de eritromicina em torno de 1-32 µg/mL. As cepas isoladas com fenótipo M geralmente são sensíveis a clindamicina. (APPELBAUM, 2002; KAPLAN, 2004). O segundo mecanismo, menos comum, denominado MLS_B (macrolídeo-lincosamina-estreptogramina B) é codificado pelo gene *ermM* que expressa uma enzima ribossômica que bloqueia a ligação dos macrolídeos, clindamicina e estreptogramina ao ribossomo 23S da bactéria. Essas cepas manifestam resistência de alto nível à eritromicina (CIM acima de 64 µg/mL) e resistência simultânea à clindamicina e à estreptogramina B (APPELBAUM, 2002; KAPLAN, 2004). Recentemente, diferentes mecanismos de resistência aos macrolídeos têm sido descritos (APPELBAUM, 2002).

A resistência ao SXT é atribuída à alteração da afinidade da enzima ligadora da droga codificada por mutação genética (APPELBAUM, 2002).

As quinolonas atuam nas bactérias sensíveis ligando as enzimas gyrase e topoisomerase IV, inibindo, assim, a replicação do DNA e causando a morte bacteriana. A DNA gyrase é necessária para a replicação do DNA e a topoisomerase IV é essencial para a separação de DNA cromossômico replicado, o que lhe permite ser embalado dentro da célula. Para o pneumococo a topoisomerase IV consiste no principal alvo das quinolonas (APPELBAUM, 2002) e a resistência às fluoroquinolonas está relacionada com a ocorrência de mutações nos genes determinantes da topoisomerase IV (*parC*) e DNA girase A (*gyrA*). As cepas com alta

resistência a toda classe das fluoroquinolonas apresentam, em geral, as duas mutações simultaneamente (KAPLAN, 2004). Um mecanismo de efluxo ativo também pode estar envolvido na resistência às quinolonas, geralmente resultando em menor nível de resistência. A levofloxacin, gatifloxacin e moxifloxacin apresentam os melhores desempenhos *in vitro*, com menores CIMs, para o pneumococo (APPELBAUM, 2002).

A resistência do pneumococo à tetraciclina decorre da ação no gene *tetM*, transmitido, em geral, no transposon TN1545, que contém os genes para resistência à tetraciclina e ao cloranfenicol. O gene *tetM* codifica uma proteína que protege contra a inibição da síntese protéica ribossômica induzida pelo antibiótico (APPELBAUM, 2002).

Os pneumococos resistentes a três ou mais classes distintas de antibióticos são considerados multirresistentes. Descritos inicialmente na África do Sul, hoje são relatados em todo o mundo (APPELBAUM, 2002). Na América Latina é relatada taxa de 9,5%, com valores extremos de 0,7% em Cuba a 48,5% no México; no Brasil a taxa é de 1,3% e o padrão mais frequente consiste da resistência simultânea de penicilina, SXT e eritromicina (AGUDELO *et al.*, 2009).

Cepas de pneumococo resistente à penicilina, colonizando ou infectando hospedeiros, são isoladas com mais frequência de crianças jovens do que de crianças maiores e adultos. Sorotipos que comumente são isolados de crianças colonizadas ou doentes são também, os que mais comumente expressam resistência à penicilina: 6A/B, 14, 19F e 23F (BRANDILEONE *et al.*, 2006; DIFABIO *et al.*, 2001; HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005; KALIN, 1998; KAPLAN, 2004).

Para a implantação de medidas e políticas públicas de combate à resistência do pneumococo aos antimicrobianos é fundamental conhecer os fatores de risco para o aparecimento e manutenção do fenômeno. De acordo com Okeke e colaboradores (2005b) os fatores de risco para resistência, em especial nos países em desenvolvimento são:

- a) abuso de antimicrobianos em humanos; animais e em plantas;
- b) uso de antimicrobianos de má qualidade;
- c) controle inadequado de infecção em instituições de saúde;
- d) higiene, saneamento e saúde pública precários;
- e) falta de fiscalização no uso de antimicrobianos;
- e) má adesão do paciente à terapia antimicrobiana.

Para o combate da doença pneumocócica, além da utilização de estratégias para o controle de fatores de risco para colonização e adoecimento, o estabelecimento do diagnóstico precoce e o início de tratamento eficaz de doentes, há a imunoprofilaxia. A prevenção de

doença invasiva baseia-se, fundamentalmente, na imunização ativa (AAP, 2009; JACKSON; BLACK *et al.*, 2008; NEUZIL, 2008). De acordo com o antígeno polissacarídico capsular, são descritos até o momento 91 diferentes sorotipos (HENRICHSEN, 1979; PARK *et al.*, 2007) contidos em 46 sorogrupos de pneumococos (HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005). Como os anticorpos contra os antígenos polissacarídeos capsulares induzidos pela vacinação conferem proteção sorotipo-específica contra infecções pneumocócicas, o objetivo consiste na inclusão do maior número possível dos sorotipos dentre aqueles associados mais frequentemente com doenças pneumocócicas mais graves (MULHOLAND, 1999; WHO, 2007).

Os primeiros ensaios clínicos com uma vacina pneumocócica polissacarídica foram realizados na década de 1940. Finalmente, foi licenciada nos anos setenta uma vacina polissacarídica 14-valente e, na década seguinte, uma 23-valente. A vacina pneumocócica 23-valente, licenciada nos EUA em 1983 (Pneumovax 23®, MS&D) contém 25 µg de cada polissacarídeo capsular dos sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, e 33F (AAP, 2009; FEDSON; JACKSON; NEUZIL, 2008; MUSER; ESKOLA, 1999; WHO, 2007). Induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos, mas não é eficaz em crianças menores de dois anos de idade, pois a resposta a antígenos polissacarídicos é T-independente, de curta duração e não induz memória imunológica (JANEWAY *et al.*, 1999; JACKSON; NEUZIL, 2008). É indicada essencialmente para uso em crianças mais velhas e em adultos que estejam em alto risco para doença pneumocócica. Não é licenciado para uso em crianças com idade inferior a dois anos (WHO, 2007). As indicações da vacina, além da presença de fatores de risco para adoecimento e morte pelo pneumococo, incluem pessoas com 65 anos ou mais, cujo estado vacinal é desconhecido, ou que tenham sido vacinadas com menos de 65 anos de idade, ou quando já se tenham passado, no mínimo cinco anos da primovacinação (AAP, 2009; BRASIL, 2006; FEDSON; MUSER; ESKOLA, 1999; JACKSON; NEUZIL, 2008). O potencial de cobertura dos sorotipos mais frequentemente isolados, no Brasil, é de 86,2% (BRASIL, 2006).

A primeira vacina pneumocócica preparada com antígenos polissacarídicos conjugados à proteína foi licenciada nos EUA, no ano 2000 (Pnc-7. Prevenar®, Wyeth). Cada dose de 0,5 mL da Pnc-7 contém 2 µg dos polissacarídeos capsulares dos sorotipos 4, 9V, 14, 19F e 23F, 2 µg do oligossacarídeo do sorotipo 18C e 4 µg de polissacarídeo sorotipo 6B. Cada um desses sorotipos é conjugado separadamente com uma proteína diftérica (CRM197) produzida por uma cepa mutante do *Corynebacterium diphtheriae* e adsorvidos em fosfato de alumínio

para aumentar a resposta imunitária (BLACK *et al.*, 2008; ESKOLA; ANTTILA, 1999; WHO, 2007). A imunogenicidade do conjugado depende, entre outros aspectos, da natureza química e antigênica da proteína carreadora (BLACK *et al.*, 2008). É altamente imunogênica em todos os grupos etários, mas está atualmente licenciada para utilização apenas em crianças com idade inferior a cinco anos (AAP, 2009; BLACK *et al.*, 2008; WHO, 2007). A principal indicação da vacina consiste na idade até dois anos (esquema de vacinação universal) e na presença de fatores de risco para adoecimento e morte pelo pneumococo (WHO, 2007). A Pnc-7 induz a resposta imune pela célula-T dependente caracterizada pelo estabelecimento de memória imunológica. Também estimula a imunidade da mucosa, resultando em redução do estado de portador em nasofaringe e, provavelmente, em redução da transmissão do pneumococo na comunidade (BLACK *et al.*, 2008; WHO, 2007; WHO, 2008).

A cobertura vacinal varia em diferentes populações, sendo de 65%-80% dos sorotipos associados à doença pneumocócica invasiva entre crianças em países industrializados ocidentais e, de valores mais baixos em muitos países em desenvolvimento (WHO, 2007; WHO, 2008). No Brasil, o potencial de cobertura tem sido relatado de 58,6% entre as crianças de sete meses a cinco anos com diagnóstico de meningite, a 70% entre as crianças de sete meses a dois anos com pneumonia (BRANDILEONE *et al.*, 2003). Atualmente é licenciada em mais de 90 países para emprego em crianças a partir de dois meses de idade, indicada para prevenção de doença pneumocócica invasiva (DPI) e otite média aguda (OMA) (WHO, 2008). Apresenta eficácia comprovada na prevenção de DPI e OMA, causadas por sorotipos representados na vacina, de 97,4% e 57%, respectivamente (BLACK *et al.*, 2008). Licenciada no Brasil em 2003 é disponível na rede privada e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006).

Na maioria, mas não em todos os países, são administradas três doses da vacina no primeiro ano de vida. Uma dose de reforço administrada após doze meses de idade pode melhorar a resposta imune e pode afetar especialmente a colonização nasofaríngea de pneumococos. Alguns países industrializados adotaram um calendário baseado na aplicação de duas doses infância (por exemplo, dois meses e quatro meses) e uma terceira dose de doze a treze meses. (WHO, 2007). A OMS considera como prioridade a inclusão desta vacina nos programas nacionais de imunização, principalmente em países onde mortalidade entre crianças menores de cinco anos é maior que 50 para cada 1000 nascidos vivos ou onde mais de 50 000 crianças morrem anualmente. Os países com alta prevalência de infecção pelo HIV ou com prevalência de outras condições que aumentam o risco de doença pneumocócica, como doença falciforme, também devem priorizar a introdução da Pnc-7 no programa de

imunização (WHO, 2007). A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2009) e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBI, 2008) recomendam a vacinação em todas as crianças até cinco anos de idade.

A introdução da vacina Pnc7 reduziu as taxas de incidência de infecções pneumocócicas (APPELBAUM, 2002; WHO, 2008). Os resultados da vigilância, analisados após dois anos da introdução da vacina em escala nacional nos EUA, evidenciaram queda de 75% na taxa de ocorrência da doença pneumocócica invasiva, em crianças com idade até cinco anos. O declínio na incidência entre as pessoas com idade acima de cinco anos, não vacinadas, decorre provavelmente da diminuição da transmissão da bactéria a partir das crianças mais jovens, um fenômeno conhecido como "imunidade indireta" ou "imunidade de rebanho". Em vários países, houve redução da infecção por cepas resistentes aos antimicrobianos (BRICKS; BEREZIN, 2006; WHO, 2007). Estudos de vigilância têm detectado um aumento na incidência de doença pneumocócica causada pelos sorotipos não incluídos nas vacinas após utilização generalizada das vacinas; entretanto, ainda é assunto controverso se de fato ocorre o fenômeno de substituição dos sorotipos, em populações amplamente vacinadas (BRICKS; BEREZIN, 2006).

Duas outras vacinas conjugadas foram recentemente licenciadas em diversos países, a 13-valente produzida com o mesmo carreador protéico segundo o mesmo processo de conjugação, que em relação à 7-valente, acrescenta o antígeno polissacarídico capsular dos sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A (BLACK *et al.*, 2008; CDC, 2008) e a 10-valente que utiliza diferentes carreadores protéicos e que, em relação à 7-valente, acrescenta os sorotipos 1, 5 e 7F (DAGAN; FRASH, 2009).

A vacina 10-valente (Synflorix®. GlaxoSmithKline Biologics AS) é constituída de três diferentes carreadores: proteína D (que liga individualmente o polissacarídeo capsular dos sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F), o toxóide tetânico (que liga o sorotipo 18C) e o toxóide diftérico (liga o sorotipo 19F) (BLACK *et al.*, 2008; DAGAN; FRASH, 2009; WHO, 2008). Devido a inclusão da proteína D, uma proteína de superfície originalmente produzida pelo *Haemophilus influenzae* não tipável, há expectativa de proteção contra a infecção por esta bactéria (DAGA; FRASH, 2009). Autorizada pela European Medicines Agency (EMA), é licenciada em mais de 40 países, entre eles o Brasil (licença em junho de 2009 pela Agência de Vigilância Sanitária – ANVISA) do Ministério da Saúde (MS) e incluída, no Calendário do Programa Nacional de Imunização (PNI) para vacinação universal em crianças até dois anos de idade, a partir de 2010.

A vacina 13-valente (Prevenar13®. Pfizer/Wyeth Pharmaceuticals, Inc) contém a proteína carreadora CRM₁₉₇ e apresenta imunogenicidade semelhante à 7-valente (JACKSON; NEUZIL, 2008). Licenciada no Chile, México e Ilhas Maurício, a Prevenar13® recentemente recebeu a autorização da EMEA.

As doenças ou condições que constituem indicação para a vacinação pneumocócica são: diabetes melito, anemia falciforme, asplenia anatômica ou funcional, síndrome nefrótica ou insuficiência renal crônica, fistula liquórica, fibrose cística, doenças cardiovasculares, pulmonares e hepáticas, alcoolismo, doenças neurológicas crônicas incapacitantes, implante de cóclea, trissomias, hematopatias crônicas, doenças de depósito, prematuros menores de um ano submetidos à ventilação mecânica, imunodeficiências congênitas, câncer, transplante de órgãos ou medula óssea, tratamento citorrredutor, infecção pelo HIV (AAP, 2009; BRASIL, 2006). Nos casos de esplenectomia eletiva, a vacina deve ser administrada, pelo menos, duas semanas antes da cirurgia e esse intervalo é também recomendado entre a vacinação e o início de um tratamento com drogas imunossupressoras. Pacientes sob quimioterapia ou radioterapia devem receber a vacina quinze dias antes do início do tratamento ou devem aguardar o prazo mínimo de três meses após a interrupção do tratamento imunossupressor, para receber a vacina (BRASIL, 2006).

No Brasil, o Ministério da Saúde, no ano de 1993, iniciou a implantação dos CRIES destinados ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos especiais. Entre outros produtos, as vacinas pneumocócicas são disponibilizadas gratuitamente aos pacientes que se enquadram nos critérios estabelecidos (BRASIL, 2006).

Como medida de combate à doença pneumocócica, é importante também estabelecer estratégias de controle do aumento e disseminação da resistência aos antimicrobianos. Com este objetivo Okeke e colaboradores (2005b) propõem, entre outras medidas:

- a) para a população: educação para promover a utilização adequada de antimicrobianos e desencorajamento da automedicação, educação sobre higiene e transmissão da doença, estímulo ao aleitamento materno exclusivo em lactentes jovens;
- b) para os profissionais de saúde: regulamentação profissional para o uso de antimicrobianos, decisão médica com apoio de ferramentas clínicas (protocolos e orientações), educação continuada dos profissionais médicos sobre a resistência e acesso a informações recentes sobre a droga;
- c) para instituições de saúde (ensino e assistência): introdução dos módulos de Farmácia Clínica integrada com o corpo clínico assistencial, em unidades hospitalares;

instituição de comissões de controle de infecção que supervisionem o uso dos antimicrobianos e realize vigilância para o consumo de antimicrobianos;

- d) para instituições governamentais: adoção de estratégias e regulamentação nacionais do uso de medicamentos, da padronização do tratamento de doenças infecciosas, do registro de todas as drogas e estabelecimentos e a dispensação de antimicrobianos por prescrição e só por estabelecimentos licenciados;
- e) para a indústria farmacêutica: mais incentivos à investigação e desenvolvimento de antimicrobianos, produção dos antimicrobianos de acordo com boas práticas de normas de fabricação com acompanhamento, supervisão e garantia de qualidade de agentes antimicrobianos; produção de vacinas eficazes e eficientes.

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

2. OBJETIVOS

Avaliar o perfil dos sorotipos e a resistência à penicilina e à ceftriaxona, das cepas de pneumococo obtidas a partir de espécimes clínicos de indivíduos admitidos com diagnóstico de meningite no HC-UFU.

3. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Casuística

Este é um estudo de vigilância laboratorial, de série de casos, 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 meningite. O caso índice consiste de cepa de pneumococo, isolada no Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU, a partir de espécimes clínicos de paciente internado com doença invasiva. Foram colhidos dados da ficha individual do paciente como: dados de identificação (nome, data de nascimento, idade, sexo, endereço, data de admissão e alta, duração de internação) e clínicos, como história, diagnóstico nosológico, tratamento antimicrobiano, evolução para sobrevida ou morte e fonte de recuperação da bactéria (ANEXO B). As fichas são preenchidas em tempo real, sempre que há identificação laboratorial de uma cepa de pneumococo. O diagnóstico clínico, a indicação e realização da coleta dos espécimes clínicos e o tratamento estiveram a cargo exclusivamente dos médicos responsáveis pelos pacientes, não tendo nenhuma interferência da pesquisa. O trabalho obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP-UFU, protocolo 210/08. ANEXO A). Foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICES A e B) para os participantes da pesquisa em 2009; para os anos anteriores, foi concedida a dispensa pelo CEP-UFU.

O HC-UFU é um hospital público universitário, órgão suplementar vinculado à Reitoria da Universidade Federal de Uberlândia, totalmente conveniado com o Sistema Único de Saúde. A partir de 2000-2003, com o Plano Diretor de Regionalização (PDR) do Estado de Minas Gerais, Uberlândia é tipificada como município sede do Pólo Macrorregional – região Triângulo Norte, com área de abrangência de 27 municípios cuja população adscrita é de 1.349.567 habitantes (Secretaria Estadual de Saúde, MG, Plano Diretor de Regionalização). Possui capacidade instalada de 510 leitos ativos e por constituir um centro de referência regional, a maioria desses leitos é ocupada por pacientes que apresentam formas mais graves de doenças.

3.2 Materiais e Métodos

O caso índice consiste de cepa de pneumococo, isolada no Laboratório de Análises Clínicas a partir de espécimes clínicos (sangue, liquor, líquido pleural, líquido peritoneal, secreção de abscesso) de paciente internado. Os espécimes obtidos assepticamente foram devidamente processados e semeados em frascos para hemocultura (amostras de sangue) ou em placas de ágar-chocolate e ágar-sangue (demais tipos de amostra) o mais rapidamente possível após a coleta e imediatamente, à chegada no laboratório. Somente um isolado de pneumococo por paciente por internação 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, São Paulo, SP, para confirmação da espécie, sorotipagem e determinação da sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos (BRANDILEONE *et al.*, 1997). As cepas de pneumococo foram liofilizadas em leite desnatado a 20% e devidamente catalogadas. Foi considerado caso de meningite todo isolamento de pneumococo no liquor ou quadro clínico-laboratorial de meningite com isolamento do agente no sangue.

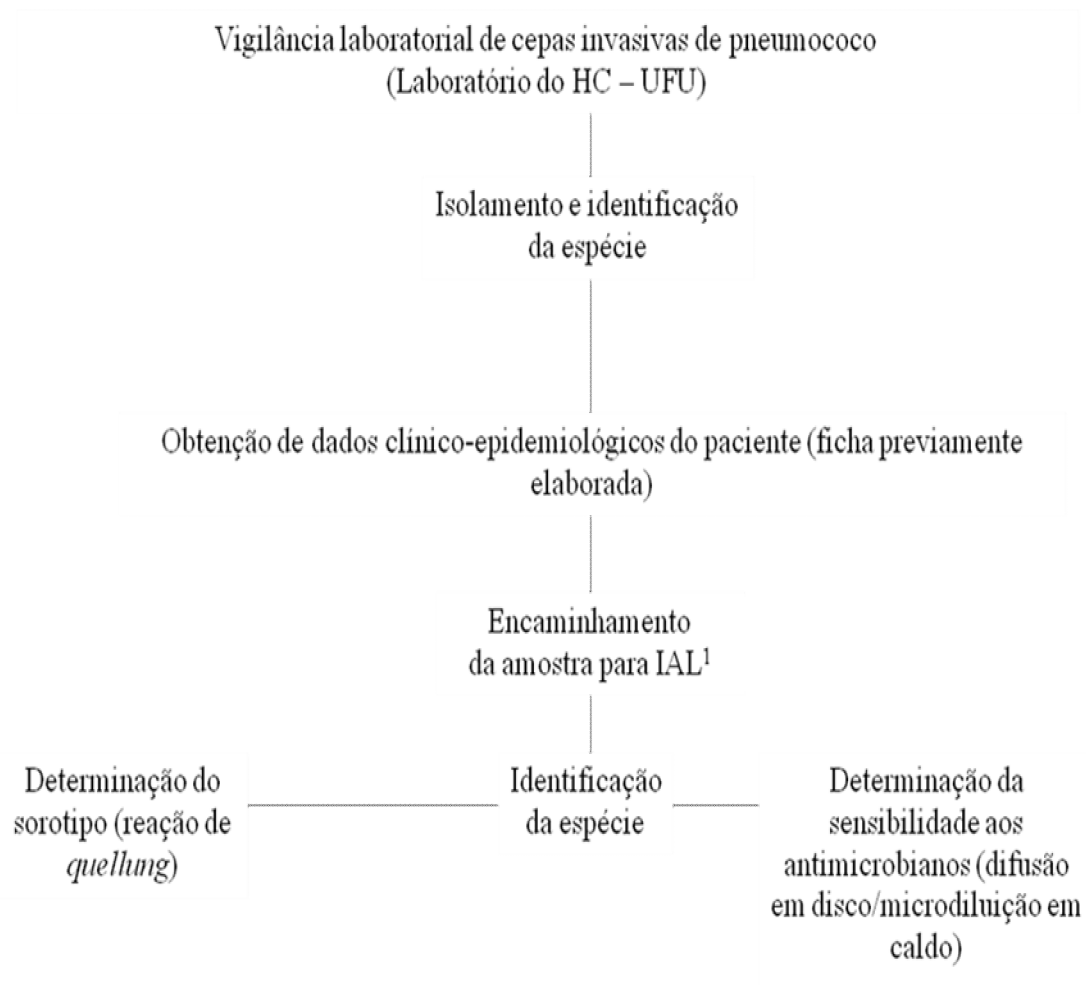
A sensibilidade antimicrobiana foi avaliada pela técnica de difusão em disco para a oxacilina (1µg), tetraciclina, ofloxacina, cloranfenicol, eritromicina, sulfametoxazol-trimetoprim (SXT), vancomicina e clindamicina em placas de ágar Mueller-Hinton suplementada com sangue de carneiro a 5%, segundo técnica padronizada (CLSI, 2005; NCCLS, 1997). Cepas resistentes à oxacilina (halo de inibição ≤ 19 mm) foram submetidas à determinação da concentração inibitória mínima (CIM) para a penicilina pela técnica de microdiluição em caldo e consideradas, de acordo com os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*, 2008 (CLSI, 2008) sensíveis [S] diante de CIM $\leq 0,06\mu\text{g/mL}$ e com resistência [R] diante de CIM $\geq 0,12\mu\text{g/mL}$, para cepas oriundas de paciente *com* meningite. Cepas resistentes à oxacilina foram submetidas à determinação da CIM de ceftriaxona e consideradas S com CIM $\leq 0,5\mu\text{g/mL}$, RI com CIM = $1\mu\text{g/mL}$ e RP com CIM $\geq 2\mu\text{g/mL}$ para cepas provenientes de pacientes *com* meningite (NCCLS, 2002). 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 *CLSI*, 2007 (CLSI, 2007). Os pontos de corte definidos para a penicilina (CLSI, 2008) e para a ceftriaxona (NCCLS, 2002) foram aplicados nos resultados (CIM) obtidos ao longo do período de estudo, mantidos em banco de dados.

A sorotipagem foi realizada pela reação de *Neufeld Quellung* segundo técnica descrita anteriormente (BRANDILEONE *et al.*, 2003), utilizando antissoros policlonais (HENRICHSEN, 1979; SORENSEN, 1993).

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 SIREVA (Sistema Regional de Vacinas) 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) e passou a ser designado SIREVA II (OPAS, 2007; OPAS, 2008a; OPAS, 2008b; OPAS, 2009a). 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 (BRANDILEONE, 2007).

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) para o Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo, SP. Essa parceria tem resultado em publicações nacionais (MANTESE *et al.*, 2003; MANTESE *et al.*, 2009; WOLKERS *et al.*, 2009) e colaboração em publicações internacionais (AGUDELO *et al.*, 2009; DIFABIO *et al.*, 2001; OPAS, 2007; OPAS, 2008a; OPAS, 2008b; OPAS, 2009a; VALENZUELA *et al.*, 2009; WHO, 2008).

Foram obtidos dados de abril de 1999 a abril de 2009 e os resultados submetidos à análise estatística. Para a comparação de proporções do padrão de sensibilidade antimicrobiana nos diferentes períodos de tempo e nas diferentes faixas de idade, foi empregada a prova do qui-quadrado (χ^2) via simulação de Monte Carlo com 10.000 reamostragem, por meio do programa 'SPSS' (*Statistical Package for Social Analysis*) 8.0 for 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% ($p < 0,05$).



Fluxograma 1. Fluxograma da casuística, material e métodos.

¹Instituto Adolfo Lutz.

4. RESULTADOS

No período de dez anos, de abril de 1999 a abril de 2009, foram encaminhadas 338 amostras para o IAL, das quais 72 foram obtidas de pacientes com meningite. Quarenta e seis (63,9%) eram provenientes de pacientes do sexo masculino e a idade variou de um mês a 82,2 anos, com média de $18,4 \pm 22,9$ anos, mediana de 5,2 anos, percentil 25 de 5,2 meses e percentil 75 de 36 anos. O número de isolamentos por faixa de idade foi de 33 em crianças até 24 meses, duas de 25 a 60 meses, nove de 61 meses a 12 anos, 23 em pacientes acima de 12 até 60 anos e cinco em maiores de 60 anos. O número de amostras estudadas, obtidas nos anos de 1999 a 2009 foi de 6, 11, 8, 7, 7, 8, 5, 9, 6, 3 e 2, respectivamente. As fontes de recuperação foram o liquor em 66 amostras (91,7%) e sangue em seis (8,3%). A letalidade global de 25% (18/72) foi menor do que a das crianças com idade igual ou superior a dois anos (36,4%) e dos adultos com mais de 60 anos (80%).

Um total de 24 diferentes sorotipos foram identificados e os mais comuns estão expostos na tabela 1, segundo diferentes faixas de idade.

Foram detectadas 20 (27,8%) cepas oxacilina-resistentes. Segundo os critérios do *CLSI*, 2008, 17 (23,6%) confirmaram a resistência à penicilina, que esteve restrita aos sorotipos 14 (11 cepas), 19F, 23F (duas cepas cada), 6B e 19A (uma cepa cada). Houve um predomínio da resistência em crianças com idade até dois anos (tabela 2) e no período de 2005 a 2009 em relação ao de 1999 a 2004 (tabela 3). A resistência à ceftriaxona foi detectada em nove das 17 cepas penicilina-resistentes, conferindo a taxa de 12,5% (9/72) sendo 6,9% (5/72) com resistência intermediária e 5,6% (4/72) com plena. Também para ceftriaxona houve um predomínio da resistência em crianças com idade até dois anos (tabela 4) e no período de 2005 a 2009 em relação ao de 1999 a 2004 (tabela 5). A relação das amostras resistentes à penicilina e ceftriaxona, com as respectivas CIMs está exposta na tabela 6. Não foi observada resistência a cloranfenicol, ofloxacina, rifampicina ou vancomicina.

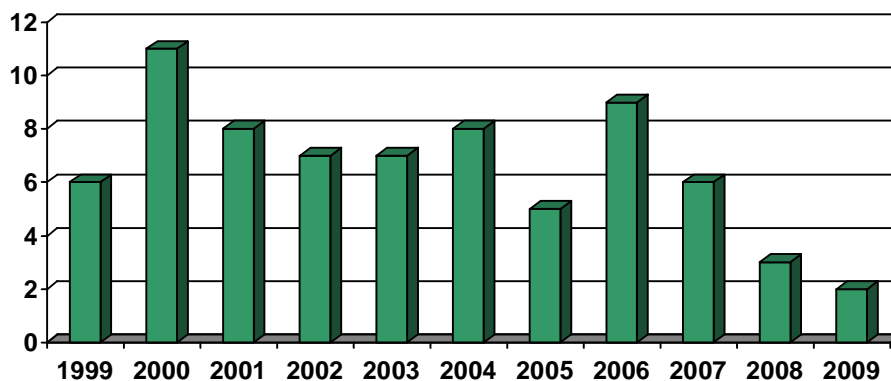


Gráfico 1. Distribuição de amostras de pneumococo obtidas de pacientes com meningite, segundo ano de internação, durante o período de 1999 a 2009. Meses de abril a dezembro em 1999 e de janeiro a abril em 2009.

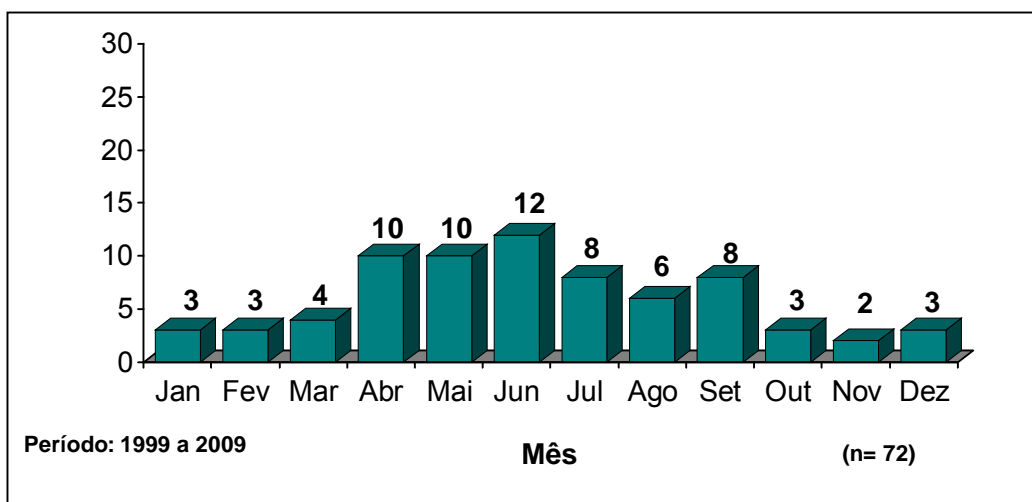


Gráfico 2. Distribuição de amostras de pneumococo obtidas de pacientes internados com meningite, no período de 1999 a 2009, segundo meses do ano.

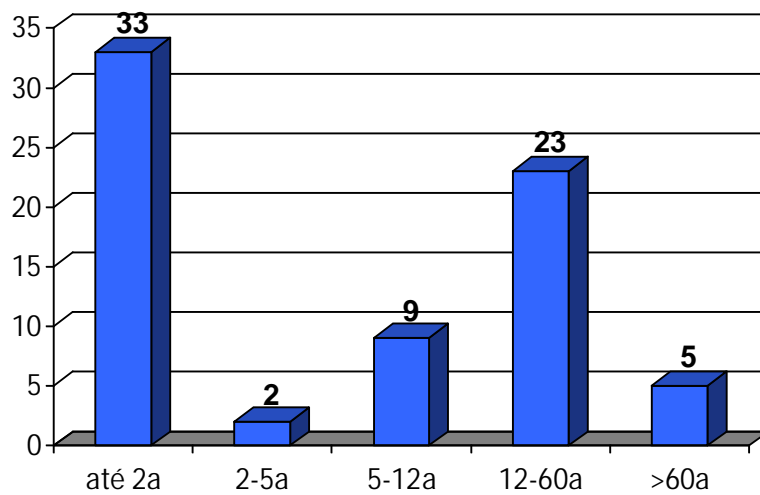


Gráfico 3. Distribuição de amostras de pneumococo segundo faixa etária dos pacientes internados com meningite, no período de 1999 a 2009.

Tabela 1. Distribuição dos sorotipos de pneumococo segundo faixa etária de pacientes internados com meningite, no período de 1999 a 2009.

Sorotipos	≤ 60m	%	> 60m	%	Total	%
14	16	45,8	3	8,1	19	26,3
19F	2	5,7	5	13,5	7	9,7
3	1	2,9	4	10,8	5	6,9
7F	2	5,7	3	8,1	5	6,9
6A	3	8,5	1	2,7	4	5,6
6B	3	8,5	1	2,7	4	5,6
10A	1	2,9	2	5,4	3	4,2
18C	3	8,5	0	0,0	3	4,2
23F	1	2,9	2	5,4	3	4,2
5	1	2,9	1	2,7	2	2,8
34	0	0	2	5,4	2	2,8
Outros ¹	2	5,7	13	35,2	15	20,8
Total	35	100,0	37	100,0	72	100,0

¹. Outros: ≤ 60 meses - sorotipos 1 e 18B (um de cada);
> 60 meses – sorotipos 4, 7C, 9N, 10F, 11A, 18A,
19A, 20, 23A, 28A, não tipável (um de cada),
sorogrupo H (duas cepas).

Tabela 2. Distribuição das cepas de pneumococo isoladas de pacientes com meningite, segundo sensibilidade à penicilina e faixa de idade.

Faixa de idade (meses)	Sensibilidade à penicilina		Total n
	Sensível*	Resistente**	
≤ 24	n 20	n 13	33
> 24	35	4	39
Total	55	17	72

Qui-quadrado=8.414; $p=0,004$

*Sensibilidade presumível pelo teste com disco de oxacilina.

**Segundo critério do CLSI, 2008.

Tabela 3. Distribuição das cepas de pneumococo isoladas de pacientes com meningite, segundo sensibilidade à penicilina e período de isolamento, de 1999 a 2004 e de 2005 a 2009.

Período de isolamento (ano)	Sensibilidade à penicilina		Total
	Sensível*	Resistente**	
	n	n	n
1999-2004	41	6	47
2005-2009	14	11	25
Total	55	17	72

Qui-quadrado=8.827; $p=0,003$

*Sensibilidade presumível pelo teste com disco de oxacilina.

**Segundo critério do *CLSI*, 2008.

Tabela 4. Distribuição das cepas de pneumococo isoladas de pacientes com meningite, segundo sensibilidade à ceftriaxona e faixa de idade.

Faixa de idade (meses)	Sensibilidade à ceftriaxona*		Total
	Sensível	Resistente	
	n	n	n
≤ 24	26	7	33
> 24	37	2	39
Total	63	9	72

Qui-quadrado=6.466; $p=0,039$

*Segundo critério do *NCCLS*, 2002.

Tabela 5. Distribuição das cepas de pneumococo isoladas de pacientes com meningite, segundo sensibilidade à ceftriaxona e período de isolamento, de 1999 a 2004 e de 2005 a 2009.

Período de isolamento (ano)	Sensibilidade à ceftriaxona*		Total
	Sensível	Resistente	
	n	n	n
1999-2004	46	1	47
2005-2009	17	8	25
Total	63	9	72

Qui-quadrado=13.707; $p=0,000$

*Segundo critério do *NCCLS*, 2002.

Tabela 6. Relação das cepas de pneumococo resistentes à penicilina e à ceftriaxona, obtidas de pacientes com meningite, por ano de captação, no período de 1999 a 2009.

Número da amostra	CIM ¹ Penicilina	Categoria Penicilina ²	CIM ¹ Ceftriaxona	Categoria Ceftriaxona ³	Ano de captação
1	0,5	R	0,12	S	1999
39	0,12	R	0,12	S	2000
127	4	R	1	I	2002
196	0,12	R	0,06	S	2003
220	1	R	0,07	S	2004
242	0,12	R	0,03	S	2004
246	4	R	2	R	2005
249	0,25	R	0,06	S	2005
262	2	R	1	I	2005
264	0,12	R	0,07	S	2005
276	2	R	1	I	2006
282	4	R	2	R	2006
288	4	R	2	R	2006
292	4	R	1	I	2007
300	0,5	R	0,25	S	2007
324	4	R	1	I	2008
336	2	R	2	R	2009

1. Concentração inibitória mínima (CIM) em µg/mL.
2. Categoria de sensibilidade *in vitro* à penicilina segundo critério CLSI, 2007: sensível (S) com CIM ≤ 0,06µg/mL e resistente (R) com CIM ≥ 0,12µg/mL .
3. Categoria de sensibilidade *in vitro* à ceftriaxona segundo critério CLSI, 2002: sensível (S) com CIM ≤ 0,5µg/mL, resistência intermediária (I) com CIM=1µg/mL e resistência plena (R) com CIM ≥ 2µg/mL.

5. DISCUSSÃO

A metodologia mais adequada para estimar taxas de doença pneumocócica em uma comunidade consiste na vigilância clínica populacional, fundamentada por identificação laboratorial do agente (HSU *et al.*, 2009; OPAS, 2009b; WHITNEY *et al.*, 2003). Para tal são indispensáveis dados atualizados de censo populacional e técnicas consistentes de isolamento e identificação acurada do pneumococo (HSU *et al.*, 2009; VALENZUELA *et al.*, 2009; WHITNEY *et al.*, 2003). O estudo aqui apresentado emprega a vigilância laboratorial de doenças invasivas com base hospitalar, o que constitui uma alternativa adotada no Projeto SIREVA para países latino-americanos (AGUDELO *et al.*, 2009; BRANDILEONE *et al.*, 1997; BRANDILEONE *et al.*, 2003; BRANDILEONE *et al.*, 2006; DIFABIO *et al.*, 2001; KERTSZ *et al.*, 1998; OPAS, 2007; OPAS, 2008a; OPAS, 2008b; OPAS, 2009a; VALENZUELA *et al.*, 2009). Portanto, dados epidemiológicos devem ser extrapolados com cautela, particularmente para aquelas doenças diagnosticadas e tratadas fora do ambiente hospitalar. Para os casos de meningite a discrepância parece ser menor, já que a doença requer manuseio hospitalar, em especial nas unidades de referência.

Apesar da pequena dimensão da população aqui estudada, é possível reconhecer as semelhanças com resultados de levantamentos de âmbito nacional (BEREZIN *et al.*, 2002; BRANDILEONE *et al.*, 2003; OPAS, 2007; OPAS, 2008a; OPAS, 2008b; OPAS, 2009a; REIS *et al.*, 2002; VIEIRA *et al.*, 2007) e latino-americano (DIFABIO *et al.*, 2001; VALENZUELA *et al.*, 2009; WHO, 2008). No aspecto geral, foi confirmado o perfil de sorotipos mais frequentes, encontrados em países em desenvolvimento: 14, 19F, 3, 7F, 6A/6B, 10A, 18C, 23F, 5 e 1, com destaque para a elevada prevalência dos sorotipos 1 e 5, comumente encontrados na América Latina (BLACK *et al.*, 2008; BRANDILEONE *et al.*, 2003; DIFABIO *et al.*, 2001; HAUSDORFF *et al.*, 2000; OPAS, 2008a; OPAS, 2008b; OPAS, 2009a; VALENZUELA *et al.*, 2009; WHO, 2008).

O Projeto SIREVA captou de diferentes regiões do Brasil, no período de três anos, em 2006 (OPAS, 2008a), em 2007 (OPAS, 2008b) e em 2008 (OPAS, 2009a) 2584 cepas invasivas de pneumococo, sendo 1797 provenientes de pacientes com meningite. Os sorotipos mais frequentemente encontrados em crianças até cinco anos foram o 14, 6B, 19F, 23F, 18C, 6A, 19A, 3, 5, 9V, 4, 7F e 1, conferindo uma cobertura da vacina 7-valente de 76,9%, incluído o sorotipo 6A. Nos pacientes acima dessa idade os sorotipos mais encontrados foram o 14, 3, 23F, 19F, 6B/6A, 18C, 4, 9V, 5, 19A, 1 e 7F.

A vacina conjugada 7-valente oferece cobertura para antígeno dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, contidos no produto e, provavelmente também para o sorotipo 6A, por proteção cruzada (BLACK *et al.*, 2008; WHO, 2008). Segundo os dados das tabelas 1, a cobertura da vacina na população abaixo de cinco anos aqui estudada seria de 79,8% (ao incluir o sorotipo 6A) e não agregaria, entre outros, o sorotipo 1, 3 e 5, também isolados; entretanto, estariam cobertos os sorotipos 6B, 14, 19F e 23F, entre os quais encontram-se as cepas resistentes à penicilina (cobertura vacinal de 100%). Com a inclusão dos sorotipos 1, 5 e 7F na vacina 10-valente, a cobertura na população aqui estudada passaria para 91,3% (com o sorotipo 6A) e com a inclusão dos sorotipos 1, 5, 3, 7F, 6A e 19A na vacina 13-valente a cobertura aumentaria para 94,2%.

A comparação das proporções segundo a faixa de idade (tabela 1) sugere um predomínio dos sorotipos 14, 6A, 6B e 18C em crianças até cinco anos e do sorotipo 3 nos pacientes acima dessa idade, fato observado também em outros estudos (REIS *et al.*, 2002; VIEIRA *et al.*, 2007). O sorotipo 3, associado às formas graves de pneumonia em adultos (BLACK *et al.*, 2008; BRANDILEONE *et al.*, 2003; HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005) é também importante causa de doença invasiva em recém-nascidos e lactentes jovens, o que justificaria a sua inclusão em vacina para proteção de crianças abaixo de dois anos (HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005). No levantamento aqui apresentado o sorotipo 3 ocupa importante posição entre os mais comuns em pacientes com meningite, encontrado também em crianças até dois anos. A elevada frequência dos sorotipos 14, 6A e 6B em doença invasiva, especialmente em lactentes jovens com meningite, já foi detectada em estudos nacionais (BRANDILEONE *et al.*, 2003; OPAS, 2007; OPAS, 2008a; OPAS, 2008b; OPAS, 2009a; REIS *et al.*, 2002; VIEIRA *et al.*, 2007) e latino-americanos (DIFABIO *et al.*, 2001; VALENZUELA *et al.*, 2009).

Apesar de alguns sorotipos estarem associados a uma doença em particular, não há exclusividade e diferentes sorotipos podem causar diferentes doenças (BLACK *et al.*, 2008). Como são variáveis não completamente dependentes, a correlação do perfil de sorotipos com o tipo de doença pode ser influenciada por outros fatores, tais como a temporalidade e a idade (BLACK *et al.*, 2008; HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005). Mesmo assim, o sorotipo 18C tem sido mais comumente associado à meningite (DIFABIO *et al.*, 2001; VALENZUELA *et al.*, 2009) e o sorotipo 19A à pneumonia (BRANDILEONE *et al.*, 2003). No estudo aqui apresentado, o sorotipo 18C foi detectado em crianças abaixo de cinco anos (8,5%) e o sorotipo 19A em apenas um paciente acima dessa idade. Apesar da baixa frequência no território nacional (BRANDILEONE *et al.*, 2003; OPAS, 2007; OPAS, 2008a;

OPAS, 2008b) e em países da América Latina (VALENZUELA *et al.*, 2009; WHO, 2008) o sorotipo 19A está associado à resistência à penicilina (BEREZIN *et al.*, 2002; BLACK *et al.*, 2008; BRANDILEONE *et al.*, 2006; HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005; REIS *et al.*, 2002; VIEIRA *et al.*, 2007) e representa atualmente um importante sorotipo emergente nos EUA, após a liberação para uso universal da vacina conjugada heptavalente (BLACK *et al.*, 2008; HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005; HSU *et al.*, 2009).

Apesar de novos critérios de sensibilidade *in vitro* para a penicilina terem sido recentemente propostos (CLSI, 2008) é importante salientar que para cepas invasivas, obtidas de pacientes *com* meningite, os pontos de corte para penicilina permaneceram os mesmos ($S \leq 0,06\mu\text{g/mL}$ e $R \geq 0,12\mu\text{g/mL}$) e ao adotá-los, houve neste estudo uma taxa de resistência global para todas as idades de 23,6% (17/72 cepas) e, para idade até dois anos, de 39,4% (tabela 2). Esses valores estão acima dos 15% ao considerar as diferentes idades e nosologias e dos 29,6% em crianças até dois anos, encontradas nessa mesma população em 2003 (MANTESE *et al.*, 2003) e, próximos aos encontrados em pacientes internados com meningite em outras localidades: 20,3% nas diferentes idades e 24,3% em crianças com até cinco anos no Distrito Federal (VIEIRA *et al.*, 2007), 36,4% em pacientes de 1 mês a 15 anos na cidade de São Paulo (BEREZIN *et al.*, 2002) e, em Salvador com 15,2% de taxa global e predomínio em crianças menores de cinco anos (35%) em relação às maiores (9%) (REIS *et al.*, 2002).

Aumentos significativos nas taxas de resistência à penicilina de cepas invasivas de pneumococo têm sido descritos no território nacional, de 10,2% em 1993 a 27,9% em 2004 (BRANDILEONE *et al.*, 2006). É possível comparar estes valores com os de levantamentos nacionais recentemente publicados (OPAS, 2008b, OPAS, 2009a) que empregam os novos critérios de categorização para a penicilina (CLSI, 2008). Ao analisar 1038 cepas invasivas de pneumococo obtidas de pacientes com meningite, durante o ano de 2007 (OPAS, 2008b) e 2008 (OPAS, 2009a), a taxa de resistência à penicilina nas diferentes idades foi de 31,5% (327/1038) e para as crianças até dois anos, de 50,4% (170/337) (OPAS, 2008b; OPAS, 2009a).

A resistência à penicilina foi restrita aos sorotipos 14 (11 cepas), 19F, 23F (duas cepas cada), 6B e 19A (uma de cada), classicamente associados à resistência às drogas (BRANDILEONE *et al.*, 2006; BLACK *et al.*, 2008; DIFABIO *et al.*, 2001; HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005). Estes são os denominados “sorotipos pediátricos”, responsáveis por grande número de episódios de infecção em crianças. Provavelmente, as características intrínsecas de imunogenicidade dependente da idade e a extensa exposição aos antimicrobianos

contribuem, respectivamente, para o predomínio entre as crianças mais jovens e o desenvolvimento de resistência à penicilina (BRANDILEONE *et al.*, 2006; HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005; JACKSON; NEUZIL, 2008). Neste estudo foi possível confirmar o aumento da proporção de cepas com resistência à penicilina em relação à idade (39,4% até dois anos versus 10,3% acima dessa idade, tabela 2) e ao período de tempo (12,8% de 1999 a 2005 e 44% de 2005 a 2009, tabela 3). A tendência para o aumento da resistência à penicilina em nosso meio, ao longo do tempo, já foi demonstrada em estudo de âmbito nacional (BRANDILEONE *et al.*, 2006) e está associada à emergência e disseminação de dois clones internacionais, denominados Espanha^{9V}-3 e Tennessee¹⁴-18. Esses clones, que expressam a cápsula do sorotipo 14 e caracterizam-se pela resistência às drogas, passaram a predominar na região sul e sudeste do país após 1998. Dentre os 17 isolados com resistência à penicilina, detectados no presente estudo, 11 (64,7%) são do sorotipo 14 e, portanto, é possível especular que, pelo menos em parte, o aumento da proporção de cepas resistentes decorre da disseminação dos referidos clones, nessa comunidade.

O método de triagem para detecção de resistência à penicilina com discos de oxacilina (1µg) tem sido empregado há décadas e apresenta maior sensibilidade (acima de 99%) do que especificidade (80%) (BARTLETT *et al.*, 1998). Na avaliação aqui apresentada 15% (3 dentre 20) das cepas classificadas como presumivelmente resistentes (pelo disco de oxacilina) eram de fato sensíveis à penicilina (pela determinação da CIM), o que reforça a validade do método de triagem para cepas provenientes de pacientes com meningite, diferentemente do que ocorre com as de pneumonia (WOLKERS *et al.*, 2009), frente aos novos critérios do CLSI, 2008 (CLSI, 2008).

O encontro de nove cepas de pneumococo resistentes à ceftriaxona (cinco com RI e quatro com RP) confere uma taxa 12,5% de resistência, próxima à encontrada em estudos de vigilância laboratorial de âmbito nacional (OPAS, 2008a; OPAS, 2008b; OPAS, 2009a) ao empregar os atuais pontos de corte para ceftriaxona (NCCLS, 2002). Dentre 1256 cepas invasivas obtidas de pacientes com meningite em 2006 (OPAS, 2008a), 2007 (OPAS, 2008b) e 2008 (OPAS, 2009a) foi detectada uma taxa de resistência à ceftriaxona de 11,9% (150/1256 cepas), sendo 9,1% com RI e 2,8% com RP. Considerando apenas crianças com idade até cinco anos, admitidas com doença invasiva (23,2% com meningite) no período de 1999 a 2009, foi encontrada cifra de resistência à ceftriaxona de 5,6%, na mesma população aqui estudada (MANTESE *et al.*, 2009).

Tanto para a penicilina quanto a ceftriaxona, é possível verificar que as taxas de resistência documentadas são variáveis, na dependência, entre outros fatores, da localidade, da

dimensão da amostra, da época e período de avaliação, da idade dos pacientes e da nosologia. Em geral, observa-se a tendência do predomínio de resistência em crianças (BRANDILEONE *et al.*, 2006; MANTESE *et al.*, 2003; REIS *et al.*, 2002; VIEIRA *et al.*, 2007), em especial com meningite (BRANDILEONE *et al.*, 2006; MANTESE *et al.*, 2009) e com frequência (BRANDILEONE *et al.*, 2006; MANTESE *et al.*, 2009; VIEIRA *et al.*, 2007) e intensidade (BRANDILEONE *et al.*, 2006) crescentes ao longo do tempo, nas comunidades não submetidas à vacinação universal.

O tratamento inicial para a maioria das infecções pneumocócicas permanece empírico quanto à etiologia e ao padrão de sensibilidade às drogas e não há unanimidade acerca do manuseio das infecções causadas por pneumococo resistente à penicilina (MANTESE, 1999). Dentre as estratégias propostas, os levantamentos da sensibilidade *in vitro* com a descrição da frequência e intensidade da resistência do pneumococo na comunidade assumem fundamental importância. Ainda assim, não há consenso em como extrair recomendações terapêuticas individuais a partir dos índices populacionais e não é possível definir com segurança a partir de que taxa a ocorrência de resistência à droga deverá modificar uma conduta empírica para o manuseio clínico de uma determinada doença. Ao adotar para as infecções pneumocócicas invasivas o limite de 10% da taxa de resistência a beta lactâmicos, proposto para inviabilizar a escolha da droga no tratamento empírico de infecções invasivas por *Staphylococcus aureus* (GEMMELL *et al.*, 2006) conclui-se que a penicilina não deve ser recomendada para o tratamento empírico de meningite pneumocócica, frente às elevadas taxas de resistência *in vitro*, documentadas nos estudos de vigilância laboratorial. A serem confirmadas as taxas de resistência à ceftriaxona encontradas neste e em outros estudos (AGUDELO *et al.*, 2009; OPAS, 2008a; OPAS, 2008b; OPAS, 2009a) haverá necessidade de rever a recomendação de seu emprego, de forma isolada, no tratamento empírico de meningite pneumocócica em crianças abaixo de dois anos (AAP, 2009; MANTESE, 1999; TUNKEL *et al.*, 2004; WHO, 2001).

Portanto, é importante monitorar o padrão local ou regional da sensibilidade às drogas para fundamentar a escolha do melhor esquema terapêutico empírico para as doenças invasivas pneumocócicas. Para o tratamento dirigido, específico, a escolha do antibiótico é influenciada pela categorização laboratorial (em sensível ou resistente, de acordo com a CIM) e todo esforço deve ser dispendido na busca do agente e na sua determinação da sensibilidade aos antimicrobianos.

Finalmente, o maior impacto na morbi-mortalidade da meningite pneumocócica decorre de sua prevenção, por meio do emprego universal da vacina conjugada na população alvo, à

semelhança do que ocorreu com a infecção pelo Hib (BLACK *et al.*, 2008; CDC, 2008). É auspiciosa, portanto, a decisão do Ministério da Saúde de incluir a partir deste ano no Calendário Nacional de Imunização, a vacina conjugada pneumocócica para todas as crianças até dois anos de idade (BRASIL, 2010).

6. CONCLUSÕES

- Foram identificados 24 diferentes sorotipos de pneumococo cuja distribuição coincide, em vários aspectos, com a dos grandes levantamentos nacionais e latino-americanos. Em crianças com até 5 anos de idade a vacina 7-v, atualmente disponível, apresenta cobertura de 79,8% e a 10-v, de 91,3%. Uma vacina 13-v, com acréscimo dos sorotipos 1, 5, 3, 7F, 6A e 19A elevaria esta cobertura para 94,2%. Dentre as crianças até 5 anos, a vacina 7-v cobre 100% das cepas com resistência à penicilina.
- A resistência à penicilina foi detectada em 23,6% e à ceftriaxona em 12,5% das cepas, tendo ambas predominado em crianças até dois anos e no período de 2005 a 2009.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Pneumococcal Infections. In: RED book - **Report of the Committee on Infectious Diseases**. 27 ed., Elk Grove Village (Illinois): AAP, 2009. p. 524-35.

APPELBAUM, P. C. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for Drug Selection. **Clinical Infectious Disease**, Chicago, v. 34, p. 1613–20, May. 2002.

AGUDELO, C.I., CASTAÑEDA, E., CORSO, A. *et al.* y el Grupo SIREVA II. Resistencia a antibióticos no betalactámicos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* em niños latinoamericanos. SIREVA II, 2000-2005. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 25, n.4, p.305-313.

BARTLETT, J.G., *et al.* Guidelines from The Infectious Diseases Society of America. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines for Management. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, n. 26, p. 811-838, 1998.

BEREZIN, E.N., *et al.* Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, n. 78, v.1, p. 19-23, 2002.

BLACK, S., ESKOLA, J., WHITNEY, C., SHINEFIELD, H.. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: PLOTKIN SA, ORENSTEIN W, OFFIT P, editors. **Vaccines**. 5ed. Philadelphia: W B Saunders; 2008. p.531-567.

BRADLEY, J. S.; SCHELD, W. M. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 24, p. 213-221, 1997. Supplement 2.

BRANDILEONE, M. C. C. *et al.* Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. **Microbial Drug Resistance**, Larchmont, v. 3, n. 2, p. 141-146, 1997.

BRANDILEONE, M.C.C. *et al.* Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 187, n. 8, p. 1206-1212, Apr. 2003.

BRANDILEONE, M.C.C., *et al.* Appropriateness of a Pneumococcal Conjugate Vaccine in Brazil: Potencial Impact of Age and Clinical Diagnosis, with Emphasis on Meningitis. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 187, p. 1206-1212, 2003.

BRANDILEONE, M.C.C., CASAGRANDE, S.T., GUERRA, M.L.L.S. *et al.* Increase in numbers of β -lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. **Journal of Medical Microbiology**, Edinburgh, v. 55, p. 567-574, 2006.

BRANDILEONE, M.C.C. **SIREVA no Brasil: Funcionamento e Apresentação de Dados**. Out. 2007. Disponível em: <http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/17Brandileone_SIREVA_Brasil.pdf> . Acesso em: 19 jan. 2009

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 3.ed. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, 2010. Disponível em <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional>>. Acesso em 13/01/2010.

BRICKS, L.F.; BEREZIN, E. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Prevention of Invasive Pneumococcal diseases. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, p. S67-74, Jul./Ago. 2006. Supplement 3.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine-Worldwide, 2000-2008. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 57, n. 42, p. 1148-1151, 2008.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Table 2G – *Streptococcus pneumoniae*. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement**. Wayne, v. 25, n. 1, p. 64-65, Jan. 2005.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement**. Wayne, 2007. (CLSI Publication M100-S17)

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement**. Wayne, 2008. (CLSI document M100-S18, v. 28, n.1 and replaces M100-S17, v. 27, n.1)

DAGAN, R., FRASH, C.. Clinical Characteristics of a Novel 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine Candidate (PHiD-CV). Introduction. **Pediatric Infectious Diseases Journal**, Baltimore, v. 28, n. 4, p. S63-65, 2009.

DI FABIO, J.L. *et al.* C. Evolution of *S. pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group, 1993 to 1999. **Pediatric Infectious Diseases Journal**, Baltimore, v. 20, n. 10, p. 959-967, Oct. 2001.

ESKOLA, J.; ANTTILA, M. Pneumococcal conjugate vaccines. **Pediatric Infectious Diseases Journal**, Baltimore, v. 18, n. 6, p. 543-551, Jun. 1999.

FEDSON, D. S.; MUSER, D. M.; ESKOLA, J. Pneumococcal vaccine. **Vaccine**. . p. 553-608.

GEMMELL, C.G., *et al.* On behalf of The Joint Working Party of The British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 57, p. 589-608, 2006.

GILLESPIE, S. H. Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination. **Journal of Medical Microbiology**, Edinburgh, v. 28, n. 4, p. 237-248, Apr. 1989.

GOETGHEBUER, T., *et al.* Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia. **Tropical Medicine and International Health**, Oxford, v. 5, n. 3, p. 207-213, 2000.

HAUSDORFF, W.P., *et al.* Which Pneumococcal Serogroups Cause The Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 30, p. 100-121, 2000.

HAUSDORFF, W.P., FEIKIN, D.L., KLUGMAN, K.P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. **Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 5, p. 83-93, 2005.

HEFFELFINGER, J. D. *et al.* Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutics Working Group. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 160, n. 10, p. 1399-1408, May 2000.

HENRICHSEN, J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 33, n. 10, p. 2759-2762, Oct. 1995.

HSU, H.E., *et al.* Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 360, p. 244-256, 2009.

JACKSON, L.A., NEUZIL, K.M.. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: PLOTKIN, S.A., ORENSTEIN, W., OFFIT, P., editors. **Vaccines**. 5ed. Philadelphia: W B Saunders; 2008. p.569-604.

JANEWAY Jr., C. A. *et al.* The humoral immune response. In: JANEWAY Jr., C. A.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.; CAPRA, J. D. **Immunobiology: The immune system in health and disease**. 4th ed. London: Current Biology Publications, 1999. p. 307-361.

KALIN, M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. **Thorax**, London, v. 53, n. 3, p. 159-162, 1998.

KAPLAN, S.L. Review of antibiotic resistance, antibiotic treatment and prevention of pneumococcal pneumonia. **Pediatric Respiratory Review**, England, v. 5, p. S153-S158, Jan. 2004. Supplement A.

KERTSZ, D.A. *et al.* Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 26, n. 6, p. 1355-61, Jun. 1998.

KLUGMAN, K. P. The clinical relevance of *in vitro* resistance to penicillin, ampicillin, amoxicillin and alternative agents, for the treatment of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 38, p. 133-140, Jul. 1996. Supplement A.

LUCAREVSKI, B.R.; BALDACCI, E.R.; BRICKS, L.F. *et al.* Colonização de orofaringe por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creches municipais de Taubaté-SãoPaulo: correlação entre os principais sorotipos e a vacina pneumocócica conjugada heptavalente. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.79, n.3, p 215-220, Maio/Junho 2003.

MAIDEN, M. C. J. Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 27, S12-20, Aug. 1998. Supplement 1.

MANTESE, O. C. Pneumococo Resistente à Penicilina: Implicações Práticas. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, p. S74-S90, Jul./Ago. 1999. Supplement 1.

MANTESE, O.C., *et al.* Prevalência de Sorotipos e Resistência Antimicrobiana de Cepas Invasivas do *Streptococcus pneumoniae*. **Jornal de Pediatria**, Rio Janeiro, v. 79, n. 6, p. 537-542, 2003.

MANTESE, O.C., *et al.* Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do pneumococo em crianças: análise de 9 anos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 6, p. 495-502, 2009.

MULHOLLAND, K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. **Vaccine**, Kidlington, v. 17, p. S79-S84, 1999. Supplement 1.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS.
Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: approved standard. NCCLS Publication M2-A5. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS.
Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: approved standard. Villanova, 1997.(NCCLS Publication M2-A5)

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS).
Supplemental tables. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth Informational Supplement. Villanova, 2002. (NCCLS Publication M100-S12, v. 22, n. 1. M2-A7 and M7-A5).

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: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.

O'DEMPSEY, T.J.D. *et al.* A study of risk-factors for pneumococcal disease among children in a rural area of West Africa. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 25, p. 885-893, 1996.

OKEKE, I. N. *et al.* Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. **Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 5, n. 8 p. 481-93, Aug. 2005a.

OKEKE, I. N. *et al.* Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. **Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 5, n. 9, p. 568–80, Sept. 2005b.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Brasil. **Informe Regional de SIREVA II, 2006**: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Washington, 002, p. 48-60. 2007.

_____. **Informe Regional de SIREVA II, 2006: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores.** Documentos Técnicos. Tecnología, Atención en Salud e Investigación (THR). Medicamentos Esenciales, Vacunas y Tecnologías en Salud (EV), Washington, 001, p. 39- 46, 2008a.

_____. **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. Tecnologías Esenciales de Salud. Tecnología, Atención en Salud e Investigación (THR). Medicamentos Esenciales, Vacunas y Tecnologías en Salud (EV). Washington, 003, p. 40-48, 2008b.

_____. **Informe Regional de SIREVA II, 2008: 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. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV-2008/003. Washington, D.C.: OPAS, 2009a.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Meningitis bacterianas. In: _____. **Vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas em menores de 5 anos:** Guía práctica. Washington, 2009b. p. 13-16.

PARK, I. H. *et al.* Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. **Journal of Clinical Microbiology**. Washington, v. 45, n. 4, p. 1225-1233, Apr. 2007.

REIS, J.N., *et al.* Population-Based Survey of Antimicrobial Susceptibility and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* from Meningitis Patients in Salvador, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington; v. 40, n. 1, p. 275-277, 2002.

REY, L.C., *et al.* *S. pneumoniae* isolados de nasofaringe de crianças sadias e com pneumonia: taxa de colonização e susceptibilidade aos antimicrobianos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p. 105-112, 2002.

SAHA, S.K., *et al.* Neurodevelopmental Sequelae in Pneumococcal Meningitis Cases in Bangladesh: a Comprehensive Follow-up Study. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 1, n. 48, p. S90-S96, 2009. Supplement 2.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) Importância e impacto na Saúde. **Informativo Sociedade Brasileira de Imunizações**. Rio de Janeiro, ano 2, n. 12, Abr. 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Novo calendário de vacinas da SBP**. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=21&id_detalhe=2619&tipo_detalhe=s&print=1>. Acesso 14 fev. 2009.

SORENSEN, U. B. S. Typing pneumococci using 12 pooled antisera. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v.31, n.8, p. 2097-2100, Aug. 1993.

SORIANO, F. *et al.* Breakthrough in penicillin resistance? *Streptococcus pneumoniae* isolates with penicillin/cefotaxime MICs of 16 mg/L and their genotypic and geographical relatedness. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, London, v.62, n.6, p. 1234–1240. Dec. 2008.

TOMASZ, A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 24, p. S85-S88, 1997.

TSOLIA, M.N. *et al.* Etiology of Community- Acquired Pneumonia in hospitalized School-age children: Evidence for High Prevalence of Viral Infections. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 39, n. 5, p. 681-686, 2004.

TUNKEL, A.R., *et al.* Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 39, p. 1267-1284, 2004.

TUOMANEN, E. I.; AUSTRIAN, R.; MASURE, H. R. Mechanism of disease: pathogenesis of pneumococcal infection. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 19, p. 1280-1284, May 1995.

VALENZUELA, M.T., *et al.* The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 25, n. 3, p. 270-279, 2009.

VIEIRA, A.C., *et al.* *Streptococcus pneumoniae*: estudo de cepas isoladas de liquor. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 71-78, 2007.

WATSON, D. A.; MUSER, D. M.; VERHOEF, J. Pneumococcal virulence factors and host immune response to them. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Berlin, v.14, n.6, p. 479-490, 1995.

WHITNEY, C.G., *et al.* Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. **New England Journal of Medicine**, Boston 2003, v. 348, n. 18, p. 1737-1746, 2003.

WOLKERS, P.C.B., *et al.* Novos pontos de corte de sensibilidade nas taxas de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 5, p. 421-425, 2009.

SCHRAG, S.J.; BEALL, B.; DOWELL, S. **Resistant pneumococcal infections**. Atlanta: WHO, 2001. Disponível em: <http://inti/drugresistance/technicalguidance/en/resistant_infection.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2009.

_____. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization: Who position paper. **Weekly Epidemiological Record**, Geneve, v. 82, n. 12, p. 93-104, Mar 2007. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf>> Acesso em: 23 fev. 2009

_____. **Target Product Profile for the Pneumococcal Advanced Market Commitment. Independent Assessment Committee**. Department of International Health. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Baltimore, 2008. Disponível em: <http://www.vaccineamc.org/updatedec_08.html>. Acesso em 23 fev. 2009.

ANEXO A

PARECER DO CEP

Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4531/4173; e-mail: cep@propp.ufu.br
www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 514/08 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO
 REGISTRO CEP/UFU 210/08

Projeto Pesquisa: Prevalência de sorotipos e resistência à penicilina de cepas invasivas do streptococcus pneumoniae em pacientes com diagnóstico de meningite admitidos em um hospital universitário.

Pesquisador Responsável: Orlando César Mantese

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.
 O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

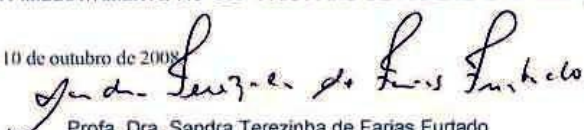
- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data para entrega do relatório final: novembro de 2009.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 10 de outubro de 2008.


 Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador:

- * O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- * O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CTP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.g), atualizando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeram ação imediata.
- * O CTP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que afetem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CTP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.
- * Eventuais modificações ou emendas no protocolo devem ser apresentadas ao CTP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer atualizado do CTP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.c). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96/CNS.

ANEXO B**FICHA CLÍNICA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA – HOSPITAL DE CLÍNICAS
LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS – SETOR DE BACTEROLOGIA
AV. PARÁ, 1720. CAMPUS UMUARAMA. CEP 38 405-382. UBERLÂNDIA. MG.

Ficha número:

Nome:		PT:
Endereço:		
Data de nascimento:	Idade:	Sexo:
Data de internação:	Peso:	Altura:
Data de alta:	Evolução:	

História Clínica:

Exame Físico:

Diagnóstico clínico:

Tratamento Antimicrobiano:

Evolução Clínica:

Fonte da Amostra:
Disco de optoquina:
Antibiograma:
CIM (E teste) penicilina:
Kirby-Bauer: S-
R-

Data da coleta:
Disco de oxacilina:

IAL: Sorotipo:
Antibiograma:

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Prevalência de sorotipos e resistência a antimicrobianos de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae* em pacientes com diagnóstico de meningite admitidos em um hospital universitário”.

Na sua participação serão colhidos dados do seu prontuário. Os dados que não constarem no prontuário poderão ser fornecidos por você ou pelo médico assistencial responsável. Nesta pesquisa nós estamos buscando conhecer a prevalência dos sorotipos das cepas invasivas de *Streptococcus Pneumoniae* (bactéria também chamada de pneumococo) em pacientes com meningite e a resistência dessas bactérias ao antibiótico considerando também aspectos epidemiológicos como idade, sexo, tempo de internação e evolução clínica.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum ônus ou ganho financeiro por participar da pesquisa.

Você não correrá nenhum risco já que o diagnóstico, a coleta dos espécimes clínicos e o tratamento são indicados exclusivamente pelos médicos responsáveis pelos pacientes e, em momento algum, a pesquisa interferirá na conduta diagnóstica ou terapêutica. Não ocorrendo também nenhum benefício por participar da pesquisa.

Você é livre para parar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor(a).

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor(a).

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o senhor poderá entrar em contato com:

- Pesquisadores: Universidade Federal de Uberlândia – Hospital de Clínicas
Av. Pará, 1720. Campus Umuarama. CEP: 38 405-382. Uberlândia. MG. Fone: 3218 2000, ramais: 2552 ou 2852.
- Comitê de Ética e Pesquisa (CEP/UFU) Av. João Naves de àvila, nº 2121, bloco J, Campus Santa Mônica – Uberlândia- MG, CEP: 38408-100, Fone: 3239 4531.

Aluna: Jackelline Rodrigues Alvares
Ramal: 2552

(Assinatura da pesquisadora)

Orientador: Prof. Dr. Orlando C. Mantese
Ramal: 2327

(Assinatura do orientador/pesquisador)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

(Participante da pesquisa)

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA MENORES DE 18 ANOS

Estamos convidando seu filho(a) para participar da pesquisa “Prevalência de sorotipos e resistência a antimicrobianos de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae* em pacientes com diagnóstico de meningite admitidos em um hospital universitário”.

Na participação de seu filho(a) serão colhido dados do prontuário dele. Os dados que não constarem no prontuário poderão ser fornecidos por você ou pelo médico assistencial responsável. Nesta pesquisa nós estamos buscando conhecer a prevalência dos sorotipos das cepas invasivas de *Streptococcus Pneumoniae* (bactéria também chamada de pneumococo) em pacientes com meningite e a resistência dessas bactérias ao antibiótico considerando também aspectos epidemiológicos como idade, sexo, tempo de internação e evolução clínica.

Em nenhum momento seu filho(a) ou você serão identificados. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim sua identidade e a identidade de seu filho(a) serão preservadas.

Você ou seu filho(a) não terão nenhum ônus ou ganho financeiro por participar da pesquisa.

Seu filho(a) não correrá nenhum risco já que o diagnóstico, a coleta dos espécimes clínicos e o tratamento são indicados exclusivamente pelos médicos responsáveis pelos pacientes e, em momento algum, a pesquisa interferirá na conduta diagnóstica ou terapêutica. Não ocorrendo também nenhum benefício próprio por participar da pesquisa.

Você é livre para decidir pelo seu filho(a) a parar de participar a qualquer momento da pesquisa sem nenhum prejuízo para o senhor(a) ou para seu filho (a).

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor(a).

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o senhor(a) poderá entrar em contato com:

- Pesquisadores: Universidade Federal de Uberlândia – Hospital de Clínicas
Av. Pará, 1720. Campus Umuarama. CEP: 38 405-382. Uberlândia. MG. Fone: 3218 2000, ramais: 2552 ou 2852.
- Comitê de Ética e Pesquisa (CEP/UFU) Av. João Naves de àvila, nº 2121, bloco J, Campus Santa Mônica – Uberlândia- MG, CEP: 38408-100, Fone: 3239 4531.

Aluna: Jackelline Rodrigues Alvares

Ramal: 2552

(Assinatura da pesquisadora)

Orientador: Prof. Dr. Orlando C. Mantese

Ramal: 2327

(Assinatura do orientador/pesquisador)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

(Responsável pelo participante da pesquisa)