CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Doença Pneumocócica invasiva e resistência à penicilina e Cefotaxime

A propósito de um caso clínico bem sucedido

Invasive Pneumococcal disease and resistance topenicillin and Cefotaxime

Case report

/ G. Carvalheiras[1] / D. Anjo[2] / V. Dias[2]
/ R. Sousa[3] / T. Mendonça[4] / F. Farinha[4]

[1] Interna Complementar Medicina Interna
[2] Interna Complementar de Cardiologia
[3] Interna do Ano Comum
[4] Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna
Unidade de Medicina 2B. Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Correspondência:
Graziela Carvalheiras
Serviço de Medicina 2B - Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto
Edifício neoclássico. Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto
Telefone: 22 2077500
e-mail: grazielacarvalheiras@sapo.pt

/ Resumo

A Doença Pneumocócica Invasiva continua a ser uma causa importante de morbilidade e mortalidade em todo o mundo. A emergência da resistência à penicilina e outros antibióticos surge como um desafio no seu tratamento.
Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 51 anos, diabético e com consumo abusivo de álcool, que desenvolveu um quadro de Doença Pneumocócica Invasiva grave. O ponto de partida foi em otite média à direita, com invasão directa das meninges e abcesso cerebral único. Posteriormente, surgiu uma bacteriémia, com endocardite da válvula mitral e abcesso esplénico. A endocardite foi fulminante, com insuficiência mitral severa a exigir substituição cirúrgica. Pelas dimensões do abcesso esplénico, a esplenectomia foi inevitável.
O agente identificado nas hemoculturas e no líquido cefalorraquidiano foi o *Streptococcus pneumoniae*, resistente à penicilina (LCR, CIM ≥ 3 µg/ml) e cefotaxime (LCR, CIM = 2 µg/ml).
O doente apresentou recuperação clínica gradual, actualmente sem sequelas neurológicas e com insuficiência cardíaca em classe II da NYHA.
Os autores fazem uma revisão dos aspectos mais relevantes da epidemiologia, patogenia, factores predisponentes, síndromes clínicos, susceptibilidade antibiótica e prevenção da Doença Pneumocócica Invasiva.

Palavras-chave: Doença Pneumocócica Invasiva, resistência à penicilina, endocardite.

/ Abstract

Invasive Pneumococcal Disease is still an important cause of morbidity and mortality all over the world. The emergence of resistance to penicillin and other antibiotics shows itself as a challenge in its treatment.
The authors report the case of a 51-year-old man, diabetic and alcoholic, who presents a serious Invasive Pneumococcal Disease. Right acute otitis media was the primary event, with meningitis by direct extension, and unique brain abscess. Further bacteremia with mitral endocarditis and spleen abscess were diagnosed. Endocarditis was fulminating, with severe valvular insufficiency, requiring surgical

replacement on the 19th day of the hospital stay. Splenectomy was also done, because of the abscess dimension.
Streptococcus pneumoniae resistant to penicillin (CSF, MIC ≥ 3 µg/ml) and cefotaxime (CSF, MIC = 2 µg/ml) was identified by blood and CSF cultures.
Patient presented a gradual recovery, at present without neurologic sequels and cardiac insufficiency at class II-NYHA.
The authors review the most relevant aspects of epidemiology, pathogenic mechanisms, predisposing factors, clinical syndromes, antibiotic susceptibility and prevention of Invasive Pneumococcal Disease.

Key-words: *Invasive Pneumococcal Disease, penicillin-resistance, endocarditis.*

/ Introdução

O *Streptococcus pneumoniae* é um agente colonizador da nasofaringe, sendo um responsável comum de pneumonia, sinusite, otite média e meningite, bem como de outras síndromes clínicas pouco frequentes como endocardite, artrite séptica e peritonite.

A Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) caracteriza-se pelo isolamento do *S. pneumoniae* num produto estéril, como sangue, líquido pleural ou líquido cefalorraquidiano (LCR).

Vários estudos realizados a nível mundial descrevem uma incidência anual de 15 casos de DPI por cada 100 000 pessoas e cerca de 1 milhão de mortes anualmente. [1,2]

Casos poucos comuns de DPI ocorriam frequentemente na era pré-antibiótica, mas rapidamente diminuíram desde a introdução da penicilina. Infelizmente, nas últimas décadas a morbilidade e mortalidade associadas a DPI têm vindo a aumentar, apesar das disponibilidades antibióticas e dos avanços técnicos da Medicina. Apontam-se como variáveis responsáveis, o número crescente de novos casos de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), assim como a emergência de estirpes de Pneumococo resistentes aos antibióticos. [3,4,5]

Várias condições predispõem à DPI, por interferirem na capacidade de resposta imunológica do hospedeiro. São exemplos: o alcoolismo, a diabetes mellitus, a infecção pelo VIH, a esplenectomia, as doenças do tecido conectivo, a corticoterapia e o uso de drogas endovenosas. [3,6,7]

Os autores descrevem o caso clínico de um doente de 51 anos, diabético e alcoólico, que desenvolveu uma DPI por *S. pneumoniae* resistente a penicilina (LCR, CIM ≥ 3 µg/ml) e cefotaxime (LCR, CIM = 2 µg/ml). O ponto de partida identificado foi uma otite média com invasão meníngea directa e abcesso cerebral único, com posterior bacteriémia, endocardite fulminante da válvula mitral e abcesso esplénico.

/ Caso Clínico

Homem de 51 anos, com hábitos etílicos marcados (>180 g/dia) e diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada há 4 anos e com mau controlo metabólico (Hb A1C = 8,9%). Iniciou otalgia e otorreia purulenta à direita, associadas a hipoacúsia, tendo sido medicado com flucloxacilina, com melhoria discreta dos sintomas. Cerca de 3 semanas depois, apresentou cefaleia occipital, de carácter intermitente, que posteriormente se fez acompanhar de fotofobia, náuseas e vómitos esporádicos. Simultaneamente referiu febre com arrepios e deterioração progressiva do estado de consciência, com sonolência e confusão. No dia em que foi levado ao SU apresentou uma crise convulsiva tónico-clónica generalizada.

Na admissão encontrava-se vigil, mas confuso e pouco colaborante. Febril (38,4ºc), apresentava rigidez da nuca e discreto apagamento do sulco nasogeniano direito. Sem défices

motores. A pesquisa de sensibilidades e a marcha não foram avaliadas, dado o estado pouco colaborante do doente. A auscultação cardíaca revelava um sopro sistólico, no foco mitral, grau II/VI, sem irradiação. Não eram descritas outras alterações ao exame objectivo.

Analiticamente com leucócitos = 15.660 /µL (N = 4.00-11.00) e neutrófilos = 88,9% (N = 40,0-75,5), PCR = 413,8 mg/L (N <5,0), DHL = 340 U/L (N=135-225). Glicemia = 210 mg/dl (N=70-105). Sem alterações do ionograma, função renal ou hepática.

Pela suspeita de meningite, foi realizada punção lombar (PL). O líquido cefalorraquidiano (LCR) era turvo, com proteínas = 2,94 g/L (N <0,45) e glicose = 0,91 g/L (N= 0,39-0,71), leucócitos = 4120 cel/µL com neutrófilos = 3790 cel/µL. A coloração pelo Gram identificou diplococos, pelo que se iniciou vancomicina (1g, 12-12h, IV) e ceftriaxone (2g, 12-12h, IV). A pesquisa do antigénio do Pneumococo na urina foi positiva. Posteriormente foi isolado o *S. pneumoniae* no sangue e LCR, resistente à penicilina (LCR, CIM ≥ 3 µg/ml) e cefotaxime (LCR, CIM = 2 µg/ml). Mantivemos a terapêutica antibiótica dupla, dado o sinergismo para concentrações adequadas de vancomicina no LCR.

A serologia para VIH foi negativa.

A tomografia axial computorizada (TAC) cerebral realizada previamente à PL descreve: "opacificação do ouvido médio e mastóide à direita, com erosão da cortical óssea interna; hipodensidades no centro semi-oval e substância branca subcortical frontal, à esquerda, sem efeito de massa, sugerindo sequelas de lesões isquémicas; a lesão no centro semioval apresenta ligeira captação de contraste à periferia" (Figura 1). A suspeita de lesão abcedada foi confirmada por ressonância magnética cerebral.

Para melhor caracterização do sopro sistólico realizou ecocardiograma transtorácico que colocou a suspeita de endocardite da válvula mitral (VM), posteriormente confirmada por ecocardiograma transesofágico (ETE), o qual descreve "volumosa massa (14*17mm) na face auricular do folheto anterior da VM, de contornos irregulares, móvel, condicionando alguma obstrução ao fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo, com gradiente AE/VE médio de +/- 6 mmHg; não se visualiza jacto de regurgitação mitral valorizável". Após diagnóstico de endocardite, iniciou gentamicina (3 mg/ kg/ IV, dividida em duas tomas diárias), mantendo vancomicina e ceftriaxone.

Ao 7.º dia de internamento, apesar de apirexia sustentada, o doente mantinha-se prostrado e os parâmetros inflamatórios analíticos persistiam elevados. Por TAC, identifica-se uma colecção líquida esplénica, sugestiva de abcesso (Figura 2). Associou-se a rifampicina (600 mg/ dia/ oral). As hemoculturas sucessivas foram estéreis.

Ao 16.º dia de internamento, o doente apresentou quadro de edema agudo do pulmão. Repetiu ETE que mostrou haver aumento da vegetação na VM (28*19 mm), com prolapso exuberante do folheto anterior condicionando insuficiência mitral severa (estimada área > 14 cm^2) e nova massa aderente às cordas tendinosas do folheto anterior (13*8 mm) (Figura 3).

TABELA I – CONDIÇÕES QUE PREDISPÕEM À INFECÇÃO POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Defeito na formação de anticorpos
Primário
Agamaglobulinémia congénita
Hipogamaglobulinémia variável comum
Deficiência selectiva de IgG
Secundário
Mieloma múltiplo
Leucemia linfocítica crónica
Linfoma
Infecção pelo VIH
Défice de complemento (primário ou secundário)
Diminuição ou ausência de C1, C2, C3, C4
Défice de neutrófilos
Primário
Neutropenia cíclica
Secundário
Neutropenia induzida por drogas
Anemia aplástica
Defeito funcional de PMN´s
Alcoolismo
Cirrose hepática
Diabetes mellitus
Corticoterapia
Insuficiência renal
Defeito na *clearance* do *S. pneumoniae*
Primário
Asplenia congénita, hiposplenia
Secundário
Esplenectomia
Anemia de células falciformes
Multifactorial
Idade (crianças e idosos)
Corticoterapia
Desnutrição
Cirrose hepática
Insuficiência renal
Diabetes mellitus
Alcoolismo
Doenças crónicas, internamentos
Stress
Exposição ao frio
Infecção respiratória prévia
Influenza, outros.
Risco acrescido para infecções
Instituições sociais, militares, prisões.
Condições inflamatórias
Tabagismo, Asma, DPOC.

Abreviaturas: VIH, Vírus de Imunodeficiência Humana; PMN, Leucócitos polimorfonucleares; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.

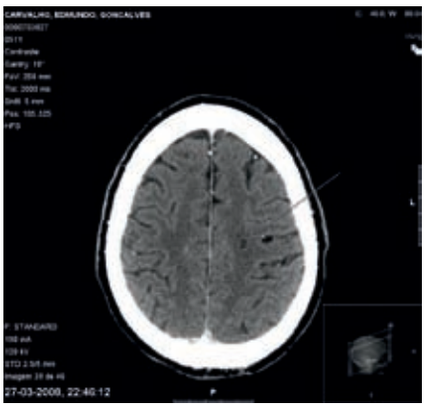


Figura 1 — Tomografia axial computorizada cerebral. Lesão no centro semioval direito, de contornos regulares, com captação à periferia (seta).

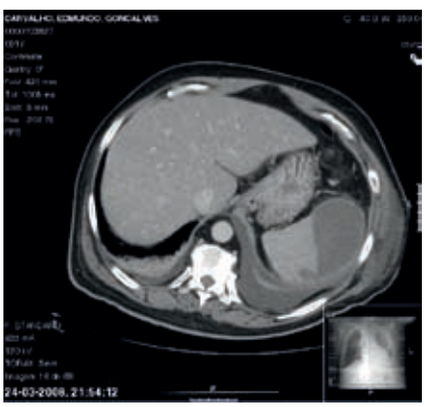


Figura 2 — Tomografia axial computorizada. Colecção líquida subcapsular no baço (seta).

O doente foi submetido a cirurgia urgente, com substituição de VM por prótese biológica. Complicação intra-operatória com BAV de 3.º grau persistente, a condicionar colocação de pacemaker definitivo.

Durante o mesmo tempo cirúrgico, dadas as dimensões da lesão esplénica, foi submetido a esplenectomia. O relatório anatomopatológico descreve "diversas áreas de enfarte esplénico, com infiltrado inflamatório sugestivo de abcesso".

O doente apresentou recuperação clínica global sustentada. Actualmente sem sequelas neurológicas e com IC classe II-NYHA.

/ Discussão

O *Streptococcus pneumoniae* é um coco Gram positivo, responsável por várias síndromes clínicas, tais como infecções localizadas – pneumonia, otite média e sinusite, e infecções invasivas – bacteriémia, meningite e endocardite.

Actualmente conhecem-se mais de 90 estirpes, de acordo com os vários polissacarídeos da cápsula bacteriana, mas nem todas causam doença. Algumas estirpes são apenas agentes colonizadores da nasofaringe, outras causam infecções respiratórias, enquanto outras têm maior afinidade para a doença invasiva (cerca de 20).[8]

A Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) caracteriza-se pelo isolamento do *S. pneumoniae* num produto estéril, como sangue, líquido pleural ou LCR, mas não nas secreções brônquicas. [1]

Apesar dos avanços da Medicina, a DPI continua a ser uma causa importante de morbilidade e mortalidade em todo o mundo. A nível mundial estima-se uma incidência anual de 15 novos casos por cada 100.000 habitantes, sendo a taxa de mortalidade de um milhão/ano. [1,4]

A DPI é relativamente comum até aos 2 anos de idade, diminuindo de incidência durante a adolescência e idade adulta, para novamente aumentar após os 65 anos de idade.[1] Com a introdução da vacina pneumocócica, a incidência global da DPI tem vindo a diminuir, sobretudo nas crianças. [9,10] No entanto, a resistência do *S. pneumoniae* à penicilina e outros antibióticos, assim como o número crescente de estados de imunossupressão - como a infecção pelo VIH, têm contribuído para o surgimento de novos casos de DPI. [3,4,5]

São várias as condições que predispõem à infecção pneumocócica ( ).

No presente caso clínico, a diabetes e o alcoolismo foram variáveis predisponentes para a gravidade clínica apresentada.

O *S. pneumoniae* é o agente mais frequente de meningite no adulto, mas os abcessos cerebrais neste contexto são raros. A meningite pneumocócica é atribuível a otite média em 30% dos casos, a pneumonia em 25%, a sinusite em 10%, com a bacteriémia sendo responsável por 75% de todos os casos descritos. [11] A meningite bacteriana como resultado de otite média é rara na era antibiótica, mas continua a surgir em doentes imunodeprimidos, assim como em casos de uso inapropriado e resistência aos antibióticos. A taxa de mortalidade para meningite pneumocócica é estimada em 30%, com taxas de morbilidade que podem atingir os 20%, incluindo perda da acuidade auditiva e défices neurológicos. [12]

Estão descritas condições que predispõem à infecção cerebral extrameníngea, como a otite média, a sinusite, o trauma e a infecção pelo VIH. [3] O envolvimento do córtex cerebral por continuidade directa origina frequentemente uma lesão abcedada única. Em contrapartida, a bacteriémia dá origem a abcessos cerebrais múltiplos, em território da artéria cerebral média. [13]

No nosso doente, a extensão da infecção do ouvido médio para a mastóide, com concomitante destruição da cortical interna, poderá justificar o envolvimento cerebral directo com abcesso cerebral único.

Na era antibiótica – desde 1940, o *S. pneumoniae* é um agente pouco comum de endocardite, correspondendo a 1-3% dos casos, comparando com 20-30% dos casos antes do uso da penicilina. Estima-se que apenas 0,8 a 4,3% das bacteriémias por *S. pneumoniae* causem endocardite. [14]

A endocardite por *S. pneumoniae* tem uma apresentação clínica aguda, atingindo preferencialmente válvulas normais, com destruição progressiva e insuficiência valvular grave a exigir cirurgia. Vários autores descrevem uma forte associação com o alcoolismo. Apesar do diagnóstico precoce e tratamento dirigido, estima-se uma taxa de mortalidade entre 28 e 67 %. [3,14,15,16,17]

Em 1957, Robert Austrian descreveu uma tríade clínica clássica, constituída por endocardite pneumocócica, meningite e pneumonia. Esta tríade, também conhecida como Síndrome de Austrian, é uma entidade clínica rara, mais frequente em doentes alcoólicos, e está relacionada com uma elevada taxa de mortalidade. [16,18]

No presente caso clínico, apesar do contexto clínico, a inexistência de pneumonia não permite o seu diagnóstico.

O *S. pneumoniae* pode ser responsável por lesões supurativas em qualquer parte do organismo, ocorrendo em simultâneo ou dias após a bacteriémia. Várias manifestações clínicas raras de DPI estão descritas na literatura, totalizando cerca de 95 tipos diferentes de infecções, como por exemplo: abcesso pancreático, esplénico e hepático, aortite, adenite inguinal, fasceíte necrotizante, abcesso testicular e peritonite primária. Numa revisão de 2 064 casos de infecções por *S. pneumoniae*, entre 1966 e 1997, apenas estão descritos dois casos de abcesso esplénico.[3] No nosso doente, o contexto clínico global pressupõe que o Pneumococo fosse o agente etiológico responsável pelo abcesso esplénico.

A resistência do *S. pneumoniae* à penicilina, cefalosporinas e outros antibióticos tem aumentado nas últimas décadas. Muitas das estirpes resistentes à penicilina têm mutações nas proteínas de ligação, sobretudo os tipos 2X e 1A, o que lhes confere resistência às cefalosporinas de 3.ª geração, como cefotaxime e ceftriaxone. [4,19]

O impacto clínico da resistência ao Pneumococo depende do local da infecção, da capacidade de penetração do antibiótico e da resposta do hospedeiro à infecção. Esta interacção traduz-se no prognóstico da doença, como tempo de internamento, morbilidade e mortalidade. [4,20,21,22]

Assumindo que a susceptibilidade antibiótica é dependente da sua concentração, há estirpes de *S. pneumoniae* resistentes para determinadas concentrações de ß- lactâmicos no LCR, mas que podem ser susceptíveis, nessas mesmas concentrações, quando se trata de otite, sinusite ou pneumonia.[23] Desta forma, a CIM depende do tipo de infecção pneumocócica, i.e., da presença ou não de meningite.

As definições de susceptibilidade do *S. pneumoniae* foram recentemente revistas. De acordo com o *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI 2008)* a susceptibilidade do Pneumococo à penicilina G (endovenosa), em caso de meningite, é definida como sensível se CIM ≤0,06 µg/ml, intermédia se CIM =0,12 – 1,0 µg/ml e resistente se CIM ≥2 µg/ml; para estirpes isoladas em amostras que não o LCR, a definição passa a ser: sensível se CIM ≤2 µg/ml, intermédia se CIM =4 µg/ml e resistente se CIM ≥8 µg/ml. No que respeita à susceptibilidade do Pneumococo à cefotaxime ou ceftriaxone, em caso de meningite, preconiza-se ser sensível se CIM ≤0,5 µg/ml, intermédia se CIM =1 µg/ml e resistente se CIM ≥2 µg/ml; quando perante outras formas de doença pneumocócica, a sensibilidade está definida para CIM ≤1 µg/ml, intermédia se CIM =2 µg/ml e resistente se CIM ≥4 µg/ml. Para estirpes isoladas de amostras que não o LCR, também está definida a sensibilidade à penicilina oral: sensível se CIM ≤0,06 µg/ml, intermédia se CIM =0,12 – 1,0 µg/ml e resistente se CIM ≥2 µg/ml. [24,25]

Os factores de risco identificados para infecção por estirpes resistentes à penicilina são: uso prévio de antibiótico (últimos

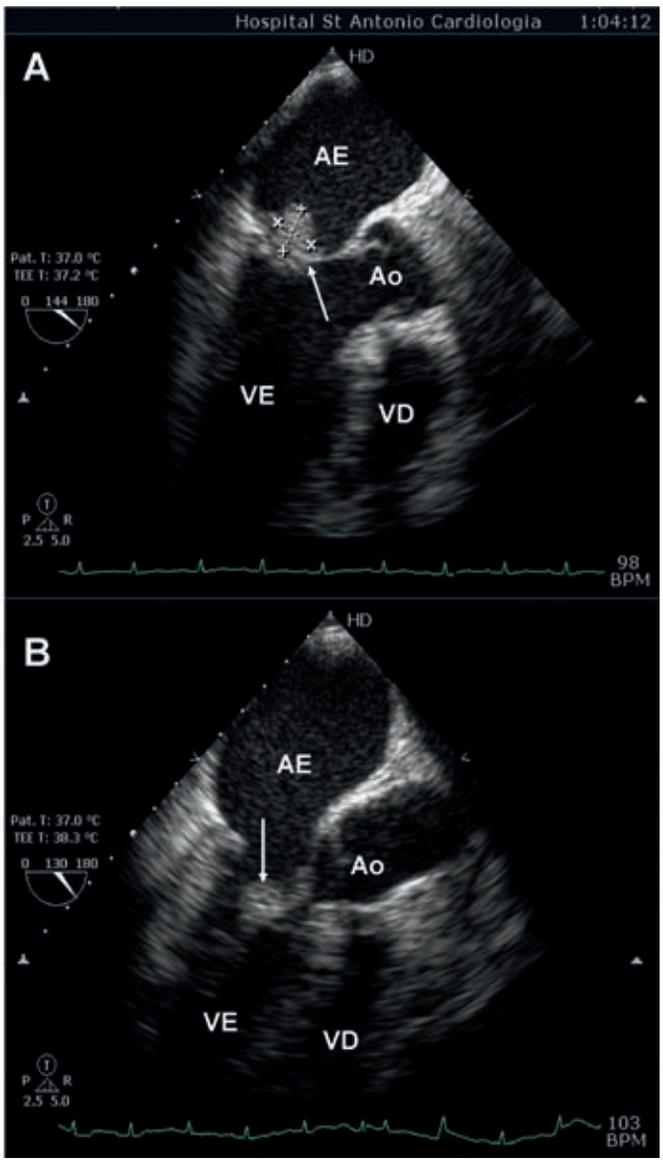


Figura 3 – Ecocardiograma transesofágico em fase de sístole (Figura 3-A) e diástole (Figura 3-B). Vegetação (setas) na face auricular do folheto anterior da válvula mitral (28*19 mm de maiores dimensões), condicionando prolapso exuberante do folheto. AE, Aurícula esquerda; VE, Ventrículo esquerdo; Ao, Aorta; VD, Ventrículo direito.

3 meses), alcoolismo e estados de imunossupressão como infecção pelo VIH, doenças autoimunes, esplenectomia, doenças oncológicas hematológicas, transplantados e doentes em quimioterapia. [20,22]

Em Portugal, um estudo nacional multicêntrico – o Estudo Viriato, realizado entre 2003 e 2004, no qual foram estudadas 1300 estirpes de *S. pneumoniae* em adultos e crianças, demonstrou haver susceptibilidade diminuída à penicilina em 109 (19,3%) casos em 2003 e em 130 (17,7%) em 2004, dos quais 86 (15,2%) e 23 (4,1%) revelaram resistência intermédia e 108 (14,7%) e 22 (3,0%) resistência elevada, respectivamente.[26]

No presente caso clínico, o alcoolismo associado ao uso prévio de uma penicilina terão predisposto à infecção por uma estirpe de alta resistência à penicilina e à cefotaxime.

Na DPI, dado o risco de elevada mortalidade nas primeiras 72 h, a terapêutica empírica recomendada é vancomicina mais ceftriaxone ou cefotaxime. Mediante o resultado do antibiograma, deve-se manter a vancomicina em casos de meningite por estirpe não sensível à penicilina ou, quando a CIM para cefalosporinas de 3.ª geração é superior a 0,5 µg/mL. [27]

As cefalosporinas são antibióticos com excelente capacidade de penetração na barreira hematoencefálica, atingindo concentrações eficazes no LCR. No tratamento da meningite pneumocócica não é recomendado usar vancomicina isoladamente, dada a dificuldade em atingir concentrações bactericidas no LCR. Adicionalmente, a vancomicina associada a ceftriaxone ou cefotaxime têm um efeito sinérgico contra o *S. pneumoniae*, mesmo para estirpes de baixa sensibilidade às cefalosporinas de 3.ª geração. [4, 28] A associação de rifampicina é recomendada nas seguintes situações: 1- agravamento clínico; 2- CIM ≥ 4 µg/mL para ceftriaxone e cefotaxime; 3- LCR repetidamente com culturas positivas. [29]

A vacina pneumocócica é uma estratégia preventiva segura e eficaz contra a DPI, não apenas nos doentes vacinados, mas também nos seus contactos. No entanto, a sua eficácia na pneumonia sem bacteriémia não está totalmente esclarecida. [21,30]

Há dois tipos de vacina: a vacina polissacarídea (VP) – usada em crianças acima de 2 anos de idade e adultos, e a vacina conjugada - usada nas crianças com menos de 2 anos. A VP – Pneumo 23®, garante protecção contra 23 estirpes, as responsáveis por cerca de 80% a 90% dos casos de DPI. [31,32] A exposição a estirpes não incluídas na vacina aumenta o risco de resistência aos antibióticos e consequente expressão de síndromes clínicos menos comuns de DPI.

A VP é recomendada em indivíduos considerados de alto risco para infecções graves por Pneumococo: todos os indivíduos com mais de 65 anos, e indivíduos com mais de 2 anos de idade e com uma das seguintes condições: asplenia funcional ou anatómica (ex, doença de células falciformes ou esplenectomia), infecção pelo VIH, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, neoplasias metastizadas, derivações de LCR, diabetes mellitus, alcoolismo, cirrose, doença pulmonar crónica, insuficiência renal crónica, doença cardíaca grave, doentes transplantados, em corticoterapia crónica ou quimioterapia e doentes institucionalizados. [30,32]

A estratégia de revacinação tem sido discutida na literatura. Para indivíduos com mais de 65 anos, recomenda-se a segunda dose caso tenham feito a primeira toma há mais de cinco anos prévios aos 65 anos; nos restantes indivíduos considerados de alto risco, a revacinação é recomendada 5 anos após a primeira toma. [29,31]

Os doentes com história prévia de DPI devem ser vacinados, pois a infecção por uma determinada estirpe não garante protecção contra outras estirpes.



/ Conclusão

A morbilidade e mortalidade associada a DPI mantêm-se elevadas, apesar da antibioterapia dirigida e do avanço técnico da Medicina. Tal se deve há emergência da resistência do *S. pneumoniae* aos antibióticos, assim como ao número crescente de casos de infecção pelo VIH. Por estas razões, o tratamento de formas menos comuns de DPI tem-se tornado um desafio.
O aumento do número de estirpes resistentes aos antibióticos enfatiza a necessidade urgente do uso criterioso de antibióticos, assim como a vacinação em grupos de risco conhecido para a doença, como forma de prevenção de DPI.

/ Bibliografia

1. Burman LA, Norrby R. "Invasive pneumococcal infections: Incidence, predisposing factors, and prognosis". *Rev Infect Dis* 1985;7:133-142.

2. Orihuela CJ, Tuomanen EI. "Models of pneumococcal disease". *Drug Discovery Today*: disease Models 2006;3(1):69-75.

3. Taylor SN, Sanders CV. "Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection". *Am J Med* 1999;107(1A):12S-27S.

4. Butler JC, Dowell SF, Breiman RF. "Epidemiology of emerging pneumococcal drug resistance: implications for treatment and prevention". *Vaccine* 1998;16(18):1693-97.

5. Nuorti JP, Butler JC, Gelling L, et al. "Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California". *Ann Intern Med* 2000;132:182.

6. Musher DM. "Factors that predispose to pneumococcal infection". In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2000. p. 2134-35.

7. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. "Risk factors for acquiring pneumococcal infections". *Arch Intern Med* 1986;146:2179.

8. Shouval DS, Greenberg D, Givon-LAvi N, Porat N, Dagan R. "Site-specific disease of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis". *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:602-7.

9. Robinson KA, Baughman W, et al. "Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era". *JAMA* 2001;285:1729.

10. Lexau CA, Lynfield R, et al. "Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of paediatric pneumococcal conjugate vaccine". *JAMA* 2005;294:2043.

11. Damergis JA, Chee K, Amitai A. "Otogenic pneumococcal meningitis with pneumocephalus". *J Emer Med* 2007;20(10):1-4.

12. Geyik MF, Kokoglu OF, Hosoglu S, et al. "Acute bacterial meningitis as a complication of otitis media and related mortality factors". *Yonsei Med J* 2002;43:573-8.

13. Southwick FS. "Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of brain abscess". September 2008. www.uptodate.com

14. Gopalakrishnan R, Czachor JS, Sorg TB. "Pneumococcal endocarditis: a report of two cases". Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter 1996;15(12): 88-89.

15. Ruegsegger JM. "Pneumococcal endocarditis". *Am Heart J* 1958;56(6):867-877.

16. Velásquez C, Araji O, et al. "Austrian syndrome: A clinical rarity". *Int J Cardiol* 2008;127:e36-e38.

17. "The task force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis". *E Heart J* 2004;00:1-37.

18. Vindas-Cordero JP, Sands M, Sanchez W. "Austrian´s triad complicated by suppurative pericarditis and cardiac tamponade: a case report and review of the literature". *Int J Infect Dis* 2008;580:e1-e3.

19. Musher DM. "*Streptococcus pneumoniae* - Antibiotic susceptibility". In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2000. p. 2139-40.

20. Yu VL, Chiou CCC, et al. "An International Prospective Study of Pneumococcal Bacteremia: Correlation with In Vitro Resistance, Antibiotics Administered, and Clinical Outcome". *Clin Infect Dis* 2003;37:230-237.

21. "Multidrug-Resistant Streptococcus pneumoniae". *Letters to the Editor*. N Engl J Med 2001;344(17):1329-1330.

22. Ziglam HM, Finch RG. "Penicillin-resistant pneumococci-implications for management of community-acquired pneumonia and meningitis". *Int J Infect Dis* 2002;6:S14-S20.

23. Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. "A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics". *Arch Intern Med* 2001; 161:2538.

24. MIC Interpretative Standards for *S. pneumoniae*. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008; 28:123.

25. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. "Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance". *Clin Infect Dis* 2009; 48:1596.

26. Melo-Cristino J, Santos L, Ramirez M, et al. "Estudo Viriato: Actualização de dados de susceptibilidade aos antimicrobianos de bactérias responsáveis por infecções respiratórias adquiridas na comunidade em Portugal em 2003 e 2004". *Rev Port Pneumol* 2006;12(1):9-30.

27. Kaplan SL. "Management of pneumococcal meningitis". *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:589.

28. Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, e tal. "Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance". *Clin Infect Dis* 2000; 30:71.

29. "American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections". In: Red Book: 2006 Report of the Commitee on Infectious Diseases, 27th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006. P. 525.

30. Tuomanen EI, Hibberd PL. "Pneumococcal vaccination in adults". Outubro 2008. www.uptodate.com

31. Dagan R, Klugman KP. "Impact of conjugate penumococcal vaccines on antibiotic resistance". *Lancet* 2008;8:785-795.

32. Musher DM. "*Streptococcus pneumoniae* – Prevention". In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2000. p. 2142-44.