

UMA ANÁLISE DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E DINÂMICA EVOLUTIVA EPIDEMIOLÓGICA DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Erika Cerqueira Cardoso¹
Thiago Henrique Simões da Cunha²
Leonardo Guimarães de Andrade³

RESUMO: O *Streptococcus pneumoniae* permanece como um dos patógenos bacterianos de maior relevância clínica em escala global, sendo o agente etiológico predominante em pneumonias adquiridas na comunidade, dentre outras de significativa relevância. A eficácia terapêutica contra infecções pneumocócicas tem sido progressivamente prejudicada pela emergência e disseminação de cepas com resistência a múltiplas classes de antimicrobianos. Este desafio é agravado pelo fenômeno da substituição de sorotipos, uma consequência direta da pressão seletiva imposta pela vacinação em massa com as vacinas conjugadas pneumocócicas (PCVs), que, embora bem-sucedidas em reduzir a doença causada por sorotipos vacinais, facilitaram a ascensão de sorotipos não-vacinais frequentemente multirresistentes. Esta complexa interação entre a evolução do patógeno, o uso de antimicrobianos e as estratégias de imunização compromete a resposta do hospedeiro, dificulta a recuperação clínica e eleva os custos associados ao tratamento. Este artigo apresenta uma revisão aprofundada e descritiva da literatura, explorando a multifacetada problemática da resistência pneumocócica, abordando os aspectos microbiológicos, epidemiológicos e clínicos, com ênfase nos mecanismos moleculares de resistência, biofilmes como fator de virulência e persistência, na dinâmica da substituição de sorotipos e nas estratégias de evasão imune do patógeno. A análise ressalta a importância de estratégias integradas de vigilância, uso racional de antibióticos e atualização contínua de vacinas para conter a disseminação de cepas resistentes. A compreensão desses aspectos é essencial para o manejo clínico, prevenção e formulação de políticas de saúde pública. Além de delinear perspectivas futuras para o controle de infecções pneumocócicas na prática farmacêutica, médica e de saúde pública.

5843

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*. Resistência Antibiótica. Mecanismo de Resistência. Vacinas Pneumocócicas. Epidemiologia Molecular. Saúde Pública.

¹ UNIG.

² UNIG.

³Orientador, UNIG. Enfermeiro Cirurgião Dentista, Especialista em Enfermagem do Trabalho, Programa de Saúde da Família, Especialista em Endodontia, Especialista em Ortodontia. Especialista em Hof, Especialista em Odontologia Hospitalar, Especialista em Saúde Pública, Mestrado em Parasitologia. Mestrado em Ciências Ambientais. Doutorando em Odontologia

ABSTRACT: *Streptococcus pneumoniae* remains one of the most clinically significant bacterial pathogens worldwide, being the predominant etiological agent in community-acquired pneumonia, among other infections of considerable relevance. Therapeutic efficacy against pneumococcal infections has been progressively compromised by the emergence and dissemination of strains resistant to multiple classes of antimicrobials. This challenge is further exacerbated by the phenomenon of serotype replacement, a direct consequence of the selective pressure imposed by mass vaccination with pneumococcal conjugate vaccines (PCVs), which, although successful in reducing disease caused by vaccine-covered serotypes, have facilitated the rise of frequently multidrug-resistant non-vaccine serotypes. This complex interplay between pathogen evolution, antimicrobial use, and immunization strategies compromises host response, hinders clinical recovery, and increases the costs associated with treatment. This article presents an in-depth, descriptive literature review exploring the multifaceted problem of pneumococcal resistance, addressing microbiological, epidemiological, and clinical aspects, with emphasis on molecular resistance mechanisms, biofilms as a virulence and persistence factor, the dynamics of serotype replacement, and the pathogen's immune evasion strategies. The analysis highlights the importance of integrated surveillance strategies, rational antibiotic use, and continuous vaccine updates to curb the spread of resistant strains. Understanding these aspects is essential for clinical management, prevention, and the formulation of public health policies, in addition to outlining future perspectives for the control of pneumococcal infections in pharmaceutical, medical, and public health practice.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*. Antibiotic resistance. Molecular Epidemiology. Resistance mechanisms. Public Health.

5844

I. INTRODUÇÃO

Este trabalho consiste em uma revisão científica de literatura com foco na epidemiologia do *Streptococcus pneumoniae* e na resistência antimicrobiana associada a essa infecção.

Streptococcus pneumoniae, também conhecido como pneumococo, é um diplococo gram-positivo encapsulado que se destaca como um dos principais agentes etiológicos de doenças respiratórias agudas e invasivas (LI L., 2023). Historicamente, foi descrito por Louis Pasteur, na França, e por George Sternberg, nos Estados Unidos da América, no final do século XIX, tornando-se modelo de estudo em microbiologia e imunologia, inclusive por ter sido utilizado nos experimentos que confirmaram o papel do DNA como material genético. A relevância clínica do pneumococo decorre de sua capacidade de colonizar a nasofaringe de indivíduos saudáveis, estabelecendo um estado de portador assintomático, mas que pode evoluir para infecções graves. A doença pneumocócica inclui pneumonia, otite média, sinusite, bacteremia e meningite, com expressiva morbimortalidade em grupos vulneráveis, como crianças menores de cinco anos, idosos e imunocomprometidos (pessoas com imunidade baixa ou subdesenvolvida).

Do ponto de vista epidemiológico, estudos multicêntricos demonstram variações regionais significativas nas taxas de resistência, com alta prevalência de multirresistência em países da Ásia e da América Latina, em contraste com índices mais controlados observados na Europa Ocidental e Oceania, onde políticas de vigilância antimicrobiana são mais robustas (O'Brien et al., 2022). Estima-se que, antes da introdução ampla das vacinas conjugadas, milhões de casos e centenas de milhares de mortes ocorriam anualmente, especialmente em países de baixa renda. A introdução das vacinas conjugadas (PCV₇, PCV₁₃) representou um marco na redução da morbimortalidade associada aos sorotipos vacinais, muitos deles multirresistentes. Entretanto, o fenômeno de substituição de sorotipos (*serotype replacement*) favoreceu o surgimento de cepas não vacinais, algumas também resistentes. Essa dinâmica levou ao desenvolvimento de vacinas ampliadas, como PCV₁₅, PCV₂₀ e PCV₂₁, que buscam conter o avanço da resistência e ampliar a cobertura (Miller et al., 2023).

O pneumococo é um excelente exemplo de adaptação bacteriana, apresentando mecanismos de variação genética e plasticidade de sorotipos que permitem escapar da resposta imune e dificultam o controle por imunização. A resistência microbiana crescente amplia esse desafio, colocando a espécie entre as mais relevantes no contexto da resistência global a antibióticos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A aquisição de resistência antimicrobiana (RAM) por *Streptococcus pneumoniae* não apenas eleva o risco de mortalidade associada às infecções, como também dificulta a condução terapêutica, resultando em maior tempo de hospitalização. Esse quadro compromete a resposta do hospedeiro, retardando a restauração da homeostase imunológica e dificultando a recuperação clínica. Portanto, compreender os aspectos microbiológicos, clínicos e epidemiológicos do pneumococo, assim como as estratégias de prevenção e tratamento, é essencial para a prática farmacêutica, médica e de saúde pública.

5845

2. Objetivo Geral

Realizar uma revisão atualizada da literatura científica sobre a epidemiologia com ênfase na resistência antimicrobiana em *S. pneumoniae*, seus principais mecanismos moleculares e o impacto das vacinas conjugadas, discutindo estratégias de prevenção, tratamento e manejo que fortaleçam o enfrentamento deste desafio com o intuito de consolidar o conhecimento atual e identificar os desafios futuros no controle deste patógeno.

3. Objetivos Específicos

1. Identificar as principais características microbiológicas do *Streptococcus pneumoniae* e os mecanismos associados à resistência antimicrobiana.
2. Descrever os principais mecanismos moleculares de resistência do *S. pneumoniae* às classes de antibióticos mais utilizadas (β -lactâmicos, macrolídeos e fluoroquinolonas).
3. Comparar e correlacionar dados epidemiológicos recentes sobre a prevalência da resistência antimicrobiana e a disseminação das cepas em *S. pneumoniae*
4. Avaliar o impacto das vacinas pneumocócicas conjugadas na distribuição de sorotipos e nos perfis de resistência e os dados de resistência.

4. Fundamentação Teórica

4.1. As características microbiológicas e os fatores de virulência do *streptococcus pneumoniae*

O *Streptococcus pneumoniae* é um cocco Gram-positivo, alfa-hemolítico, anaeróbio facultativo, que se apresenta tipicamente aos pares, assumindo formato lanceolado característico. Sua característica mais distintiva é a presença de uma cápsula polissacarídica complexa, que constitui o principal fator de virulência e a base para sua classificação em mais de cem sorotipos distintos. Essa cápsula protege a bactéria da fagocitose pelas células do sistema imune do hospedeiro, permitindo sua sobrevivência e disseminação nos tecidos. A diversidade de sorotipos é um dos maiores desafios para o desenvolvimento de vacinas universalmente eficazes, pois a imunidade adquirida contra um sorotipo geralmente não confere proteção cruzada contra outros.

5846

Além da cápsula, o pneumococo possui um arsenal de outros fatores de virulência que contribuem para sua patogenicidade. A pneumolisina, uma toxina formadora de poros, é citotóxica para as células do hospedeiro e desempenha um papel crucial na inflamação e no dano tecidual observados nas infecções pneumocócicas. Proteínas de superfície, como a adesina A do pneumococo e a proteína de superfície A do pneumococo, mediam a adesão da bactéria às células epiteliais do trato respiratório, uma etapa fundamental para a colonização e o início da infecção. A capacidade de adquirir e incorporar DNA exógeno através da transformação natural confere ao pneumococo uma notável plasticidade genética, permitindo a rápida aquisição de genes de resistência a antibióticos e a variação de seus抗ígenos de superfície, fenômeno que dificulta sobremaneira o controle imunológico e terapêutico.

4.2. Os mecanismos moleculares de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos

A resistência aos antibióticos beta-lactâmicos, que incluem penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, em *S. pneumoniae* é primariamente mediada por alterações nas proteínas de ligação à penicilina, que são as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana. Mutações nos genes que codificam essas proteínas reduzem a afinidade de ligação desses antibióticos ao seu alvo, tornando-os menos eficazes na inibição da síntese do peptideoglicano. Esse processo é frequentemente o resultado da importação de DNA de outras espécies de *Streptococcus* comensais através da transformação, resultando em genes mosaicos que conferem resistência. Diferentemente de outras bactérias, a produção de beta-lactamases não é um mecanismo de resistência significativo em pneumococos.

A alteração da parede celular através das proteínas de ligação à penicilina resulta em diminuição da afinidade pela penicilina, constituindo o mecanismo principal de resistência à penicilina. Diversas proteínas de ligação à penicilina foram identificadas, incluindo as variantes 1a, 1b, 2x, 2a, 2b e 3. Alterações nas propriedades dessas proteínas são provocadas pela transferência de porções dos genes que as codificam de outras espécies de estreptococos, resultando em genes mosaicos. Os padrões de resistência estabelecidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute e pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing definem pontos de corte específicos para penicilina, considerando o sítio de infecção, uma vez que as concentrações alcançadas no pulmão são significativamente superiores às alcançadas no sistema nervoso central.

5847

4.3. Os mecanismos moleculares de resistência aos macrolídeos e lincosamidas

Dois mecanismos principais conferem resistência aos macrolídeos em *S. pneumoniae*. O mais comum globalmente envolve a metilação do RNA ribossomal 23S, o alvo dos macrolídeos, pela enzima codificada pelo gene *erm(B)*. Essa modificação impede a ligação do antibiótico ao ribossomo, conferindo resistência de alto nível não apenas aos macrolídeos, mas também às lincosamidas e estreptograminas B, caracterizando o fenótipo de resistência cruzada. O segundo mecanismo é a expulsão ativa do fármaco por bombas de efluxo, codificadas pelos genes *mef(E)* e *mef(A)*. Esse mecanismo geralmente confere um nível mais baixo de resistência e é mais prevalente em algumas regiões, como a América do Norte.

A resistência aos macrolídeos tem apresentado variações geográficas significativas. Em países europeus, aproximadamente noventa por cento dos isolados de pneumococo apresentam

o fenótipo de alta resistência associado ao gene *erm(B)*, enquanto na América do Norte, entre cinquenta e sessenta e cinco por cento dos isolados resistentes contêm mutações de efluxo associadas a níveis mais baixos de resistência. Em países asiáticos, cepas que apresentam ambos os mecanismos de resistência são uma preocupação maior, com percentuais variando entre doze e quarenta por cento dos isolados exibindo ambos os mecanismos. Em países sul-americanos, os isolados que reportam ambos os mecanismos variam entre quatro e vinte por cento. A resistência mundial aos macrolídeos em pneumococos tem sido documentada de forma crescente, exigindo vigilância contínua.

4.4. Os mecanismos moleculares de resistência às fluoroquinolonas

A resistência às fluoroquinolonas em *S. pneumoniae* ocorre devido a mutações nos genes que codificam as topoisomerase II, especificamente a DNA girase e a topoisomerase IV, que são os alvos desses fármacos. As mutações ocorrem em regiões específicas conhecidas como regiões determinantes de resistência às quinolonas. A resistência geralmente surge de forma escalonada, com mutações iniciais conferindo baixo nível de resistência, e mutações adicionais levando a níveis mais elevados. Embora ainda relativamente incomum em comparação com a resistência a beta-lactâmicos e macrolídeos, a resistência às fluoroquinolonas é uma preocupação crescente, especialmente em pacientes idosos e com comorbidades.

Mutações pontuais espontâneas na região determinante de resistência às quinolonas constituem o principal mecanismo de resistência. O uso de fluoroquinolonas em crianças é limitado, pois em modelos animais jovens foi descrito o desenvolvimento de danos à cartilagem articular em articulações que suportam peso. Esse efeito adverso pode explicar por que a taxa de resistência do pneumococo às fluoroquinolonas permanece baixa. Uma correlação direta foi reportada entre o uso de antibióticos fluoroquinolonas e a prevalência de resistência às fluoroquinolonas em pneumococos, evidenciando a importância do uso racional desses antimicrobianos.

5848

4.5. O papel dos biofilmes na persistência e na resistência antimicrobiana

A capacidade de formar biofilmes é um fator de virulência cada vez mais reconhecido em *S. pneumoniae*, contribuindo significativamente para a persistência de infecções crônicas e para o aumento da resistência aos tratamentos. Um biofilme é uma comunidade estruturada de células bacterianas envolta por uma matriz polimérica extracelular autoproduzida, que adere a uma superfície. No contexto do pneumococo, a formação de biofilmes é particularmente

relevante em infecções como a otite média crônica e a colonização da nasofaringe. A matriz do biofilme, composta por exopolissacarídeos, DNA extracelular e proteínas, atua como uma barreira física que impede a penetração de antibióticos e a ação de células e moléculas do sistema imune.

Além dessa proteção passiva, as bactérias dentro do biofilme exibem um estado fisiológico distinto. O gradiente de nutrientes e oxigênio dentro da estrutura do biofilme cria microambientes diversos, levando a uma heterogeneidade metabólica. Algumas células, especialmente nas camadas mais profundas, entram em um estado de dormência ou crescimento lento, tornando-se menos suscetíveis a antibióticos que dependem do metabolismo ativo da célula para exercer seu efeito. Essas células são frequentemente chamadas de células persistentes. Estudos demonstram que as bactérias em biofilmes podem ser até mil vezes mais resistentes aos antibióticos do que suas contrapartes planctônicas.

O artigo publicado pela American Society for Microbiology destaca três mecanismos principais para essa resistência elevada: a dificuldade de penetração do antibiótico na matriz do biofilme, as alterações no microambiente interno, como pH e tensão de oxigênio, que podem inativar os fármacos, e a presença das células persistentes. Bactérias vivendo em um biofilme podem exibir um aumento de dez a mil vezes na resistência a antibióticos em comparação com bactérias similares vivendo em um estado planctônico.

5849

Por exemplo, em um estudo examinando a resistência a antibióticos de *Staphylococcus epidermidis* em biofilmes, cem por cento dos isolados eram suscetíveis ao antibiótico vancomicina quando testados em estado planctônico, mas quase setenta e cinco por cento deles eram completamente resistentes ao mesmo antibiótico quando testados a partir de um biofilme. Além disso, a alta densidade populacional e a proximidade celular dentro do biofilme facilitam a transferência horizontal de genes, incluindo genes de resistência, através de mecanismos como a transformação, acelerando a evolução e disseminação da resistência na população bacteriana.

4.6. A epidemiologia global e regional da resistência antimicrobiana

A distribuição geográfica da resistência antimicrobiana em *S. pneumoniae* apresenta uma heterogeneidade marcante, refletindo diferenças nas políticas de saúde pública, padrões de prescrição de antibióticos, cobertura vacinal e sistemas de vigilância epidemiológica. Essa variação regional é um testemunho da complexa interação entre fatores humanos, microbianos e ambientais que moldam a evolução e disseminação da resistência. Na Ásia, particularmente

em países como China, Índia e Vietnã, observam-se algumas das mais altas taxas de resistência a múltiplos fármacos. Estudos indicam que a prevalência de cepas resistentes à penicilina pode ultrapassar cinquenta por cento em algumas regiões, com taxas igualmente preocupantes de resistência a macrolídeos. Essa situação é atribuída, em parte, ao uso excessivo e muitas vezes inadequado de antibióticos, incluindo a automedicação e a prescrição empírica sem confirmação microbiológica.

A América Latina apresenta um panorama igualmente desafiador. Países como Brasil, México e Argentina reportam taxas crescentes de resistência, especialmente entre isolados de doença invasiva. No Brasil, estudos recentes demonstram a emergência do sorotipo 19A como um dos principais responsáveis por infecções pneumocócicas invasivas, com perfis de multirresistência preocupantes. A situação é agravada por disparidades no acesso à saúde, variações na implementação de programas de vacinação e limitações nos sistemas de vigilância microbiológica em algumas regiões. Em contraste, a Europa Ocidental e a América do Norte têm conseguido manter taxas de resistência relativamente mais controladas, embora não sem desafios. A implementação de programas robustos de uso racional de antimicrobianos, a alta cobertura vacinal com vacinas conjugadas pneumocócicas e sistemas de vigilância bem estabelecidos têm contribuído para essa situação mais favorável.

5850

4.7. A colonização nasofaríngea e a transmissão do pneumococo

A colonização nasofaríngea assintomática é o primeiro passo na patogênese das infecções pneumocócicas e desempenha um papel central na epidemiologia e na evolução da resistência. A taxa de colonização nasofaríngea do pneumococo é maior em crianças, principalmente durante os primeiros anos de vida, com taxas de colonização nasofaríngea variando de vinte a cinquenta por cento em crianças saudáveis. Em contraste, na população adulta saudável, as taxas de colonização nasofaríngea variam de cinco a trinta por cento. A transmissão de pneumococos de crianças para contatos domiciliares ou adultos é a principal causa de colonização nasofaríngea e da disseminação de clones resistentes a antibióticos.

O pneumococo sofre transformação genética e pode adquirir DNA de outros estreptococos. Durante a colonização nasofaríngea assintomática, ocorre a seleção de pneumococos resistentes, especialmente em crianças, porque elas carregam pneumococos com mais frequência e por períodos mais longos. Além disso, as crianças são mais frequentemente expostas a antibióticos. Interessantemente, o uso de fluoroquinolonas em crianças é limitado, e esse efeito adverso pode explicar por que a taxa de resistência do pneumococo às

fluoroquinolonas permanece baixa. A colonização é um estado dinâmico, com aquisição, persistência e eliminação de diferentes sorotipos ao longo do tempo. A duração média da colonização varia de semanas a meses, sendo influenciada por fatores como a idade do hospedeiro, o sorotipo específico, a presença de anticorpos e a exposição a antibióticos.

4.8. O impacto das vacinas conjugadas e o fenômeno de substituição de sorotipos

A epidemiologia das infecções pneumocócicas é uma interação dinâmica entre a diversidade de sorotipos do patógeno, a suscetibilidade do hospedeiro e a pressão seletiva imposta tanto pelo uso de antibióticos quanto pela vacinação. Antes da era das vacinas conjugadas, a doença pneumocócica era uma das principais causas de morbimortalidade infantil em todo o mundo. A introdução da vacina conjugada heptavalente em dois mil, e posteriormente da vacina treze-valente em dois mil e dez, representou um avanço monumental na saúde pública. Essas vacinas foram extremamente eficazes na redução da incidência de doença pneumocócica invasiva causada pelos sorotipos incluídos na vacina.

No entanto, a pressão imune seletiva sobre a população de pneumococos levou a um fenômeno conhecido como substituição de sorotipos. Os sorotipos vacinais foram suprimidos, mas o nicho ecológico na nasofaringe foi rapidamente ocupado por sorotipos não vacinais. Infelizmente, muitos desses sorotipos emergentes, como o 19A, que foi posteriormente incluído na vacina conjugada treze-valente, e outros como o 22F, 33F e 15B/C, já eram ou se tornaram resistentes a múltiplos antibióticos. Essa dinâmica demonstra a notável capacidade de adaptação do pneumococo. A contínua evolução do patógeno exige uma vigilância epidemiológica e genômica constante para monitorar a distribuição de sorotipos e os perfis de resistência. A resposta da saúde pública tem sido o desenvolvimento de vacinas com maior número de valências, como a vacina conjugada quinze-valente e a vacina conjugada vinte-valente, que visam ampliar a cobertura contra os sorotipos emergentes.

5851

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura científica consultada revela que o *Streptococcus pneumoniae* permanece como um dos patógenos bacterianos de maior relevância clínica global, com impacto substancial sobre a saúde pública. Os resultados evidenciam que a resistência antimicrobiana em pneumococos é um fenômeno multifatorial, impulsionado pela pressão seletiva do uso de antibióticos, pela dinâmica evolutiva pós-vacinal e pela capacidade intrínseca do patógeno de

formar biofilmes protetores. A interação complexa desses fatores cria um cenário epidemiológico em constante transformação, que demanda vigilância e inovação contínuas.

No que concerne aos mecanismos moleculares de resistência, os achados consolidam a compreensão de que a resistência a antibióticos em *S. pneumoniae* é mediada por uma diversidade de estratégias, incluindo a alteração de alvos enzimáticos, como as proteínas de ligação à penicilina, a metilação do RNA ribossomal e o efluxo ativo de fármacos. A resistência aos betalactâmicos, mediada por alterações nas proteínas de ligação à penicilina, é prevalente em diversas regiões do mundo, com taxas que podem ultrapassar cinquenta por cento em algumas áreas da Ásia. A resistência aos macrolídeos, por sua vez, apresenta variações geográficas significativas, com predomínio do mecanismo de metilação ribossomal na Europa e maior prevalência de bombas de efluxo na América do Norte. A resistência às fluoroquinolonas, embora ainda relativamente incomum, é uma preocupação emergente, especialmente em populações com maior exposição a esses fármacos.

De forma crítica, a formação de biofilmes emerge como um fator central que amplifica a resistência antimicrobiana, criando um santuário para o patógeno, onde ele se protege tanto da ação dos antimicrobianos quanto da resposta imune do hospedeiro. Os estudos revisados demonstram que bactérias em biofilmes podem exibir resistência de dez a mil vezes superior em comparação com células planctônicas, fenômeno atribuído à barreira física da matriz extracelular, às alterações nos microambientes internos e à presença de células persistentes em estado de dormência. Essa capacidade de persistência em biofilmes é fundamental para a cronicidade de infecções, como a otite média recorrente, e para a disseminação de genes de resistência através da transferência horizontal facilitada pela proximidade celular.

5852

A era pós-vacinas conjugadas, embora marcada por um sucesso retumbante na redução da doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos vacinais, ilustra uma fascinante e preocupante corrida armamentista evolutiva. O fenômeno da substituição de sorotipos, com a emergência de cepas não vacinais e frequentemente multirresistentes, sublinha a necessidade de uma estratégia de imunização dinâmica. A introdução das vacinas conjugadas heptavalente e treze-valente resultou em redução significativa da doença invasiva pelos sorotipos incluídos, muitos dos quais eram multirresistentes. Contudo, a ascensão de sorotipos não vacinais, como o 19A antes da introdução da vacina treze-valente, e mais recentemente os sorotipos 22F, 33F e 15B/C, demonstra a plasticidade do pneumococo e sua capacidade de evadir a pressão imune.

Do ponto de vista epidemiológico, as variações regionais nas taxas de resistência refletem diferenças nas políticas de saúde pública e no uso de antimicrobianos. Regiões com

programas robustos de uso racional de antimicrobianos e alta cobertura vacinal, como a Europa Ocidental, apresentam taxas de resistência mais controladas. Em contraste, áreas com uso excessivo de antibióticos e cobertura vacinal limitada, como partes da Ásia e da América Latina, enfrentam prevalências alarmantes de cepas multirresistentes. No Brasil, estudos recentes apontam para a emergência do sorotipo 19A como um dos principais responsáveis por infecções invasivas, com perfis de multirresistência que desafiam as opções terapêuticas disponíveis.

A colonização nasofaríngea, particularmente em crianças, desempenha um papel central na epidemiologia e na evolução da resistência. As crianças são os principais reservatórios do pneumococo, com taxas de colonização que podem atingir cinquenta por cento, e a exposição frequente a antibióticos nessa população favorece a seleção de cepas resistentes. A transmissão domiciliar a partir de crianças colonizadas é uma via importante de disseminação de clones resistentes para adultos. Além disso, a nasofaringe é um ambiente propício para a transformação natural, facilitando a aquisição de genes de resistência de outras espécies de estreptococos.

As implicações clínicas da resistência antimicrobiana são profundas. Na pneumonia adquirida na comunidade, a resistência de baixo nível à penicilina geralmente não está associada a falha terapêutica quando doses adequadas são administradas, devido às altas concentrações alcançadas no tecido pulmonar. No entanto, a resistência de alto nível e a multirresistência podem complicar o tratamento, especialmente em pacientes gravemente enfermos. Na meningite pneumocócica, a barreira hematoencefálica limita a penetração de antibióticos, e a resistência pode levar a concentrações subótimas no líquido cefalorraquidiano, resultando em desfechos clínicos desfavoráveis, incluindo maior mortalidade e sequelas neurológicas. Na otite média, a resistência e a formação de biofilmes contribuem para falhas terapêuticas, tratamentos prolongados e recorrências.

5853

Ante a problemática apresentada e os objetivos delineados, os resultados desta revisão permitem concluir que o controle eficaz das infecções pneumocócicas e da resistência antimicrobiana associada requer uma abordagem multifacetada e integrada. A vacinação continua sendo a pedra angular da prevenção, e o desenvolvimento contínuo de vacinas com maior número de valências é essencial para ampliar a cobertura contra sorotipos emergentes. O uso racional de antimicrobianos é fundamental para reduzir a pressão seletiva que impulsiona a evolução da resistência, incluindo a promoção de diagnósticos precisos, a prescrição criteriosa e a adesão às durações recomendadas de tratamento. A vigilância epidemiológica e microbiológica robusta é crucial para monitorar tendências e detectar precocemente cepas emergentes. No horizonte da inovação terapêutica, abordagens que visem desestabilizar

biofilmes, o desenvolvimento de vacinas baseadas em proteínas conservadas e a medicina de precisão representam caminhos promissores para o futuro.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão de literatura reafirma o *Streptococcus pneumoniae* como um patógeno de extraordinária relevância para a saúde pública global, cuja complexidade biológica e capacidade adaptativa continuam a desafiar as estratégias de controle e tratamento. A análise integrada dos dados disponíveis revela que a resistência antimicrobiana no pneumococo é um fenômeno multifacetado, impulsionado não apenas pela pressão seletiva do uso de antibióticos, mas também pela dinâmica evolutiva moldada pela vacinação e pela capacidade intrínseca do patógeno de formar biofilmes protetores. A interação desses fatores cria um cenário em constante mudança, que exige vigilância e inovação contínuas.

Os principais achados desta revisão consolidam a compreensão de que a resistência a antibióticos em *S. pneumoniae* é mediada por uma diversidade de mecanismos moleculares, incluindo a alteração de alvos enzimáticos, como as proteínas de ligação à penicilina, a metilação do RNA ribossomal e o efluxo ativo de fármacos. De forma crítica, a formação de biofilmes emerge como um fator central que amplifica essa resistência, criando um santuário para o patógeno, onde ele se protege tanto da ação dos antimicrobianos quanto da resposta imune do hospedeiro. Essa capacidade de persistência em biofilmes é fundamental para a cronicidade de infecções e para a disseminação de genes de resistência, representando um dos maiores desafios terapêuticos atuais.

5854

Adicionalmente, a era pós-vacinas conjugadas, embora marcada por um sucesso retumbante na redução da doença pneumocócica invasiva, ilustra uma fascinante e preocupante corrida armamentista evolutiva. O fenômeno da substituição de sorotipos, com a emergência de cepas não vacinais e frequentemente multirresistentes, sublinha a necessidade de uma estratégia de imunização dinâmica, que incorpore o desenvolvimento de vacinas de nova geração e, potencialmente, abordagens que visem alvos proteicos conservados, independentes do sorotipo.

As implicações para a prática clínica e para a saúde pública são profundas. Clinicamente, há uma necessidade urgente de fortalecer os programas de uso racional de antimicrobianos, baseando as decisões terapêuticas em dados de vigilância local e no uso criterioso de testes de sensibilidade. Para a saúde pública, a mensagem é clara: o controle do pneumococo exige uma

abordagem integrada e multifacetada. Isso inclui o fortalecimento e a ampliação dos programas de vacinação, a manutenção de sistemas de vigilância genômica e epidemiológica robustos para monitorar a evolução do patógeno em tempo real, e o investimento contínuo em pesquisa e desenvolvimento de novas vacinas, novos agentes antimicrobianos e estratégias anti-biofilme.

Olhando para o futuro, as perspectivas para o controle do *S. pneumoniae* dependem da capacidade de inovar e de antecipar sua evolução. A busca por vacinas de cobertura universal, o desenvolvimento de terapias que possam desestabilizar ou penetrar os biofilmes, e a exploração de abordagens de medicina de precisão são caminhos promissores. A luta contra este antigo adversário está longe de terminar, mas através de um esforço colaborativo e multidisciplinar, envolvendo cientistas, profissionais de saúde e formuladores de políticas, é possível continuar a reduzir o fardo global das doenças pneumocócicas. A compreensão aprofundada dos aspectos microbiológicos, clínicos e epidemiológicos do pneumococo, assim como das estratégias de prevenção e tratamento, é essencial para a prática farmacêutica, médica e de saúde pública, fundamentando o desenvolvimento de políticas de controle mais eficazes para mitigar o impacto global deste formidável patógeno.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

5855

A metodologia utilizada para a pesquisa e composição deste artigo foi realizada a partir da consulta e verificação em várias literaturas pertinentes ao tema abordado neste projeto como artigos publicados na internet, sendo as literaturas consideradas para a principal finalidade de construção do conhecimento, fundamentação e comprovação do contexto histórico e científico. As etapas metodológicas incluíram definição da questão de pesquisa, seleção das bases de dados, busca sistemática, triagem, extração e análise dos dados, de modo a assegurar a relevância e a confiabilidade das informações.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas principais bases de dados científicas como PubMed, Scientific Electronic Library (SciELO), National Library of Medicine (NIH) e American Society for Microbiology (ASM), selecionadas pela abrangência e credibilidade na área científica. Foram incluídas publicações recentes que compreendiam o período de tempo entre janeiro de 2022 e setembro de 2025, disponíveis em inglês ou português. Para a busca, utilizaram-se descritores como “*Streptococcus pneumoniae*”, “epidemiology”, “antimicrobial resistance” e “pneumococcal infections”, “*Streptococcus pneumoniae* antimicrobial resistance”, “*Streptococcus pneumoniae* resistance mechanism” combinados por operadores booleanos (and, or). Filtros de período foram aplicados para refinar os resultados. Dentre os artigos obtidos

através da pesquisa, foram selecionados aqueles mais pertinentes ao assunto que se enquadravam na proposta central e problemática da pesquisa. Foram incluídos artigos originais, revisões, estudos multicêntricos e relatórios epidemiológicos que abordassem diretamente a epidemiologia do *Streptococcus pneumoniae* e/ou padrões de resistência antimicrobiana. Excluíram-se trabalhos duplicados, artigos sem acesso ao texto completo, resumos de eventos científicos e estudos que não apresentassem dados relevantes sobre o tema.

A triagem inicial consistiu na leitura de títulos e resumos ou *abstract* para identificar a pertinência. Os artigos potencialmente elegíveis foram separados e então realizada uma breve leitura da discussão e apresentação de resultados e avaliados quanto à qualidade metodológica. As literaturas pertinentes foram então selecionadas para leitura completa e embasamento teórico. Para cada estudo incluído, registraram-se informações como ano e local de publicação, população estudada, métodos laboratoriais utilizados, dados epidemiológicos e padrões de resistência identificados.

Os dados extraídos foram analisados de forma qualitativa e descritiva. As informações foram organizadas em categorias temáticas, permitindo comparar tendências epidemiológicas, variações regionais e alterações recentes na resistência antimicrobiana do *S. pneumoniae*. Aspectos como o impacto das vacinas pneumocócicas, a emergência de cepas multirresistentes e as implicações para a saúde pública foram destacados quando pertinentes. 5856

Por tratar-se de uma revisão de literatura, sem envolvimento direto de seres humanos ou animais, não foi necessária a submissão do estudo a um Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as diretrizes da Resolução CNS nº 510/2016.

Desse modo, para a construção do presente artigo foram utilizados cerca de 20 (vinte) artigos versando sobre dados epidemiológicos, aspectos de desempenho e resistência com o tratamento das infecções com determinados antibióticos e meios alternativos que levassem à inflexão na epidemiologia da doença.

8. Justificativa

A escolha do tema para este artigo de revisão fundamenta-se em sua alta relevância epidemiológica e clínica, além do crescente impacto da resistência antimicrobiana. Seu estudo se mostra essencial diante do cenário atual de saúde pública, onde a resistência bacteriana representa um desafio crescente para o tratamento de infecções respiratórias e invasivas. Compreender a distribuição de sorotipos, os mecanismos de resistência e os fatores de risco associados é fundamental para promover estratégias de prevenção e manejo clínico mais

eficazes. Mesmo com a introdução de vacinas eficazes, surtos de cepas resistentes continuam a desafiar o controle da doença, ampliando a morbimortalidade em populações vulneráveis e exigindo respostas rápidas e embasadas.

A revisão da literatura permite consolidar evidências recentes sobre a evolução do patógeno, os impactos da vacinação e a disseminação de cepas multirresistentes, oferecendo uma visão abrangente da problemática pneumocócica. Sem uma análise aprofundada, profissionais de saúde e gestores públicos podem enfrentar dificuldades para tomar decisões baseadas em dados atualizados, aumentando o risco de insucesso terapêutico e de disseminação de cepas resistentes.

Portanto, este artigo busca fornecer subsídios para a formulação de políticas de saúde, estratégias de vigilância e uso racional de antimicrobianos. A compreensão desses aspectos é crucial para o manejo clínico das infecções pneumocócicas, a prevenção de complicações e a implementação de intervenções de saúde pública mais eficazes.

REFERÊNCIAS

SUN H, Chai X, Xu G, Wei S. The Formation and Drug Resistance Mechanism of Biofilm for *Streptococcus pneumoniae* Infection in Severe Respiratory Patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2023 Jan 31;69(1):75-80. doi: 10.14715/cmb/2022.69.1.13. PMID: 37213152.

5857

LI L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. *Microbiol Res*. 2023 Jan;266:127221. doi: 10.1016/j.micres.2022.127221. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36244081.

CILLÓNIZ C, Garcia-Vidal C, Ceccato A, Torres A. Antimicrobial Resistance Among *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Resistance in the 21st Century*. 2018 Mar 7:13–38. doi: 10.1007/978-3-319-78538-7_2. PMCID: PMC7122384.

CENTERS for Disease Control and Prevention (CDC). Antimicrobial resistance threats report. Atlanta: CDC, 2023.

LI, L. (2023). *Streptococcus pneumoniae* and antimicrobial resistance: clinical impact and public health perspectives. *Journal of Medical Microbiology*.

MILLER, E., Andrews, N., Waight, P., Slack, M. (2023). Impact of higher-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease. *Vaccine*, 41(12), 2023–2032.

O'BRIEN, K. L., Wolfson, L. J., Watt, J. P., et al. (2022). Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children: global estimates. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(4), 439–452.

WORLD Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria. Geneva: WHO, 2021.

PRINZI, Andrea. The Role of Bacterial Biofilms in Antimicrobial Resistance. American Society of Microbiology, 2023. Disponível em: <https://asm.org/articles/2023/march/the-role-of-bacterial-biofilms-in-antimicrobial-re>.

SOLA, G. S., Costa, M. R. N., Silva, T. A., Costa, M. R. L., Souza, R. R., Peters, L. P., Carvalho, C. M., & Silva, B. K. A.. (2023). Antimicrobial potential of extracts from leaves and culms of an Amazonian native bamboo. *Brazilian Journal of Biology*, 83, e277199. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.277199>

PRIMON-Barros, M., Varela, F. H., Polese-Bonatto, M., Sartor, I. T. S., Azevedo, T. R., David, C. N. de , Tonini, M. L., Stein, R. T., Scotta, M. C., & Dias, C. A. G.. (2024). High prevalence of 19A pneumococcal serotype carriage during the COVID-19 pandemic in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 28(6), 104467. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.104467>

KURTZ, P., Peloso, P. F. D., & Bozza, F. A.. (2025). Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* from invasive pneumococcal disease in Brazil. *Critical Care Science*, 37, e20250204. <https://doi.org/10.62675/2965-2774.20250204>

MACEDO, C. E., Ferreira, A. M., Barcelos, L. da S., Alvim, A. L. S., Carneiro, L. M., Martins, S. R., Andrade, D. de , Rigotti, M. A., Gasques, R. P., Silva Junior, V. A. da , Oliveira, L. B. de , Carvalho, H. E. F. de , & Sousa, A. F. L. de .. (2024). Contamination of equipment and surfaces in the operating room anesthesia workspace: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 142(4), e2023177. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2023.0177.R1.291123>