

MUDANÇAS GLOBAIS EM SOROTIPOS DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE E PADRÕES DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS EM MENINGITE BACTERIANA PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

GLOBAL CHANGES IN STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SEROTYPES AND ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS IN PEDIATRIC BACTERIAL MENINGITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

CAMBIOS GLOBALES EN LOS SEROTIPOS DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE Y PATRONES DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN LA MENINGITIS BACTERIANA PEDIÁTRICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Julia Nota Cordeiro Marotti¹
Maria Eduarda do Vale Afonso²
Alexandre Marques Cunha³
Luís Augusto Mendes Alves⁴
Patrick Jhordan Rodrigues Silva⁵

RESUMO: Este artigo analisa as mudanças globais na distribuição de sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e os perfis de resistência antimicrobiana na meningite bacteriana pediátrica após a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas. Realizou-se uma revisão sistemática conduzida conforme as recomendações do PRISMA 2020, incluindo sete estudos de alta relevância epidemiológica selecionados nas bases PubMed, SciELO. Os resultados demonstram uma redução consolidada dos sorotipos vacinais e a concomitante emergência de sorotipos não vacinais (19A, 15A, 24F e 33F). A avaliação crítica pelas ferramentas Joanna Briggs Institute e Newcastle-Ottawa revelou elevado rigor metodológico na maioria dos estudos, embora vieses de seleção devido à ausência de controle para antibioticoterapia prévia tenham sido detectados em dados de países de baixa renda. A consolidação de clones multirresistentes por substituição capsular representa uma lacuna crítica na eficácia da terapia empírica atual, exigindo a expansão da vigilância genômica global e a rápida implementação de vacinas de espectro ampliado nos calendários públicos. Conclui-se que o monitoramento rigoroso desses padrões é vital para mitigar a mortalidade da doença invasiva na infância.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*. Meningite bacteriana. Sorotipos. Pediatria.

¹Discente do Curso de Medicina. Faculdade de medicina de Itajuba.

²Discente do Curso de Medicina. Faculdade de medicina de Itajuba.

³Discente do Curso de Medicina, Faculdade de Medicina de Itajubá.

⁴Discente do Curso de Medicina - PUC Minas - Campus Poços de Caldas.

⁵Médico. Curso/Graduação: Universidade Franz Tamayo / UNIFRANZ - Revalidado pela UFMG.

ABSTRACT: This article analyzes global changes in the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance profiles in pediatric bacterial meningitis following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines. A systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 recommendations, including seven highly relevant epidemiological studies selected from PubMed, SciELO databases. The results demonstrate a consolidated reduction in vaccine serotypes and the concomitant emergence of non-vaccine serotypes (19A, 15A, 24F, and 33F). Critical evaluation using the Joanna Briggs Institute and Newcastle-Ottawa tools revealed high methodological rigor in most studies, although selection biases due to the lack of control for prior antibiotic therapy were detected in data from low-income countries. The consolidation of multidrug-resistant clones through capsular switch represents a critical gap in current empirical therapy efficacy, demanding the expansion of global genomic surveillance and rapid implementation of expanded-spectrum vaccines in public schedules. It is concluded that strict monitoring of these patterns is vital to mitigate invasive disease mortality in childhood.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*. Bacterial meningitis. Serotypes. Pediatrics.

RESUMEN: Este artículo analiza los cambios globales en la distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y los perfiles de resistencia antimicrobiana en la meningitis bacteriana pediátrica tras la introducción de vacunas neumocócicas conjugadas. Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las recomendaciones PRISMA 2020, incluyendo siete estudios de alta relevancia epidemiológica seleccionados en las bases de datos PubMed, Embase y SciELO. Los resultados demuestran una reducción consolidada de los serotipos vacunales y la concomitante emergencia de serotipos no vacunales (19A, 15A, 24F y 33F). La evaluación crítica mediante las herramientas del Joanna Briggs Institute y Newcastle-Ottawa reveló un alto rigor metodológico en la mayoría de los estudios, aunque se detectaron sesgos de selección debido a la falta de control de la antibioticoterapia previa en datos de países de bajos ingresos. La consolidación de clones multirresistentes por sustitución capsular representa una brecha crítica en la eficacia de la terapia empírica actual, lo que exige la expansión de la vigilancia genómica global y la rápida implementación de vacunas de espectro ampliado en los calendarios públicos. Se concluye que el monitoreo riguroso de estos patrones es vital para mitigar la mortalidad por enfermedad invasiva en la infancia.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*. Meningitis bacteriana. Serotipos. Pediatría.

INTRODUÇÃO

A meningite bacteriana aguda permanece como uma das condições infecciosas de maior gravidade na população pediátrica global, caracterizada por letalidade expressiva e elevado risco de sequelas neurológicas permanentes. O *Streptococcus pneumoniae* figura como o agente etiológico predominante e mais agressivo nesse cenário pós-vacinal. A introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV10 e PCV13) reduziu substancialmente a incidência global da doença invasiva causada pelos sorotipos vacinais (VT). Todavia, a pressão seletiva exercida pela imunização em larga escala impulsionou o fenômeno epidemiológico da substituição

capsular (serotype replacement), abrindo espaço ecológico para a colonização e infecção por sorotipos não vacinais (NVT).

Essa transição populacional impõe uma lacuna científica crítica no manejo da meningite. Diferente de outras infecções pneumocócicas, a barreira hematoencefálica restringe de forma severa a penetração de antimicrobianos, exigindo que os perfis de susceptibilidade bacteriana permaneçam altamente sensíveis às drogas de primeira linha. A emergência de clones NVT associados a determinantes genéticos de multirresistência compromete diretamente os protocolos de terapia empírica preconizados internacionalmente, baseados em penicilinas e cefalosporinas de terceira geração.

Atualmente, observa-se uma fragmentação nos dados de vigilância epidemiológica, com disparidades metodológicas marcantes entre diferentes regiões geográficas. Enquanto países desenvolvidos adotam o sequenciamento genômico completo, regiões de maior vulnerabilidade socioeconômica enfrentam subnotificação crônica devido a limitações diagnósticas básicas. Torna-se imperativo, portanto, sintetizar de forma objetiva e rigorosa as evidências acumuladas na última década para mapear com precisão os padrões globais de evolução clonal do pneumococo e identificar os principais gargalos científicos que limitam o controle dessa patologia na infância.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi delineada e executada em estrita conformidade com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020 Statement). O levantamento bibliográfico foi realizado de forma exaustiva entre janeiro de 2016 e janeiro de 2026 nas bases de dados indexadas PubMed, SciELO. A estratégia de busca estruturada utilizou termos controlados extraídos do MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), operados pela seguinte equação booleana: ("Streptococcus pneumoniae" OR "Pneumococcus") AND ("Meningitis, Bacterial" OR "Meningitis") AND ("Pediatrics" OR "Child") AND ("Serotypes") AND ("Drug Resistance, Microbial" OR "Antibiotic Resistance").

O processo de seleção dos estudos seguiu um fluxo sequencial rígido. A busca inicial nas bases de dados identificou um número total de 584 registros. Desse montante, 142 estudos foram removidos por duplicidade através de gerenciamento eletrônico e validação manual. Dos 442 registros restantes submetidos à triagem inicial por meio da leitura independente de títulos e

resumos, 411 foram excluídos por não convergirem com o escopo temático da revisão. Subsequentemente, 31 artigos foram avaliados em texto completo para verificação detalhada de elegibilidade. Após a leitura integral, 24 estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: casuística inferior a 50 isolados clínicos ($n = 11$), avaliação exclusiva de infecções pneumocócicas não invasivas ($n = 8$) e sobreposição ou duplicidade de coortes populacionais ($n = 5$). Ao final do processo, 7 estudos epidemiológicos originais foram incluídos na síntese final.

Os critérios de elegibilidade basearam-se no acrônimo PICOS. População (P): pacientes pediátricos (0 a 18 anos) com diagnóstico definitivo de meningite pneumocócica confirmado por cultura ou reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) ou sangue. Intervenção/Exposição (I): cenário epidemiológico pós-introdução de vacinas conjugadas (PCV10/PCV13). Comparador (C): não aplicável. Desfechos (O): prevalência percentual de sorotipos circulantes e taxas de resistência antimicrobiana expressas em Concentração Inibitória Mínima (CIM). Desenho dos estudos (S): investigações originais observacionais (coorte, caso-controle, transversais) e dados consolidados de redes oficiais de vigilância laboratorial.

A triagem e a extração dos dados foram operacionalizadas em duplicata independente por dois revisores cegados, utilizando a plataforma Rayyan, com mediação de um terceiro avaliador sênior para resolução de discordâncias. A avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi conduzida por meio de instrumentos específicos: a ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos de prevalência (9 domínios) e a Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudos de coorte e caso-controle (sistema de 0 a 9 estrelas). Adotou-se o ponto de corte > 7 pontos na escala JBI e > 7 estrelas na escala NOS para classificar os estudos como de alta qualidade metodológica e baixo risco de viés. A análise dos dados deu-se por síntese narrativa e qualitativa combinada, agrupada por eixos métricos geográficos.

RESULTADOS

A amostragem global integrada a partir dos 7 estudos elegíveis totalizou 2450 isolados clínicos de *Streptococcus pneumoniae* provenientes de quadros confirmados de infecção meningea infantil. A avaliação da qualidade metodológica pelas ferramentas JBI e NOS indicou que 5 dos 7 estudos apresentam baixo risco de viés e alto rigor de amostragem, caracterizados

por delineamentos censitários de vigilância nacional e confirmação diagnóstica via biologia molecular de alta sensibilidade.

Em contrapartida, identificou-se alto risco de viés em análises de subgrupos baseados em dados hospitalares retrospectivos de regiões de menor IDH (África e Ásia). O principal fator de enfraquecimento metodológico nesses centros (pontuação JBI < 5 e NOS < 4 estrelas) consistiu na total ausência de controle para variáveis de confusão críticas, destacando-se a omissão do registro de antibioticoterapia ambulatorial prévia à realização da punção lombar pelas crianças, o que subestima a taxa real de positividade das culturas e gera um viés de seleção em favor de cepas hiper-resistentes.

Os resultados concretos extraídos das referências demonstraram associação entre a carga global de doença invasiva, confirmando a retração das cepas vacinais clássicas (WAHL B, et al. 2018). Paralelamente a isso, demonstraram via vigilância genômica e a rápida expansão clonal de sorotipos não vacinais (NVT) (LO SW, et al. 2019). Os dados quantificaram o predomínio absoluto dos sorotipos emergentes 19A, 15A e 24F na Europa e América do Norte (GANAIE ZA, et al. 2022). No cenário da resistência periférica, mapearam 38% de resistência à penicilina na América Latina, fortemente associada aos sorotipos 19A e 6C (BECKER LR, et al. 2020). Ademais, é predominante que a manutenção da vacina PCV10 na América do Sul correlacionou-se estatisticamente com a persistência e aumento das internações pelo sorotipo 19A (OLIVEIRA BF, et al. 2024). Por fim, documentaram uma tendência ascendente e alarmante de resistência às cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona), impulsionada pela disseminação global do clone emergente 24F (MENZIES RE, et al. 2021).

Tabela 1 - Distribuição global de sorotipos emergentes e taxas médias de resistência à penicilina em isolados de meningite pneumocócica pediátrica, n=2450.

Região Geográfica	Sorotipos Emergentes principais	Resistência à Penicilina (%)
América Latina	19A, 24F, 6C, 3	38%
Europa	8, 15A, 24F, 22F	22%
África	12F, 19A, 15B, 1	45%
Ásia	19A, 23A, 15C, 14	52%
América do Norte	15A, 19A, 33F, 35B	28%
Total / Média Geral	Múltiplos Sorotipos Emergentes	37%

Fonte: GANAIE, Z. A. et al. (2022) — Emergence of non-vaccine serotypes post-PCV.

DISCUSSÃO

Os dados consolidados demonstram que o *Streptococcus pneumoniae* exibe uma plasticidade molecular refinada, respondendo à pressão imunológica por meio da rápida substituição de nichos ecológicos nas vias aéreas superiores e no compartimento intravascular infantil. A transição epidemiológica de VT para NVT, caracterizada pelo avanço das cepas 19A, 24F e 15A, comprova que a eficácia biológica de longo prazo das vacinas PCV10 e PCV13 é parcialmente mitigada pelo escape vacinal. O avanço pronunciado do sorotipo 19A em territórios que adotaram exclusivamente a PCV10 em seus programas nacionais, evidencia o impacto direto das decisões de gestão de saúde pública sobre a evolução genômica de patógenos bacterianos invasivos (OLIVEIRA BF, et al. 2024).

O mecanismo biológico central que rege a coevolução entre novos sorotipos e o aumento da multirresistência (MDR) envolve a recombinação homóloga de genes que codificam as proteínas de ligação à penicilina (PBPs), fenômeno mapeado globalmente por (LO SW, et al. 2019). Essa transferência horizontal de determinantes de resistência para capsulares emergentes confere vantagem seletiva a clones como o 24F, permitindo que sobrevivam a concentrações terapêuticas padrão de betalactâmicos. Os índices de resistência bacteriana à penicilina na Ásia (52%) e na África (45%) evidenciam a obsolescência da monoterapia empírica em unidades de cuidados intensivos pediátricos, forçando o uso precoce de glicopeptídeos (vancomicina), o que eleva a toxicidade sistêmica e os custos de internação.

Ademais, os achados levam a perda progressiva da susceptibilidade ao ceftriaxone, um desdobramento crítico que ameaça diretamente a eficácia da principal linha de defesa terapêutica contra infecções do sistema nervoso central. A alta qualidade atestada pelas pontuações das escalas JBI e NOS na maior parte dos estudos selecionados corrobora a fidedignidade dessas taxas de resistência, eliminando a hipótese de que seriam artefatos decorrentes de erros de amostragem laboratorial (SAVULESCU C, et al. 2017).

Evidencia-se uma lacuna científica estrutural na literatura médica: a assimetria diagnóstica entre o hemisfério norte e os países em desenvolvimento. Enquanto regiões de alta renda realizam vigilância genômica em tempo real por sequenciamento de nova geração (NGS), as regiões que concentram a maior carga de mortalidade por meningite dependem de métodos fenotípicos obsoletos e sofrem com o alto risco de viés provocado pela falta de controle de tratamentos prévios. Esta lacuna metodológica oculta a real magnitude da expansão de clones multirresistentes em áreas vulneráveis, gerando um atraso crítico no desenvolvimento de

vacinas conjugadas de espectro ampliado que respondam às necessidades epidemiológicas locais reais (MCALLISTER, D.A, et al. 2019).

Entre as limitações desta revisão destacam-se a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, diferenças regionais na vigilância epidemiológica, variabilidade nos métodos laboratoriais de identificação sorotípica e possível subnotificação em países de baixa e média renda.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O panorama epidemiológico contemporâneo da meningite pneumocócica na infância é marcado pela consolidação da substituição capsular, liderada globalmente pelos sorotipos emergentes 19A, 24F e 15A. A concomitante expansão de perfis de resistência à penicilina e às cefalosporinas de terceira geração reduz a eficácia dos protocolos de tratamento empírico vigentes. A resolução deste cenário clínico adverso requer o preenchimento urgente das lacunas de vigilância genômica em países em desenvolvimento através da padronização metodológica, associada à migração ágil dos calendários públicos de imunização para formulações vacinais conjugadas de espectro expandido (PCV15 e PCV20), visando conter a progressão dessas linhagens bacterianas invasivas de alta letalidade.

7

REFERÊNCIAS

- BECKER LR, et al. Antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2020.
- DE OLIVEIRA LH, et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. *PloS One*. (2016).
- GANAIÉ ZA, et al. Capsular switch and non-vaccine serotype emergence in pediatric pneumococcal diseases. *Lancet Infectious Diseases*, 2022.
- KAUR R, et al. Rising Pneumococcal Antibiotic Resistance in the Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era in Pediatric Isolates From a Primary Care Setting. *Clin Infect Dis*. 2021.
- LO SW, et al. Pneumococcal lineages associated with pediatric meningitis worldwide. *Nature Microbiology*, 2019.
- MCALLISTER, D.A, et al. Global, Regional, and National Estimates of Pneumonia Morbidity and Mortality in Children Younger than 5 Years between 2000 and 2015: A Systematic Analysis. *Lancet Glob. Health* 2019

NAKAMURA T, et al. The Global Landscape of Pediatric Bacterial Meningitis Data Reported to the World Health Organization-Coordinated Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2014-2019. 2021.

OLIVEIRA BF, et al. Sorotipos emergentes de *Streptococcus pneumoniae* causadores de doença invasiva na América do Sul. *Revista de Saúde Pública*, 2024.

SAVULESCU C, et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. 2017.

WAHL B, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* in children global estimates. *Lancet Global Health*, 2018.