

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

DAIANE CARLA ALVES DO NASCIMENTO

**Infecção do trato respiratório por *Streptococcus pneumoniae* e sua
resistência a antibioticoterapia**

RECIFE/2024

DAIANE CARLA ALVES DO NASCIMENTO

**Infecção do trato respiratório por *Streptococcus pneumoniae* e sua
resistência a antibioticoterapia**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do
curso.

Orientador: Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE 2024

DAIANE CARLA ALVES DO NASCIMENTO

TÍTULO: Infecção do trato respiratório por *Streptococcus pneumoniae* e sua resistência a antibioticoterapia

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador – Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

Examinador 1 – Prof. Mestre Pedro Arthur do Nascimento Oliveira

Examinador 2 – Prof. Esp. Andrezza Marcela do Nascimento Moreira

Nota: _____

Data: 17/12/2024

DEDICATÓRIA

Este trabalho de conclusão de curso é totalmente dedicado aos meus pais, Ariston Carlos do Nascimento e Edvânia Alves do Nascimento. Este trabalho também é dedicado a Diego Henrique Alves do Nascimento, Thais Batista de Oliveira, Maitê Oliveira do Nascimento e todos os professores, orientadores e amigos que contribuíram para que eu possa estar concluindo essa etapa da graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado essa oportunidade de chegar até o final de uma graduação, por ter me dado força, sabedoria, discernimento, coragem para concluir essa etapa em minha vida. Aos meus pais, pela dedicação, esforço e confiança depositadas em mim. Aos meus familiares que incentivaram nas horas de desânimo, e às minhas amigas que dividiram o fardo da graduação junto comigo e tornaram esses quatro anos mais leves.

Agora, toda a glória seja a Deus, nosso Pai, para todo o sempre! Amém.
- Filipenses 4:20

RESUMO

O *Streptococcus pneumoniae* é um patógeno que está associado com infecções do trato respiratório, podendo causar pneumonia, e quando consegue colonizar outras regiões do corpo humano pode causar a otite média aguda, meningite e sinusite. Este trabalho tem como objetivo identificar os mecanismos de resistência desenvolvido por este patógeno, discorrer sobre a infecção do trato respiratório, examinar os fatores de risco que frequentemente são relacionados a infecções causadas pelo *S. pneumoniae*, propondo estratégias de controle da administração de antibióticos para melhor uso e eficácia do mesmo. Esse trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo de revisão integrativa da literatura, tendo sido realizada no período de fevereiro a outubro de 2024. Ao todo foram encontrados 727 artigos, mediante aos descritores utilizados, destes foram selecionados 21 para a formação do trabalho. Conclui-se que com o avanço das vacinas pneumocócicas houve uma redução das infecções causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, contudo sorotipos não incluídos na fabricação das vacinas encontraram um ambiente adequado para a sua proliferação. Frente a esta condição e a resistência aos antimicrobianos, é indispensável realizar novos estudos para aprimorar e ampliar a utilização dos antibióticos e das vacinas pneumocócicas.

Palavras-Chaves: Infecções Respiratórias, *Streptococcus pneumoniae*, Resistência beta-Lactâmica, Vacinas Pneumocócicas

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is a pathogen that is associated with respiratory tract infections, which can cause pneumonia, and when it manages to colonize other regions of the human body, it can cause acute otitis media, meningitis and sinusitis. This study aims to identify the mechanisms of resistance developed by this pathogen, discuss respiratory tract infection, examine the risk factors that are often related to infections caused by *S. pneumoniae*, and propose strategies to control the administration of antibiotics for better use and efficacy. This study is an integrative literature review and was carried out between February and October 2024. A total of 727 articles were found using the descriptors used, of which 21 were selected for this study. It was concluded that with the advance of pneumococcal vaccines there has been a reduction in infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, however serotypes not included in the manufacture of vaccines have found a suitable environment for their proliferation. Faced with this condition and resistance to antimicrobials, it is essential to carry out new studies to improve and expand the use of antibiotics and pneumococcal vaccines.

Keywords: Respiratory Tract Infections, *Streptococcus pneumoniae*, beta-Lactam Resistance, Pneumococcal Vaccines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma- fluxograma de seleção de estudo	14-15
--	--------------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Considerações entre os principais autores sobre o resultado da resistência desenvolvida pelo *S. pneumoniae*.....15-19

Tabela 2 - Principais meios de identificação do *Streptococcus pneumoniae* na microbiologia.....21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPI.....	Doenças pneumocócica invasiva
IA.....	Inteligencia artificial
NanA.....	Exoglicosidases-neuraminidase
OMA.....	Otite média aguda
OMS.....	Organização mundial de saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCV.....	Vacinas pneumocócicas conjugadas
PgdA	Peptidoglicano-N-acetilglucosamina desacetilase
RAM.....	Resistência antimicrobiana
SciELO.....	<i>Scientific Electronic Library online</i>
SGV	<i>Streptococcus</i> do grupo viridianos
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
TRS.....	Trato respiratório superior
VE.....	Vesículas extracelulares
VM.....	Vesículas de membrana

LISTA DE SÍMBOLOS

%.....	Porcentagem
β	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Grau celsius

SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
2. Materiais e métodos.....	14-15
3. Resultados e discussão.....	16
<i>Tabela 1.....</i>	<i>15-19</i>
3.1 <i>Infecção do trato respiratório.....</i>	<i>19-20</i>
3.2 <i>Características gerais.....</i>	<i>20-21</i>
3.3 <i>Diagnóstico e tratamento.....</i>	<i>21-22</i>
3.3.1 <i>Resistência bacteriana.....</i>	<i>22-23</i>
3.4 <i>Vacina.....</i>	<i>23-24</i>
4. Conclusões.....	24
5. Referências.....	24-25

1. Introdução

O *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) é uma bactéria gram-positiva que atua como um agente oportunista, colonizando as mucosas do trato respiratório superior (TRS) em seres humanos. A presença dessa bactéria está ligada a altos índices de doenças e mortalidade, especialmente em grupos vulneráveis, como crianças com menos de dois anos e pessoas com sistemas imunológicos enfraquecidos. Essa bactéria possui características anaeróbicas facultativas e pode apresentar comportamento alfa-hemolítico ou beta-hemolítico, dependendo das condições em que se encontra, seja em ambientes aeróbicos ou anaeróbicos, respectivamente.¹

O estágio inicial do ciclo de vida do *S. pneumoniae* no hospedeiro envolve a colonização nasofaríngea. As bactérias empregam vários fatores, como cápsulas de polissacarídeos, peptidoglicano-N-acetilglucosamina desacetilase (PgdA), exoglicosidases-neuraminidase A (NanA), aderência pneumocócica e proteínas de virulência, para facilitar sua colonização. Para causar doenças, o pneumococo precisa migrar da nasofaringe para invadir órgãos como os pulmões e atingir outros órgãos internos através do sangue. Estudos mostram que coinfeções com vírus aumentam a densidade de transporte pneumocócico e facilitam a aspiração para os pulmões.²

Quando os antibióticos são fornecidos de forma adequada e específica, eles podem combater eficazmente as infecções bacterianas.³ No entanto, foi demonstrado que uma proporção significativa, cerca de 50%, do uso do antibiótico amoxicilina é considerada desnecessária, por ter perdido sua eficácia. Um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da resistência aos antibióticos é o uso excessivo de antibióticos. Ao longo do tempo, as bactérias passam por processos evolutivos que levam ao surgimento de cepas altamente resistentes, às vezes chamadas de superbactérias. Elas são modificadas a tal ponto que os antibióticos perdem sua eficácia. Devido à ausência de intervenções farmacêuticas capazes de erradicá-las, essas entidades oferecem um motivo significativo para preocupação. Uma abordagem eficaz para diminuição da proliferação de bactérias resistentes a antibióticos é o uso criterioso e apropriado de antibióticos.⁴

Antibióticos como β -lactâmicos, macrolídeos e fluoroquinolonas são as principais classes de medicamentos antimicrobianos usados para o tratamento de infecções por *S. pneumoniae*. No entanto, a eficácia desses antibióticos está diminuindo como resultado do estabelecimento de resistência em *S. pneumoniae* contra esses agentes antimicrobianos.¹ Atualmente, o uso de antibióticos é o único método acessível para tratar doenças pneumocócicas.⁵ O desenvolvimento de um novo antibiótico que tenha como alvo o MurJ pode ajudar a combater a resistência bacteriana. O MurJ é importante na biogênese do peptidoglicano porque atua como a flipase do Lipídio II através da membrana citoplasmática.⁶

A implementação das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV) PCV23 e PCV13 como método profilático diminuiu com sucesso as infecções pneumocócicas invasivas e forneceu proteção de rebanho para pessoas não vacinadas. No entanto, a carga de infecções pneumocócicas continua alta devido ao acesso limitado às vacinas em países em desenvolvimento e à cobertura limitada de sorotipo fornecida pelas vacinas estabelecidas. Foi observado que a resistência aos antibióticos aumentou na era pós-PCV.⁷ Assim sendo, se faz necessário o desenvolvimento de novas medidas terapêuticas.

Portanto este trabalho tem como objetivo elucidar sobre infecções do trato respiratório, sobre a ação dos antibióticos em cepas de *S. pneumoniae*, seus mecanismos de resistência a várias classes antimicrobianas. Avaliar os fatores de risco que regularmente são associados a infecções causadas pelo *S. pneumoniae*, visando estratégias de controle da administração de antibióticos para melhor uso e eficácia do mesmo.

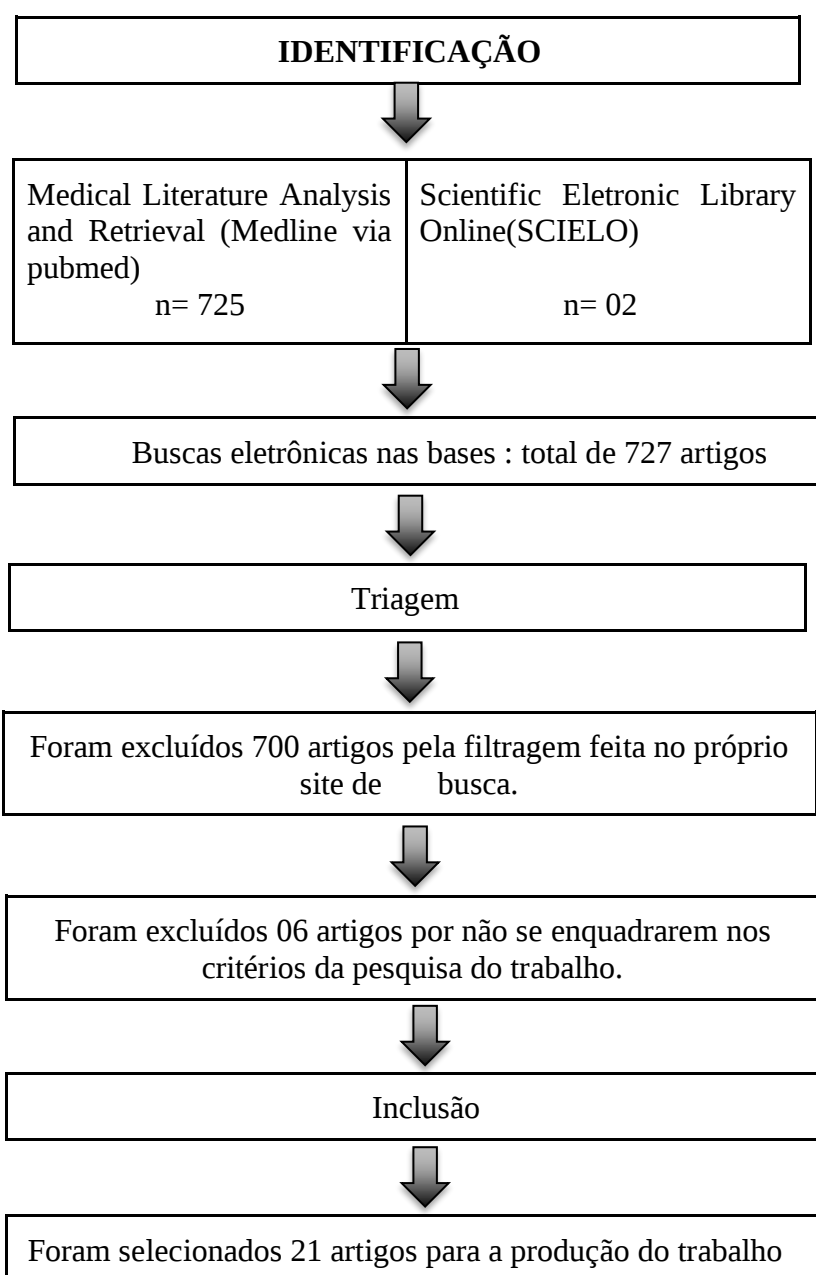
2. Material e Métodos

Esse trabalho se caracteriza por ser uma pesquisa bibliográfica do tipo de revisão integrativa da literatura, tendo sido realizada no período de fevereiro a outubro de 2024 nos sistemas de informação *Scientific Electronic Library online* (SciELO) e PubMed, Tendo como pergunta norteadora: Por que ocorre o desenvolvimento da resistência bacteriana?

Foram artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol que foram publicados entre os anos de 2019 e 2024. Como critério de exclusão, foram excluídos artigos que traziam relatos de infecções que não afetam a espécie humana, artigos específicos de infecções pelo Covid-19 (SARS-COV-2), artigos publicados anteriormente ao ano de 2019 e artigos pagos. Para a realização da busca desses artigos, foram utilizados no banco de dados os descritores a seguir: *Respiratory Tract Infections*, *Streptococcus pneumoniae*, *beta-Lactam Resistance*, *Pneumococcal Vaccines*.

3. Resultados e discussão

O fluxograma a seguir ilustra a ordem da pesquisa de artigos realizada para a elaboração desta revisão de literatura.



A tabela a seguir executa uma breve comparação das considerações finais dos autores dos artigos utilizados para a formação deste trabalho.

Tabela 1- Considerações entre os principais autores sobre o resultado da resistência desenvolvida pelo *S. pneumoniae*

Table 1- Considerations among the main authors on the result of the resistance developed by *S. pneumoniae*

Autores/ ano	Título	Tipo de pesquisa	Conclusão
Zahari NIN, Rahman ENSEA, Irekeola AA, et al. 2023	Uma revisão dos mecanismos de resistência para β - lactâmicos, macrolídeos e fluoroquinolonas entre <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Revisão da literatura	Embora a tecnologia de inteligência artificial tenha avançado consideravelmente na área de RAM, ainda existe uma quantidade relevante de trabalho a ser feita para aprofundar ainda mais esse campo. Assim, é fundamental criar uma nova e eficaz intervenção terapêutica para enfrentar a infecção bacteriana.
Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. 2019	Conceitos emergentes na patogênese do <i>Streptococcus pneumoniae</i> : do colonizador nasofaríngeo ao patógeno intracelular.	Revisão integrativa da literatura	O <i>S. pneumoniae</i> é um agente oportunista que faz parte da microbiota das vias respiratórias e se tornou um patógeno de grande relevância, demonstrando uma rápida resistência a antibióticos comuns e conseguindo driblar as estratégias atuais de vacinação. Embora tenha sido inicialmente classificado como um patógeno extracelular, investigações recentes comprovam que o pneumococo é capaz de adotar um modo de vida intracelular.
Brar RK, Jyoti U, Patil RK, Patil HC, 2020	Antibióticos fluoroquinolonas: uma visão geral.	Revisão da literatura	As novas fluoroquinolonas se destacam por sua excelente biodisponibilidade e

			apresentam meias-vidas no sangue mais prolongadas em comparação com a ciprofloxacina, possibilitando a administração em dose única diária. Para evitar o surgimento de resistência a esses medicamentos, é essencial utilizá-las de maneira cautelosa.
Abushaheen MA, Muzahid, Fatani AJ, et al. 2020	Resistência antimicrobiana, mecanismos e seu significado clínico.	Revisão da integrativa da literatura	Há uma variedade de antibióticos utilizados atualmente na prática clínica, com o objetivo de atacar diferentes componentes das bactérias para eliminar ou inibir seu crescimento. Contudo, as bactérias estão constantemente desenvolvendo resistência a esses medicamentos, utilizando diversos mecanismos internos e externos.
Brandileone MCC, Almeida SCG, Bokermann S, et al. 2021	Dinâmica da resistência antimicrobiana do <i>Streptococcus pneumoniae</i> após introdução do PCV10 no Brasil: vigilância nacional de 2007 a 2019.	Estudo de casos	A resistência do <i>S. pneumoniae</i> à antibioticoterapia apresentou uma redução nos três anos seguintes à vacinação, mas depois houve um aumento, principalmente relacionado a cepas não-PCV10. A monitorização da suscetibilidade antimicrobiana é essencial para direcionar as políticas de tratamento antibiótico.
Kuk AC, Hao A, Guan Z, et al. 2019	Visualizando transições de conformação da lipase II MurJ.	Pesquisa experimental	Pesquisas indicam que MurJ desempenha um papel fundamental na

			divisão celular das bactérias e é o foco de novos inibidores, além da proteína de lise do fago M. Ambas as substâncias atuam impedindo a função de MurJ, resultando em efeitos bactericidas.
Ma J, Yu Z, Li M, et al. 2022	Características epidemiológicas e mecanismos de resistência aos antibióticos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> : uma revisão atualizada.	Revisão de literatura	A monitorização constante é essencial para desvendar dados sobre epidemiologia molecular, incluindo alterações de sorotipo e resistência a antibióticos, com o objetivo de oferecer informações que auxiliem na prevenção e no controle de doenças associadas. Investigações focadas em cepas clinicamente isoladas que apresentem resistência seriam valiosas para entender os mecanismos envolvidos e identificar novos alvos no combate a infecções provocadas por essas cepas resistentes.
Lobb B, Lee MC, McElheny CL, Doi Y, et al. 2023	Classificação genômica e perfil de resistência antimicrobiana de isolados de <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Haemophilus influenzae</i> associados à otite média pediátrica e infecção respiratória superior.	Estudo de casos	É importante para rastrear o surgimento e a diversificação de novas variantes de patógenos e informar estratégias contínuas de design de vacinas e esforços de vigilância de AMR.
Martínez-vega R, Jauneikaite E, Thoon KC, et al. 2019	Perfis de fatores de risco e resultados clínicos para crianças e adultos com infecções pneumocócicas em Cingapura: uma	Estudo de casos	As altas taxas de mortalidade refletem uma necessidade urgente de aumentar a cobertura de vacinação em adultos e crianças

	necessidade de expandir a política de vacinação?		para enfrentar essa infecção prevenível por vacina.
Sadowy E, Hryniewicz. 2020	Identificação de <i>Streptococcus pneumoniae</i> e outros estreptococos Mitis: importância dos métodos moleculares.	Revisão integrativa da literatura	Pesquisas genômicas avançaram significativamente nossa compreensão das interações dentro do grupo de streptococcus Mitis, além de contribuir para a definição mais precisa dos alvos de consenso visando uma detecção rápida, econômica e específica de <i>S. pneumoniae</i> .
Vollmer W, Massidda O, Tomasz A. 2019	A parede celular do <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Revisão da literatura	As modificações pleomórficas resultantes da remoção ou modificação de resíduos de colina, além das transformações estruturais no peptidoglicano que estão ligadas à resistência à penicilina, evidenciam a necessidade de se desenvolver novas moléculas terapêuticas.
Forster J, Giuseppina P, Goettler D, et al. 2024	Terapia antibiótica empírica em 1402 crianças com derrame parapneumônico/empie ma pleural na Alemanha: um estudo de vigilância de longo prazo.	Estudo de casos	A baixa proporção de crianças submetidas a terapia antibiótica simplificada, mesmo após a identificação de patógenos, ressalta a urgência de implementar diretrizes para a administração de antibióticos. Além disso, evidencia a importância de explorar outras possíveis abordagens terapêuticas, como a terapia anti-inflamatória.
Jía Y, Zhao L. 2021	A atividade	Revisão da literatura	Os patógenos já

	antibacteriana dos derivados de fluoroquinolonas: uma atualização (2018–2021).		desenvolveram resistência às fluoroquinolonas, e essa resistência pode influenciar de maneira variada a aptidão das cepas hospedeiras, dependendo da espécie. Nos últimos anos, houve um crescimento significativo no número de bactérias resistentes a esse grupo de antibióticos, o que representa uma séria ameaça à saúde pública. Por isso, é crucial identificar novos agentes antibacterianos fluoroquinolonas que possuem alta eficácia e poucos efeitos colaterais.
M Zhou, L Wang, Z Wang, et al. 2022	Caracterização molecular da proteína de ligação à penicilina 2x, 2b e 1a do <i>Streptococcus pneumoniae</i> , causador de doenças pneumocócicas invasivas na China: um estudo multicêntrico	Estudo de casos	A pesquisa traz novos entendimentos sobre a sorologia e a dinâmica da resistência a antibióticos do <i>S. pneumoniae</i> , que causa infecções na China. Entretanto, são necessários mais estudos genômicos para permitir uma compreensão mais completa dos mecanismos de resistência a antibióticos dessa bactéria.

Fonte: autoria própria

3.1 Infecção do trato respiratório

A infecção do trato respiratório começa com a introdução de uma bactéria ou patógeno, como *S. pneumoniae*, no sistema respiratório de um hospedeiro. O patógeno infiltra os alvéolos, sofre replicação e provoca respostas imunes do hospedeiro. O patógeno pode obter acesso ao trato respiratório inferior do hospedeiro por vários meios, incluindo aspiração, inalação, inoculação direta e transmissão hematogênica ou contígua de uma fonte próxima. Embora a inoculação direta resultante de uma lesão torácica penetrante ou disseminação contínua de um local de infecção, como mediastinite, seja teoricamente viável, geralmente é incomum.¹

O *S. pneumoniae* pode colonizar as superfícies mucosas do trato respiratório inferior (TRI) e superior (TRS), os seios nasais e o ouvido médio. Causando sinusite, pneumonia e otite média aguda (OMA), respectivamente em humanos. A OMA é diagnosticada com base em um exame otoscópico anormal em uma criança sintomática. Os sintomas podem incluir otalgia, febre e agitação. Coinfecções envolvendo múltiplos patógenos (bacterianos ou virais) são comuns. A OMA é a indicação número um para o uso de antibióticos em crianças. A identificação microbiológica adequada dos patógenos da OMA e a detecção do seu perfil de suscetibilidade antimicrobiana são importantes para a vigilância contínua, diagnóstico e administração dos antibióticos.⁸

As infecções pneumocócicas também são os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e arritmia cardíaca. Estudos clínicos revelam maior mortalidade em pacientes cardíacos com pneumonia pneumocócica subjacente. Os pneumococos podem invadir o coração e formar microlesões, interrompendo assim a eletrofisiologia e a função contrátil dos cardiomiócitos.²

Todavia, a pneumonia é uma condição respiratória caracterizada pelo acúmulo de secreções nos alvéolos pulmonares. O desenvolvimento da pneumonia ocorre em pacientes como resultado de várias fases de alterações teciduais. No decorrer da fase inicial, o desenvolvimento do edema é visto como consequência do exsudato proteico nos alvéolos. Seguido por um estágio conhecido como hepatização vermelha, que é caracterizado pelo acúmulo de hemácias. A fase em seguida, é conhecida como hepatização cinzenta, que se distingue pelo processo de lise e desintegração dos glóbulos vermelhos, acompanhada pela deposição de fibrina e neutrófilos. A etapa subsequente é caracterizada pelo processo de resolução, que abrange as atividades dos macrófagos, a remoção de material residual e a redução das reações inflamatórias. A meningite também é uma das manifestações mais comuns da doença pneumocócica invasiva (DPI).

Embora crianças menores de dois anos e adultos com mais de sessenta e cinco anos de idade apresentem maiores probabilidade de adquirir DPI, pessoas com comorbidades como diabetes mellitus, doenças cardíacas e pulmonares crônicas e deficiências imunológicas também aumentam o risco de desenvolver doença pneumocócica. A capacidade do pneumococo de causar doenças está diretamente associada à produção da cápsula polissacarídica, uma estrutura que fornece resistência à fagocitose e permite a evasão imunológica do hospedeiro pela bactéria.⁹

3.2 Características gerais

S. pneumoniae é uma bactéria em forma de cocos, gram-positiva, facultativamente anaeróbica. O *S. pneumoniae* demonstram diferentes tipos de hemólise em ágar sangue, o que levou à diferenciação de *Streptococcus* beta e não beta-hemolíticos (alfa e gama, ou seja, não hemolíticos), correspondendo aos grupos piogênicos e não piogênicos, estes últimos também são chamados de *Streptococcus* do grupo viridiano (SGV). A identificação inicial de um isolado de *streptococcus pneumoniae* é baseada na morfologia das colônias que crescem em ágar sangue, os mesmos apresentam colônias típicas com aparência de botão ou mucóide, a identificação microbiológica clássica, depende também da suscetibilidade à optoquina (cloridrato de etil-hidrocupreína) e da solubilidade em desoxicolato de sódio (bile).¹⁰ Como é explicado na tabela abaixo.

O *S.pneumoniae* tem uma parede celular complexa que exerce papéis valiosos na manutenção do formato da célula, crescimento e divisão celular, e ação com componentes do hospedeiro humano. O peptidoglicano desta bactéria tem uma composição heterogênea com mais de 50 subunidades. A oxidação de resíduos de glutamato no peptídeo-tronco é necessária para a reticulação eficiente do peptídeo, e peptídeos com uma ramificação dipeptídica prevalecem em algumas cepas resistentes a beta-lactâmicos.¹¹

Tabela 1- Principais meios de identificação do *Streptococcus pneumoniae* na microbiologia
Table 1- Main means of identifying *Streptococcus pneumoniae* in microbiology

Ágar sangue	suscetibilidade à optoquina	solubilidade em desoxicolato de sódio
Os <i>S. pneumoniae</i> podem ser identificado de acordo com sua aparência mucóide de acordo com a presença de cápsula, geralmente apresenta uma cor acinzentada na placa de ágar sangue após incubação a 35°C em presença de 5% de CO ₂ , podendo apresentar: hemólise total (beta), parcial (alfa, de cor esverdeada) ou nenhuma (gama).	Fazer o semeio (semeadura Spread-plate) da cepa do <i>S. pneumoniae</i> a ser testada em uma placa de ágar sangue, em seguida é feita a adição de um disco de optoquina. A placa é levada para estufa em temperatura a 35°C, por vinte quatro horas. Se formar uma zona inibitória de 14mm ou mais à volta do disco de 6mm significa sensibilidade e identifica o <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	O teste de solubilidade em bile serve também para a identificação do <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Ele pode ser realizado em placa ou em meio líquido. Em Placa: Após três horas de incubação a 35°C, se notar uma turbidez no meio, deve-se inocular uma suspensão de desoxicolato a 10%. A presença de clareamento nessa turbidez indica lise bacteriana, resultando em um teste positivo. Em Caldo: É necessário inocular gotas de desoxicolato de sódio a 2% sobre as colônias suspeitas e incubar a 35°C por 30 minutos. As colônias que forem positivas desaparecerão devido à lise bacteriana.

Fonte: autoria própria

3.3 Diagnóstico e tratamento

O profissional biomédico tem um importante papel na análise, identificação e categorização de microrganismos patogênicos, bem como à criação de medicamentos e vacinas para o tratamento e prevenção de doenças pneumocócicas. O diagnóstico das doenças causadas por *S. pneumoniae*, por muitas vezes é realizada pelo critério clínico, iniciando o tratamento empírico. Além disso, também é utilizado a cultura bacteriana e a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar especificamente a cepa e o perfil de resistência e sensibilidade da mesma que está causando a infecção.¹²

Os antibióticos são substâncias farmacêuticas que auxiliam no tratamento de infecções causadas por bactérias. Um composto farmacêutico é categorizado como um antibiótico se tiver a capacidade de erradicar microrganismos bacterianos que residem dentro do corpo humano. Certos antibióticos possuem a capacidade de combater eficazmente uma ampla gama de cepas bacterianas, ganhando assim a designação de antibióticos de amplo espectro. Os antimicrobianos que são mais utilizados para tratar infecções causadas pelo *S. pneumoniae* são a eritromicina, azitromicina, claritromicina que pertencem

a classe dos macrolídeos. Também é utilizado a penicilina G, levofloxacino. Estes antibióticos pertencem às classes β -lactâmicos e fluoroquinolonas, respectivamente.¹³

3.3.1 Resistência bacteriana

Do ponto de vista microbiológico, o tratamento antimicrobiano tanto empírico como direcionado nas infecções tem como base o perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados e nos possíveis mecanismos de resistência que estes possam apresentar. O perfil de resistência pode variar em diferentes áreas geográficas de acordo com perfis de prescrição e programas de vacinação. Antibióticos beta-lactâmicos, fluoroquinolonas e macrolídeos são os antimicrobianos mais utilizados durante a manifestação da doença pulmonar obstrutiva crônica, da pneumonia adquirida na comunidade e da otite média. Na sua prescrição devem ser tidos em consideração diferentes aspectos como a atividade intrínseca, o efeito bactericida ou a sua capacidade de prevenir o desenvolvimento de resistência.¹⁴

Pesquisas recentes enfatizam o importante papel das vesículas extracelulares (VE) na patogenicidade bacteriana. As vesículas de membrana bacteriana (VM) foram identificadas como uma via de secreção bacteriana única para o transporte de cargas específicas. Foi descoberto que essas vesículas extracelulares desempenham um papel nas interações hospedeiro-patógeno ao fornecer componentes bacterianos para as células hospedeiras, o que causa efeitos citotóxicos e, portanto, aumenta a patogenicidade bacteriana. A OMS (Organização Mundial de Saúde) classificou o *S. pneumoniae* como uma das doze espécies bacterianas que necessitam do desenvolvimento imediato de novas abordagens terapêuticas em 2017.⁸

A penicilina G foi o pioneiro entre os antibióticos β -lactâmicos, seguido pelo desenvolvimento das cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactamas. Inicialmente, esses antibióticos da família β -lactâmica eram considerados altamente eficazes para tratar infecções por *S. pneumoniae*, especialmente após sua descoberta por Alexander Fleming em 1928. Durante um tempo, a penicilina apresentou uma notável eficácia contra *S. pneumoniae*. Contudo, em 1967, registrou-se na Austrália o primeiro caso de resistência à penicilina em *S. pneumoniae*. Desde então, as concentrações inibitórias mínimas (MIC) dos β -lactâmicos têm mostrado um aumento ao longo dos anos, gerando uma série de estudos sobre o surgimento de cepas de *S. pneumoniae* com resistência e intermediárias a esses antibióticos. Essa situação levou a uma diminuição no uso dos β -lactâmicos como uma opção terapêutica confiável.¹

A base estrutural dos antibióticos β -lactâmicos consiste em um anel beta-lactâmico, que é um anel de quatro membros contendo nitrogênio. A sequência peptídica D-Ala-D-Ala, que serve como substrato para transpeptidases (também conhecidas como PBPs) da parede celular, tem uma conformação estrutural semelhante à de um anel. O mecanismo de ação desses medicamentos envolve o direcionamento específico e a supressão da produção da parede celular por sua ligação às enzimas envolvidas. É importante observar que o anel beta-lactâmico desempenha um papel crucial em seu modo de ação.

O terminal peptídico D-Ala-D-Ala serve como substrato inerente para a atividade transpeptidase envolvida na produção de peptidoglicano na parede celular. Os medicamentos β -lactâmicos inibem a síntese de paredes celulares formando fortes ligações com o sítio ativo da transpeptidase. A morte celular ocorre como resultado da instabilidade osmótica causada pela síntese inadequada da parede celular, ou a ligação de β -lactâmicos à PBP pode iniciar uma série de reações que, em última análise, resultam em autólise e morte celular.¹⁵

O desenvolvimento de resistência em pneumococos comensais pode ser atribuído a um mínimo de duas fases distintas. O processo envolve a seleção de streptococcus comensais que são resistentes a mutações em seus genes *pbp*, seguido pela transferência desses genes resistentes para pneumococos competentes por recombinação homóloga. As mutações se acumulam progressivamente dentro de três transpeptidases que desempenham um papel crucial na fabricação da parede celular, o uso excessivo da medicação resultou em uma alteração genética que modifica as sequências de aminoácidos das proteínas de ligação à penicilina PBP2x, PBP2b e PBP1a.

A presença de fragmentos menores e diversos decorrentes de mutações pode impactar significativamente a modificação dos genes *pbp*, levando ao desenvolvimento de resistência β -lactâmica em estreptococos comensais e *S. pneumoniae*. As bactérias modificadas exibem uma vantagem competitiva na presença de antibióticos como resultado dessas alterações genéticas, que diminuem a afinidade de ligação das transpeptidases ao fármaco, preservando o funcionamento da enzima.¹ Um

outro mecanismo de resistência envolve a degradação enzimática de antibióticos β -lactâmicos por bactérias por meio da produção de enzimas beta-lactamase. A perda da capacidade do medicamento de se ligar a PBPs e inibir a construção da parede celular ocorre quando as beta-lactamases clivam o anel beta-lactâmico.¹⁶

Após o surgimento da resistência à penicilina no *pneumococo*, os macrolídeos surgiram como uma opção terapêutica alternativa para o tratamento de infecções pneumocócicas. É uma classe de antibióticos bacteriostáticos que exercem seus efeitos antimicrobianos ligando-se à subunidade ribossômica 50S, inibindo, portanto, a síntese de proteínas. A origem primária dos macrolídeos pode ser atribuída à *Saccharopolyspora erythraea*, uma bactéria encontrada no solo que também é conhecida como *Streptomyces erythreus*. A prevalência aumentada de resistência a macrolídeos em *S. pneumoniae* está associada ao uso generalizado de antibióticos macrolídeos. Acredita-se que a resistência do pneumococo aos macrolídeos acontece principalmente por dois processos.

O primeiro envolve a modificação do ribossomo por meio de uma enzima transportada pelo gene da metilase resistente à eritromicina (*erm B*). O outro mecanismo envolve a presença de bombas de efluxo ativas expressas pelos genes de efluxo de macrolídeos. A resistência de *S. pneumoniae* aos macrolídeos foi alta em muitas regiões e variou entre as mesmas. Um estudo multicêntrico realizado na China relatou uma taxa de resistência de 96% à eritromicina nos 300 isolados invasivos de *S. pneumoniae* coletados de 2010 a 2015.¹⁷

Fluoroquinolonas são agentes antibacterianos potentes que inibem especificamente a atividade das enzimas DNA girase e DNA topoisomerase IV. A girase é responsável pela introdução de super-enrolamentos negativos no DNA, o que serve para aliviar o estresse torcional que se acredita se acumular antes da formação de complexos de transcrição e replicação.¹⁸ A topoisomerase IV tem atividade de decantação substancial. Espera-se que a inibição da girase e da topoisomerase IV, que são enzimas essenciais, impeça a proliferação bacteriana. Em contraste, as fluoroquinolonas exercem um efeito prejudicial na função celular ao formar complexos de fármaco/enzima/DNA que encapsulam as enzimas responsáveis pela replicação do DNA. Esses complexos são estabilizados por proteínas, facilitando, portanto, o reparo de quebras de DNA de fita dupla.¹

A resistência do pneumococo às fluoroquinolonas é comparativamente menor quando comparada aos outros dois agentes. Isso é atribuído principalmente ao uso restrito deste antibiótico devido à sua associação com o desenvolvimento de lesões da cartilagem articular em articulações de sustentação de peso em modelos animais. O *S. pneumoniae* adquire resistência às fluoroquinolonas por meio de três mecanismos principais: o acúmulo de mutações em seu genoma, o aumento do efluxo do medicamento e a aquisição de genes codificados por plasmídeo.¹⁸

3.4 Vacina / Prevenção

Nos dias atuais, mais de 100 sorotipos de *S. pneumoniae* foram identificados com base principalmente na variação estrutural da cápsula. Algumas cepas que têm maior probabilidade de estar vinculadas a doenças invasivas foram selecionadas para inclusão em vacinas pneumocócicas.¹⁹ As vacinas pneumocócicas conjugadas atuais (por exemplo, PCV13, PCV15 e PCV20) têm como alvo até 20 sorotipos, mas não têm cobertura completa dos sorotipos circulantes associados à infecção de crianças pequenas em países ocidentais.²⁰ Nos primeiros anos após a introdução da vacina conjugada 13-valente (PCV13), uma quase eliminação da colonização e infecções do sorotipo 19A NP resultou em uma diminuição significativa na resistência à penicilina entre as cepas pneumocócicas.

A diminuição da resistência após a introdução do PCV7 também foi descrita para macrolídeos e fluoroquinolonas. Um acontecimento similar ocorreu após a introdução do PCV13, como ocorreu após a introdução do PCV7. Novas cepas expressando sorotipos capsulares não incluídos no PCV13 estão surgindo e causando doenças, e os números de cepas que adquirem resistência a antibióticos estão aumentando com frequência devido à sua vantagem de sobrevivência.¹⁹

Segundo Kaur K, et al¹⁹, foi relatado o surgimento de uma cepa do sorotipo 19A colonizando a nasofaringe e causando infecções por OMA em um ambiente de atenção primária pediátrica que era resistente a todos os antibióticos aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para crianças. A Pneumovax23 (PPV23) foi licenciada em 1983 e é distribuída pela Merck (Lansdale, PA, EUA). Esta

vacina polissacarídica foi fabricada pela purificação dos antígenos polissacarídeos capsulares de 23 sorotipos diferentes do pneumococo.²⁰

Esses 23 sorotipos são responsáveis por 85–90% das infecções pneumocócicas invasivas no mundo. A PPV23 é recomendada para indivíduos com 65 anos ou mais, bem como para indivíduos com idade entre 2 e 64 anos que apresentavam comorbidade, como doença cardiovascular crônica e diabetes e é disponibilizada pelo sistema único de saúde (SUS). A eficácia do PPV23 pareceu depender se o resultado medido é devido à incidência de doenças pneumocócicas invasivas ou não invasivas. Estudos mostraram que a vacina só poderia diminuir a gravidade da PAC, mas não preveni-la, e não poderia reduzir a incidência de pneumonia não invasiva e morbidade. Isso provavelmente se deve ao PPV23, que só poderia provocar IgG sérica, mas não IgA secretora na nasofaringe.²¹

No entanto, acredita-se que o PPV23 seja eficaz na prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) em indivíduos saudáveis com menos de 75 anos. Porém é amplamente aceito que o PPV23 não é eficaz em crianças devido à incapacidade da vacina de gerar memória imunológica e a vacina também não levou à redução do transporte. As vacinas pneumocócicas conjugadas foram introduzidas pela primeira vez em 2000 na forma de PCV7. As PCVs atuais no mercado são Prevnar13, fabricada pela Pfizer, e uma vacina pneumocócica conjugada de proteína D não tipável de *Haemophilus influenza* 10-valente relativamente mais nova (PHiD-CV), fabricada pela GlaxoSmithKline plc. (Brentford, Reino Unido).²¹

Atualmente, o uso de antibióticos é o único método acessível para tratar doenças pneumocócicas. O desenvolvimento de um novo antibiótico que tenha como alvo o MurJ pode ajudar a combater a resistência bacteriana. O peptidoglicano é a camada da parede celular que protege as bactérias de serem lisadas. Para sintetizar o peptidoglicano, o MurJ deve inverter o Lipídio II através da membrana.⁵ Por tanto, se faz necessário o desenvolvimento de novos fármacos que tenham como alvos o o MurJ e estratégias para a prevenção do surgimento de novas cepas resistentes, como : o uso adequado dos antibióticos, através de iniciativas educacionais, e fazer o tratamento de forma contínua até concluir o mesmo.

4. Conclusão

O *S. pneumoniae* é um dos principais causadores das infecções do trato respiratório, que vem desenvolvendo mecanismos de resistência a drogas de diversas classes. Mecanismos como a modificação genética em proteínas de ligação, alterações no sítio alvo ribossômico, a presença de bombas de efluxo ativas e o acúmulo de mutações no genoma bacteriano. A crescente resistência aos antibióticos é um problema de escala mundial, visto que reduz a variedade de fármacos que podem ser utilizados, e reduz drasticamente a eficácia do tratamento. O biomédico tem um papel fundamental na hora da realização e liberação dos exames para identificação e antibiograma, assim, começando um tratamento específico.

Com a implementação das vacinas pneumocócicas houve uma redução das manifestações infecciosas deste patógeno. Porém, sorotipos que não estavam dentro da cobertura das vacinas passaram a causar infecções e mostrar um perfil de resistência elevado. Portanto, foi concluído que se faz necessário o desenvolvimento de vacinas que abranjam os diversos sorotipos de *S. pneumoniae* e aprimoração dos antibióticos, em especial os pertencentes às classes dos β -lactâmicos, macrolídeos e fluoroquinolonas, que são os mais utilizados para o tratamento de infecções causadas pela bactéria *S. pneumoniae*.

5. Referências

1. Zahari NIN, Rahman ENSEA, Irekeola AA, et al. Uma revisão dos mecanismos de resistência para β -lactâmicos, macrolídeos e fluoroquinolonas entre *Streptococcus pneumoniae*. 2023;59(11):1927. doi: 10.3390/medicina59111927.
2. Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Conceitos emergentes na patogênese do *Streptococcus pneumoniae* : do colonizador nasofaríngeo ao patógeno intracelular. 2019;

doi.org/10.1111/cmi.13077.

3. Brar RK, Jyoti U, Patil RK, Patil HC. Antibióticos fluoroquinolonas: uma visão geral. 2020;2(1);26-30.doi:10.25259/AUJMSR_12_2020.
4. Abushaheen MA, Muzahid, Fatani AJ, et al. Resistência antimicrobiana, mecanismos e seu significado clínico. 2020; 66(6):100971. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100971.
5. Brandileone MCC, Almeida SCG, Bokermann S, et al. Dinâmica da resistência antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae* após introdução do PCV10 no Brasil: vigilância nacional de 2007 a 2019. 2021;3207-3215.doi:org/10.1016/j.vaccine.2021.02.063.
6. Kuk AC, Hao A, Guan Z, et al. Visualizando transições de conformação da lipase II MurJ. 2019; 10(1):1736. doi: 10.1038/s41467-019-09658-0.
7. Ma J, Yu Z, Li M, et al. Características epidemiológicas e mecanismos de resistência aos antibióticos de *Streptococcus pneumoniae*: uma revisão atualizada. 2022; 127221.doi.org/10.1016/j.micres.2022.127221
8. Lobb B, Lee MC, McElheny CL, Doi Y, et al. Classificação genômica e perfil de resistência antimicrobiana de isolados de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* associados à otite média pediátrica e infecção respiratória superior. 2023;23(1):596. doi: 10.1186/s12879-023-08560-x.
9. Martínez-vega R, Jauneikaite E, Thoon KC, et al. Perfis de fatores de risco e resultados clínicos para crianças e adultos com infecções pneumocócicas em Cingapura: uma necessidade de expandir a política de vacinação?. 2019;14(10):e0220951. doi: 10.1371/journal.pone.0220951.
10. Sadowy E, Hryniewicz. Identificação de *Streptococcus pneumoniae* e outros estreptococos Mitis: importância dos métodos moleculares. 2020;39(12):2247-2256. doi: 10.1007/s10096-020-03991-9.
11. Vollmer W, Massidda O, Tomasz A. A parede celular do *Streptococcus pneumoniae*. 2019;7(3):10.1128doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0018-2018.
12. Forster J, Giuseppina P, Goettler D, et al. Terapia antibiótica empírica em 1402 crianças com derrame parapneumônico/empiema pleural na Alemanha: um estudo de vigilância de longo prazo. 2024;1;43(7):651-656. doi: 10.1097/INF.0000000000004359.
13. Jia Y, Zhao L. A atividade antibacteriana dos derivados de fluoroquinolonas: uma atualização (2018–2021). 2021; 11374. doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113741
14. Cantão R, Aspectos microbiológicos atuais da infecção respiratória comunitária além da COVID-19. 2021;34(2):81-92. doi: 10.37201/req/049.2021.
15. Massip C, Mathieu C, Gaudru C, et al. Atividade in vitro de sete β -lactâmicos, incluindo ceftolozano/tazobactam e ceftazidima/avibactam contra o complexo *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia gladioli* e outros bacilos Gram-negativos não fermentadores isolados de pacientes com fibrose cística. 2019;1;74(2):525-528. doi: 10.1093/jac/dky423.
16. Jaber ZK, Al-Dersawi MS, Matrood AA. Mutação em Ompk35 é um caminho de evolução na resistência aos antibióticos. *HIV Nurs.* 2022 , 23 , 830–835. Disponível em : <https://www.hivnursing.net/index.php/hiv/article/view/1189>.
17. M Zhou, L Wang, Z Wang, et al. Caracterização molecular da proteína de ligação à penicilina 2x, 2b e 1a do *Streptococcus pneumoniae*, causador de doenças pneumocócicas invasivas na China: um estudo multicêntrico. 2022;13:doi.org/10.3389/fmicb.2022.838790.

18. Ojkic N, Lilja E, Direito S, Dawson A, et al. Um modelo de mecanismo de ação de bloqueio e morte para o antibiótico de DNA Ciprofloxacino. 2020;64(9):e02487-19. doi: 10.1128/AAC.02487-19.
19. Ganaie FA, Saad JS, Lo SW, et al. Descoberta e caracterização dos subtipos de cápsulas do sorogrupo 36 do pneumococo, sorotipos 36A e 36B. 2023;61(4):e0002423. doi: 10.1128/jcm.00024-23.
20. Pichichero M, Malley R, Kaur R, et al. Carga da doença pneumocócica da otite média aguda e colonização nasofaríngea em crianças devido a sorotipos incluídos e não incluídos nas vacinas pneumocócicas conjugadas atuais e novas. 2023; 22(1):118-138. doi: 10.1080/14760584.2023.2162506.
21. Masomiano M, Ahmad Z, Gew LT, et al. Desenvolvimento de vacinas de próxima geração contra *Streptococcus pneumoniae* que conferem ampla proteção. 2020,8(1),132; doi.org/10.3390/vaccines8010132.