

destas é diferente, e a adoção de medidas inapropriadas pode resultar em prognósticos sombrios. É essencial ressaltar que esta diferenciação deve ser de conhecimento de dentistas e médicos, que são os profissionais geralmente procurados nestes casos, a fim de se obter maior assertividade ao abordar o paciente.

## 5. REFERÊNCIAS

- BISINELLI, J. C.; et al. Manifestações estomatológicas da paracoccidiodomicose. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 67, n. 5, 2001
- BRASIL. Governo do Distrito Federal. Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da SES-DF - CPPAS. **Estomatologia**. Portaria SES-DF Nº 342 de 28 de junho de 201, publicada no DODF Nº 124 de 30 de junho de 2017.
- MACEDO, P. M. Paracoccidiodomicose na Cavidade Bucal - Relato de Caso. **Odontol Clín-Cient**, v.15, n.1, p. 1-4, 2016
- NEVILLE, B.W.; et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 4ª ed.- Rio de Janeiro:Elsevier, 2016.
- SILVA, P. C.; e al. Principais Características Clínicas do Carcinoma Espinocelular da Cavidade Bucal. **Revista Saúde**, v. 12, n. 1, p. 17, 2018
- VIEIRA, T.; et al. Lesões de Paracoccidiodomicose Acometendo Tecido Cutâneo e Mucosa Bucal: Relato de Caso Clínico. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 4, n. 1, p. 54-64, 2013.
- YASUDA, M. A. S.; et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose - 2017. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 27, n. spe, p. e0500001, 2018.
- ZATERKA, S.; EISIG. J. N. **Tratado de gastroenterologia**. 2ª ed. São Paulo : Editora Atheneu, 2016.

## ***Streptococcus pneumoniae*: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, CLÍNICOS, TERAPÊUTICOS E VACINAIS**

**Sabrina Santos Alves<sup>1</sup>, Jefferson Nilton Silva dos Santos<sup>1</sup> e Milena Soares dos Santos<sup>1</sup>**

1. Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil.

### **RESUMO**

*Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria Gram-positiva que comumente coloniza a nasofaringe e a orofaringe de indivíduos saudáveis. Estima-se que a colonização em crianças menores de cinco anos oscile de 20-60% e nos adultos de 5–10%. Em uma minoria de pessoas portadoras, como crianças, idosos e imunossuprimidos, estes patógenos podem se deslocar e causar infecção em outros sítios. Ainda que a estratégia de imunoprevenção esteja disponível, esta bactéria permanece como importante causa de doenças que variam em severidade como otite média aguda, pneumonia e meningite. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, a fim de atualizar as informações acerca do patógeno e suas repercussões clínicas, opções terapêuticas e vacinais. Além da epidemiologia dos casos, ressalta-se a necessidade do monitoramento da distribuição de sorotipos circulantes, bem como do perfil de resistência antimicrobiana no ambiente nosocomial e na comunidade, tendo em vista que os antimicrobianos mais utilizados para as doenças estão se tornando ineficazes, restringindo as opções terapêuticas. O enfrentamento dessa problemática requer uma ação articulada entre os profissionais de saúde, segmentos do governo e sociedade.

**Palavras-chave:** *Streptococcus pneumoniae*, Microbiologia e Epidemiologia.

### **ABSTRACT**

*Streptococcus pneumoniae* is a Gram-positive bacterium that commonly colonizes the nasopharynx and oropharynx of healthy individuals. It is estimated that colonization in children under five years of age ranges from 20-60% and in adults from 5-10%. In a minority of carriers, such as children, the elderly and the immunosuppressed, these pathogens can move and cause infection in other sites. Although the immunoprevention strategy is available, this bacterium remains an important cause of diseases that vary in severity, such as acute otitis media, pneumonia and meningitis. This study is a literature review in order to update information about the pathogen and its clinical repercussions, therapeutic and vaccine options. In addition to the epidemiology of the cases, the need to monitor the distribution of

circulating serotypes, as well as the profile of antimicrobial resistance in the nosocomial environment and in the community, is highlighted, considering that the most used antimicrobials for illnesses are becoming ineffective, restricting the therapeutic options. Dealing with this problem requires coordinated action between health professionals, government segments and society.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, Microbiology and Epidemiology.

## 1. INTRODUÇÃO

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é considerado um patógeno comensal da mucosa da nasofaringe, restrito aos humanos. A colonização é mais comum do que a doença e admite-se que a maioria dos indivíduos adquire este agente em algum momento da vida, sem manifestação clínica. Em uma minoria de pessoas portadoras, as bactérias podem translocar e causar infecção em outros sítios (SUBRAMANIAN; HENRIQUES-NORMARK; NORMARK, 2019). Seu principal fator de virulência é a cápsula polissacarídica com antigenicidade distinta que possibilita sua classificação em 98 sorotipos e constitui a base das vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis (PATON; TRAPPETTI, 2019).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

#### 2.1.1. Fisiologia e estrutura

O pneumococo foi descoberto quase que simultaneamente por dois pesquisadores: George M. Sternberg, em setembro de 1880 nos Estados Unidos e Louis Pasteur, em dezembro do mesmo ano, na França, através do isolamento do micro-organismo em ratos inoculados com saliva humana. Primariamente foi nomeado de "*Micrococcus Pasteuri, Sternberg*". Anos depois, foi renomeado de *Streptococcus pneumoniae*, devido a semelhança da sua coloração Gram comparada a outros estreptococos e também por ser considerado agente etiológico da pneumonia, após Carl Friedländer em 1882 examinar cortes histológicos de pulmões infectados. Na sequência, outros pesquisadores relacionaram

esse patógeno a outras patologias como meningite, artrite, bacteremia e sinusite (AUSTRIAN, 1985).

*Streptococcus pneumoniae* é uma espécie constituída por cocos Gram-positivos encapsulados com um diâmetro de 0,5-1,25  $\mu$ m, que se dispõem aos pares ou em cadeias curtas. Quando se apresentam aos pares, as bordas adjacentes são achatadas e as externas lanceoladas, em formato de chama de vela (BRAIDO et al., 2008; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Como as demais espécies do gênero *Streptococcus*, os pneumococos são anaeróbios facultativos, catalase negativo, crescem bem em ágar-sangue com produção de uma hemólise parcial, denominada de  $\alpha$ -hemólise (BRAIDO et al., 2008; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).



**Figura 1.** *Streptococcus pneumoniae* exibindo  $\alpha$ -hemólise e susceptibilidade à optoquina em ágar-sangue.

A estrutura dos pneumococos é caracterizada por uma membrana celular com dupla camada lipídica coberta por uma parede bacteriana típica de Gram-positivos constituída por cadeias oligopeptídicas unidas às subunidades alternadas de N-acetilglicosamina e N-acetilmurâmico ligadas de forma cruzada por pontes de pentaglicina. Composto essa parede, temos também o ácido teicóico que, quando incrustado na parede, recebe o nome de polissacarídeo C, uma estrutura espécie-específica. Esta estrutura é responsável por precipitar uma porção da globulina sérica, também conhecida como proteína C reativa (PCR), que quando elevada, indica processo inflamatório. Na membrana celular também encontramos um tipo de ácido teicoico, denominado de antígeno F. Ambas as formas associam-se à fosforilcolina que desempenha função na regulação da hidrólise da parede

celular e é específica do *S. pneumoniae* (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; VOLLMER; MASSIDDA; TOMASZ, 2019).

As cepas virulentas de *S.pneumoniae* são recobertas com uma complexa cápsula polissacarídica que possibilita a classificação sorológica, bem como, o desenvolvimento de vacinas (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). A cápsula pode se apresentar de duas formas: uma mais simples, com polímeros lineares compostos por dois ou mais monossacarídeos e outra mais complexa, com polissacarídeos ramificados compostos por um até seis monossacarídeos e presença de correntes laterais. Geno et al. (2015) descreveram 97 sorotipos capsulares divididos em 46 sorogrupos. Em 2018, Paton e Trappetti descreveram 98 sorotipos.

### **2.1.2. Patogenia e imunogenicidade**

A patogenia da bactéria é causada principalmente pela resposta do hospedeiro do que apenas pela toxicidade do micro-organismo (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). O fator essencial de virulência do *S.pneumoniae* é sua cápsula polissacarídica, responsável pela adesão, invasão e estimulação da resposta do hospedeiro. Tais etapas são dependentes das proteínas de superfície pneumocócicas que são expressas para responder a condições específicas (GÓMEZ-MEJIA; GAMÉZ; HAMMERSCHMIDT, 2017).

Em relação à fixação, o pneumococo se liga ao receptor Ig polimérico (plgR) das células endoteliais respiratórias por meio de proteínas de adesão, como a PspC (GÓMEZ-MEJIA; GAMÉZ; HAMMERSCHMIDT, 2017). Na tentativa de evitar a migração do patógeno para as vias respiratórias inferiores, as células caliciformes produzem muco rico em IgA secretora que exerce a função de ligar o patógeno à fração Fc da mucina. Para evadir desse mecanismo fisiológico, o *S. pneumoniae* produz protease IgA, que cliva a IgA secretora, e pneumolisina, que ao se ligar ao colesterol da membrana do hospedeiro produz poros que viabilizam a invasão bacteriana (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Essa quebra da barreira endotelial desencadeia um processo inflamatório imediato por meio do reconhecimento das lipoproteínas capsulares via receptor Toll-like 2 (TLR2) do hospedeiro, estabelecendo assim, respostas humorais e celulares. Por esse mecanismo de reconhecimento, os macrófagos são estimulados a produzir citocinas pró-inflamatórias, como TNF-a e IL-6, responsáveis pelo recrutamento de mais macrófagos e neutrófilos que tentam combater a infecção através da fagocitose. Em resposta, o pneumococo, apesar de ser uma bactéria que não apresenta a enzima catalase (não reagente frente ao teste com peróxido

de hidrogênio), combate o principal mecanismo direcionada à sua destruição, pois realiza desintoxicação através do superóxido dismutase (SodA), NADH oxidase (Nox), alquil hidroxiperoxidase (AhpD) dentre outras enzimas, conferindo-lhe condições de sobrevivência necessárias em ambientes oxidativos intracelulares (KÖHLER et al., 2016). Outra resposta do hospedeiro é dada através da ativação da via clássica do complemento, culminando na produção de C3a e C5a, que opsonizam o micro-organismo para posterior reconhecimento das células de defesa. Para evadir dessa resposta, o pneumococo utiliza a fosforilcolina para se ligar ao fator de ativação plaquetária que permite a sua invasão às células, evitando assim a sua opsonização (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

## 2.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

### 2.2.1. Epidemiologia da colonização pneumocócica

Pneumococos residem como comensais na mucosa do trato respiratório superior de indivíduos saudáveis, sendo a orofaringe e nasofaringe de crianças e idosos os principais sítios de colonização. Este estado é denominado de fase de “transporte” e se caracteriza pela ausência de manifestações sintomáticas (SUBRAMANIAN; HENRIQUES-NORMARK; NORMARK, 2019). A partir dos seis meses de idade as crianças já estão susceptíveis à colonização por um ou mais sorotipos. Entretanto, no decorrer do tempo, esse estado de portador se limita principalmente pelo desenvolvimento da imunidade sorotipo-específica (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

A transmissão deste agente ocorre através do contato direto com as secreções ou dispersão de aerossóis por pessoas infectadas. Na maioria dos casos, uma vez adquirido o patógeno, o contágio leva à colonização nasofaríngea que pode durar de semanas a meses (KADIOGLU et al., 2008).

A taxa de colonização pneumocócica varia de acordo com as diferentes populações. Estima-se que esses valores sejam predominantemente maiores em crianças, variando de 20–40% até 45-60% naquelas menores que cinco anos de idade (HUSSAIN et al., 2005; WENGER et al., 2010; HARE et al., 2013; LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019). No Brasil, os resultados de estudos entre crianças que frequentam creches diferem nas regiões geográficas, variando de 49% na região sudeste (NEVES et al., 2013), 55% na região Nordeste (REY et al., 2002) e 36% na região centro-oeste (LAVAL et al., 2006). Quanto aos adultos saudáveis, acredita-se que as taxas variem de 5–10% (LOUGHRAN; ORIHUELA;

TUOMANEN, 2019), ainda que um estudo prévio realizado em uma comunidade na cidade de Salvador, Bahia, tenha mostrado prevalência de colonização de 15%. Este estudo também evidenciou colonização em 65% das crianças saudáveis (REIS et al., 2008).

Além da colonização por sorotipos específicos, outros fatores influenciam diretamente o padrão epidemiológico das infecções pneumocócicas, como as desordens imunológicas e genéticas que podem ser congênitas ou adquiridas incluindo HIV, neoplasia, asplenia, imunodepressão, terapias antiproliferativas e anemia falciforme. Patologias crônico-degenerativas, tais como, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, doença pulmonar obstrutiva crônica, e outras patologias pulmonares e cardiovasculares, hepatopatias crônicas e todas as condições que causem danos à integridade da anatomia do trato respiratório, com redução da habilidade para remover secreções e agentes inalados e pacientes em extremos de idade (GARCIA et al., 2006). Fatores como sazonalidade, hábito de frequentar creche, convívio em ambientes aglomerados, histórico de alcoolismo e uso de drogas, infecções prévias do trato respiratório superior associadas ou não com desnutrição e o perfil socioeconômico influenciam a prevalência da colonização pneumocócica na população (BOGAERT et al., 2004; BRAIDO et al., 2008; DONKOR, 2013).

A prevalência de um sorotipo colonizando a nasofaringe é inversamente correlacionada com a capacidade invasiva deste sorotipo, tais como os sorotipos 6A, 6B, 19F, 23F que tendem a colonizar mais frequentemente e manter o estado de portador por mais tempo; enquanto sorotipos mais invasivos, como 1, 4, 5, 7F tendem a colonizar com menos frequência e manter a colonização por menor tempo (BRUEGGEMAN et al., 2004; ABDULLAHI et al., 2012; TIGOI et al., 2012).

### **2.2.2. Epidemiologia da doença invasiva**

A doença pneumocócica invasiva (DPI) ocorre com a disseminação da bactéria a partir do seu sítio de colonização. Sendo assim, a colonização apresenta-se como pré-requisito para a ocorrência desse quadro, que pode variar de otite média, sinusite e pneumonia a quadros graves e fatais de meningite e bacteremia. Crianças menores de 5 anos, idosos e indivíduos imunocomprometidos apresentam risco aumentado para desenvolvimento da DPI com desfecho fatal (SUBRAMANIAN; HENRIQUES-NORMARK; NORMARK, 2019; BEREZIN et al., 2019).

Estima-se que o pneumococo seja responsável por 15 casos de DPI a cada 100.000 pessoas por ano, bem como, contabiliza mais de um milhão de mortes no mesmo período.

A bacteremia pneumocócica e a meningite representam as principais causas de morte, principalmente na população idosa, com taxas que chegam a 60% e 80%, respectivamente (LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019). A OMS estima que cerca de meio milhão de crianças menores de 5 anos de idade morrem anualmente como resultado da infecção pneumocócica, sendo a maioria residente em países em desenvolvimento. *S.pneumoniae* também é a principal causa de mortalidade por pneumonia em todo o mundo, com destaque para a Ásia e África. Em 2016 o pneumococo foi responsável por mais mortes do que o somatório de óbitos por outras causas (CDC, 2020).

No Brasil, um estudo transversal com prontuários de pacientes com pneumonia pneumocócica (PP) ou pneumonia pneumocócica bacterêmica (PPB) entre 2009 e 2017 reforçou que doenças cardíacas, respiratórias e hepáticas crônicas, insuficiência renal aguda ou crônica, imunossupressão, doenças neurológicas crônicas (entre pacientes institucionalizados), HIV, diabetes mellitus, tabagismo e abuso de álcool são comorbidade que interferem no risco de PP e PPB, bem como para longas internações e desfechos desfavoráveis (MICHELIN et al., 2019). Outro aspecto relevante é o alto custo de assistência médica aos pacientes com doenças invasivas, com custos que chegam aos 3,5 bilhões de dólares nos Estados Unidos (LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019).

Os números de DPI em crianças declinaram em todo o mundo, com destaque para o Brasil, após a introdução da vacina pneumocócica 10-valente conjugada (PCV-10). Foram observadas também queda na mortalidade infantil e na colonização e DPI de indivíduos fora da faixa vacinal, tendo em vista que a vacina diminui o estado de transporte e conseqüentemente diminui a transmissão de crianças para adultos (BEREZIN et al., 2019).

#### 2.2.2.1. Meningite

*S. pneumoniae* é a principal causa de meningite bacteriana em adultos e associa-se a mortalidade de 18-30% dos pacientes, perda auditiva e deficiências cognitivas em até 50% e bacteremia em até 80% dos casos. A disseminação do pneumococo para o sistema nervoso central pode se dar após bacteremia, infecções no ouvido ou nos seios paranasais ou trauma de cabeça que propicie a comunicação do espaço subaracnóide com a nasofaringe (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; SUBRAMANIAN; HENRIQUES-NORMARK; NORMARK, 2019).



#### 2.2.2.2. Pneumonia

O pneumococo é o principal patógeno envolvido na pneumonia adquirida na comunidade (PAC), que se desenvolve a partir da aspiração do micro-organismo da nasofaringe com posterior multiplicação nos espaços alveolares ricos em fluidos nutritivos. Crianças, idosos e imunossuprimidos são os principais alvos e podem apresentar febre, calafrios, tosse produtiva e dor pleurítica. Geralmente, a maioria das infecções é precedida por quadro viral e 25-30% dos casos podem evoluir para bacteremia (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). A taxa de mortalidade varia de acordo com o sorotipo, idade e doenças de base do paciente, podendo variar entre 18% nos adultos com idade < 65 anos e 23% para os idosos (MICHELIN et al., 2019).

#### 2.2.2.3. Otite Média

O pneumococo é o principal agente etiológico da otite média em crianças e pode ser isolado em 30–40% das culturas. Essa doença caracteriza-se pela presença de dor de ouvido, febre, congestão nasal, sensação de plenitude no ouvido e audição abafada após ascensão da bactéria da nasofaringe para a trompa de Eustáquio e ouvido médio. Essa infecção pode ser precedida por uma infecção viral prévia ou pode precipitá-la (LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019).

### 2.3. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Após a descoberta da penicilina, seu uso foi amplamente difundido para tratar diversas infecções bacterianas, incluindo aquelas causadas pelo pneumococo. Entretanto, nas décadas seguintes, cepas resistentes foram isoladas em diversos pacientes, incluindo aqueles sem contato prévio com os beta-lactâmicos. Diante do cenário de uso indiscriminado de medicamentos, emergiram cepas resistentes às penicilinas, cuja taxa pode variar de 1 a 40% dos isolados, sendo ainda hoje um problema de saúde pública em todo o mundo (DEWÉ; D'AETH; CROUCHER, 2019).

O mecanismo de resistência às penicilinas resulta de modificações genéticas na estrutura das proteínas de ligação à penicilina (PBPs) que reduzem a sua afinidade com o

anel beta-lactâmico, evitando assim, que a medicação interfira na síntese de peptidoglicano da parede celular (CHERAZARD et al., 2017).

Devido a não responsividade dessa classe às infecções, os macrolídeos foram instituídos no tratamento de doenças pneumocócicas, principalmente as respiratórias. Os macrolídeos são definidos como uma estrutura macrocíclica complexa com anel de lactona. O mecanismo de ação se dá através de sua ligação com a subunidade ribossômica 50s, que culmina no bloqueio da síntese proteica pela interrupção na leitura do RNAm. Entretanto, o uso generalizado desta classe propiciou a seleção de cepas resistentes. Este panorama apresenta um status geograficamente variável tendo percentis de resistência pneumocócica que variam de 10 a 90% dos isolados. Essa resistência se dá através do gene *erm* (B) que codifica a N-metiltransferase, responsável pela metilação do rRNA 23S que inibe a ligação do antibiótico. Outro mecanismo se dá pela produção de bombas de efluxo macrolídicas pelo gene *mef* e *mel* (SCHROEDER; STEPHENS, 2016).

## 2.4. TRATAMENTO

O tratamento das doenças pneumocócicas inicialmente é feito de forma empírica com drogas de amplo espectro, com o objetivo de cobrir os principais agentes infecciosos para cada caso. Após o resultado do antibiograma, a medicação pode ser modificada para direcionamento terapêutico (CDC, 2020). Dessa forma, nas infecções graves é recomendada a combinação de vancomicina com ceftriaxona empíricas até o resultado do antibiograma, seguidas de monoterapia com uma cefalosporina, fluoroquinolona ou vancomicina (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

## 2.5. VACINAS PNEUMOCÓCICAS E SEUS IMPACTOS

As vacinas antipneumocócicas disponíveis são baseadas em polissacarídeos capsulares livres ou conjugadas a uma ou mais proteínas carreadoras. As duas primeiras vacinas desenvolvidas eram compostas por 14 e 23 polissacarídeos capsulares, respectivamente. A Pneumo23 ou PPSV23 encontra-se ainda disponível nos dias atuais e é composta pelos polissacarídeos capsulares 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F. Esta vacina apresenta eficácia de mais de 80% na redução de doença pneumocócica invasiva em adultos jovens, entretanto apresenta baixa eficácia em crianças menores de dois anos, pois a resposta a antígenos

polissacarídicos, por ser T-independente, de curta duração, não induz memória imunológica (PLETZ et al., 2008). Atualmente, o CDC (2019) recomenda essa vacina para todos os adultos com idade  $\geq 65$  anos ou crianças  $\geq 2$  anos com condições médicas específicas que podem aumentar o risco de doença pneumocócica. Geralmente, apenas uma dose é necessária, mas uma segunda dose ou reforço com vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) podem ser recomendadas para pacientes de alto risco.

Neste contexto, o desenvolvimento de vacinas antipneumocócicas baseadas nas técnicas de conjugação trouxe outra perspectiva para o controle das infecções por *S.pneumoniae*. A primeira vacina conjugada para esse patógeno, a heptavalente (PCV7) foi introduzida nos Estados Unidos no ano 2000 e no Brasil em 2002. Ela contém 7 sorotipos capsulares: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, podendo ser administrada em crianças a partir de 2 meses de idade com predisposição à infecção por *S. pneumoniae*. Essa vacina se mostrou segura especialmente quando administrada em 4 doses no esquema de 2, 4, 6 meses de idade e reforço entre os 12 a 15 meses (KUPEK; VIEIRA, 2016). Estudos sobre o impacto da administração da PCV7 nos Estados Unidos apontou redução significativa de DPI nas crianças menores de cinco anos (76%), público alvo da campanha, bem como das crianças com idade superior e adultos não vacinados (45%), demonstrando assim uma potencial imunização de rebanho (PILISHVILI et al., 2010).

Outras formulações vacinais com mais sorotipos foram desenvolvidas, como a PCV10 e a PCV13. Na primeira apresentação foram adicionados os sorotipos 1, 5, 7F à PCV7. Já no PCV13, além de também conter os mesmos 7 sorotipos da PCV7, foram acrescentados o 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A. O que difere essas duas vacinas são as proteínas às quais estão conjugadas. Na PCV10, oito sorotipos estão conjugados à proteína D do *Haemophilus influenzae* tipo b, um com o toxoide tetânico e outro com toxoide diftérico. Já na PCV13, todos os seus sorotipos são conjugados à proteína CRM197 (BRASIL, 2010, SBIM, 2020). Em 2010, o Brasil se tornou pioneiro na introdução da PCV10 no calendário vacinal infantil de todo o país, substituindo assim, a PCV7. O esquema consiste em 3 doses primárias aos 2, 4, 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 –18 meses (BRANDILEONE et al., 2016). A PCV13 pode ser encontrada nos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais (CRIE) e serviços privados de vacinação (SBIM, 2020).

Um estudo realizado no Brasil avaliou a efetividade da vacina PCV10 em cinco cidades brasileiras a partir dos dados do Sistema Nacional de Informações sobre Hospitalização de Crianças. Foram reportados declínios significativos nas internações causadas por pneumonia e outras causas não respiratórias pediátricas em três das cinco

capitais avaliadas, sendo identificadas em: Belo Horizonte, Curitiba e Recife (28,7; 23,3% e 27,4% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Nas capitais São Paulo e Porto Alegre, houve uma menor cobertura vacinal comparada às outras três cidades e embora tenham sido identificadas reduções de 1,8% e 2,3%, respectivamente, nas taxas de internação, de modo geral foram evidenciadas reduções nas taxas globais de hospitalizações de crianças por pneumonia após 1 ano de implementação vacinal (AFONSO et al., 2013).

Ainda que as vacinas tenham se mostrado positivas quanto à redução da colonização e mortalidade, o advento da vacinação propiciou modificação epidemiológica das cepas virulentas, aumentando os sorotipos não vacinais, como 6C, 10F, 11A, 17F, 19A e 33C (BEREZIN et al., 2019). No Brasil, o estudo de Brandileone et al. (2018) revelou grande aumento da cepa 6C em  $\geq 18$  anos de idade associado-se a alta mortalidade em doença não meningéas, aumento da 6C em crianças e pacientes  $\geq 18$  anos e aumento da 19A como primeira causa de meningite e segunda causa de doença não meningéa. Essa mudança epidemiológica reforça a necessidade de constante monitorização da eficácia das vacinas, bem como, das opções terapêuticas.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

*Streptococcus pneumoniae* é um importante patógeno que afeta indivíduos de todas as idades, especialmente crianças e idosos. As doenças pneumocócicas invasivas ocorrem em todo o mundo e em muitos países é responsável por elevada morbimortalidade. Ainda que o acesso às vacinas pneumocócicas polissacarídicas e conjugadas tenha sido ampliado, destacamos a importância do monitoramento do status da colonização da nasofaringe, pois esta precede o desenvolvimento de infecções e as crianças são o principal reservatório deste patógeno na comunidade. Além da epidemiologia dos casos, ressalta-se a necessidade do monitoramento da distribuição de sorotipos circulantes, bem como do perfil de resistência antimicrobiana no ambiente nosocomial e na comunidade. Esta é atualmente uma das maiores preocupações em saúde pública, uma vez que antimicrobianos muito usados estão se tornando ineficazes, restringindo as opções terapêuticas. O enfrentamento dessa problemática requer uma ação articulada entre os profissionais de saúde, segmentos do governo e sociedade.

### 4. REFERÊNCIAS

- ABDULLAHI, O.; KARANI, A.; TIGOI, C. C.; MUGO, D.; KUNGU, S.; WANJIRU, E. et al. The prevalence and risk factors for pneumococcal colonization of the nasopharynx among children in Kilifi District, Kenya. **PLoS One**, v. 7, n. 2, 2012.
- AFONSO, E. T.; MINAMISAVA, R.; BIERRENBACH, AL.; ESCALANTE, J. J. C.; ALENCAR, A. P.; DOMINGUES, C. M.; et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 19, n. 4, p. 589–597, 2013.
- AUSTRIAN, R. **Life With the Pneumococcus**. University of Pennsylvania Press, 1985.
- BEREZIN, E. N.; JAROVSKY, D.; CARDOSO, M. R. A.; MANTESE, O. C. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. **Vaccine**, v. 38, n. 7, p. 1740-1745, 2020.
- BOGAERT, D.; BELKUM, A.; SLUIJTER, M.; LUIJENDIJK, A.; GROOT, R.; RUMKE, H. C. et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. **Lancet**, v. 363, n. 9424, p. 1871-1872, 2004.
- BRAIDO, F.; BELLOTTI, M.; DE MARIA, A.; CAZZOLA, M.; CANONICA, GW. The role of Pneumococcal vaccine. **Pulm Pharmacol Ther**, v. 21, n. 4, 2008.
- BRANDILEONE, M. C.; ALMEIDA, S. C. G.; MINAMISAVA, R.; ANDRADE, A. L. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **Vaccine**, v. 36, n. 19, p. 2559-2566, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe técnico da vacina pneumocócica 10-valente conjugada**. Brasília - DF, 2010.
- BRUEGGEMANN, A. B.; PETO, T. E. A.; CROOK, D. W.; BUTLER, J. C.; KRISTINSSON, K. G.; SPRATT, B. G. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. **J Infect Dis**, v. 190, n. 7, p. 1203-11, 2004.
- CDC, 2019. **Centers for Disease Control and Prevention**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/ppv.html>>. Acesso em: 13/06/2021.
- CDC, 2020. **Centers for Disease Control and Prevention**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html>>. Acesso em: 12/06/2021.
- CHERAZARD, R.; EPSTEIN, M.; DOAN, T. L.; SALIM, T.; BHARTI, S.; SMITH, M. A. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. **Am J Ther**, v. 24, n. 3, p. e361-e369, 2017.
- DEWÉ, T. C. M.; D'AETH, J. C. D.; CROUCHER, N. J. Genomic epidemiology of penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. **Microb Genom**, v. 5, n. 10, p. e000305, 2019.
- DONKOR, E.S. Understanding the pneumococcus: transmission and evolution. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 3, p. e7, 2013.
- GARCIA, S.; LEVINE, O. S.; CHERIAN, T.; GABASTOU, J. M.; ANDRUS, J. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. **Rev Panam Salud Publica**, v. 19, n. 5, p. 340-348, 2006.

GENO, K. A.; GILBERT, G. L.; SONG, J. Y.; SKOVSTED, I. C.; KLUGMAN, K. P.; JONES, C. et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. **Clin Microbiol**, v. 28, n. 3, p. 871-899, 2015.

GÓMEZ-MEJIA, A.; GAMÉZ, G.; HAMMERSCHMIDT, S. Streptococcus pneumoniae two-component regulatory systems: The interplay of the pneumococcus with its environment. **Int J Med Microbiol**, v. 308, n. 6, p. 722-737, 2017.

HARE, K.M.; SINGLETON, R. J.; GRIMWOOD, K.; VALERY, P. C.; CHENG, A. C.; MORRIS, P. S.; et al. Longitudinal Nasopharyngeal Carriage and Antibiotic Resistance of Respiratory Bacteria in Indigenous Australian and Alaska Native Children with Bronchiectasis. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e70478, 2013.

HUSSAIN, M.; MELEGARO, A.; PEBODY, R. G.; GEORGE, R.; EDMUNDS, W. J.; TALUKDAR, R.; et al. **Epidemiol Infect**, v. 133, n. 5, p. 891–898, 2005.

KADIOGLU, A.; WEISER, J. N.; PATON, J. C.; ANDREW, P. W. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. **Nat Rev Microbiol**, v. 6, n. 4, p. 288-301, 2008.

KOHLER, S.; Voß, F.; GÓMEZ-MEJIA, A.; BROWN, J. S.; HAMMERSCHMIDT, S. Pneumococcal lipoproteins involved in bacterial fitness, virulence, and immune evasion. **FEBS Letters**, v. 590, n. 21, p. 3820–3839, 2016.

KUPEK, E.; VIEIRA, I. L. V. O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. e00131414, 2016.

LAVAL, C. B.; ANDRADE, A. L. S. S.; PIMENTA, F. C.; ANDRADE, J. G.; OLIVEIRA, R. M.; SILVA, S. A.; et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of Streptococcus pneumoniae in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. **CMI**, v. 12, n. 2, p. 50–55, 2006.

LOUGHRAN, A.J.; ORIHUELA, C. J.; TUOMANEM, E. L. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation. **Microbiol Spectr**, v. 7, n. 2, p. 1-31, 2019.

MICHELIN, L. WEBER, F. M.; SCOLARI, B. W.; MENEZES, B. K. GULLO, M. C. Mortalidade e custos da pneumonia pneumocócica em adultos: um estudo transversal. **J Bras Pneumol**, v. 45, n. 6, p. 1-7, 2019.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 7<sup>a</sup> ed, Elsevier, 2014.

NEVES, F. P. G.; PINTO, T. C. A.; CORREA, M. A.; BARRETO, R. A.; MOREIRA, L. S. G.; RODRIGUES, H. G.; et al. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. **BMC Infect. Dis**, v. 13, v. 313, p. 1-7, 2013.

PATON, J.C.; TRAPPETTI, C. Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide. **Microbiol Spectrum**, v. 7, n. 2, 2018.

PILISHVILI, T.; LEXAU, C.; FARLEY, M. M.; HADLER, J.; HARRISON, L. H.; BENNETT, N. M.; et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. **J Infect D**, v. 201, n. 1, p. 32-41, 2010.

PLETZ, M. W.; MAUS, U.; KRUG, N.; WELTE, T.; LODE, H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. **Int J Antimicrob Agents**, v. 32, n. 3, p. 199-206, 2008.

REIS, J. N.; PALMA, T.; RIBEIRO, G. S.; PINHEIRO, R. M.; RIBEIRO, C. T.; CORDEIRO, S. M. et al. Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in an Urban Slum Community. **J Infect**, v. 57, n. 3, p. 204–213, 2008.

REY, L. C.; WOLF, B.; MOREIRA, J. L. B.; MILATOVIC, D.; VERHOEF, J.; FARHAT, C. K. Antimicrobial susceptibility and serotypes of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children with pneumonia and in children attending day-care centres in Fortaleza, Brazil. **Int J Antimicrob**, v. 20, n. 2, p. 86-92, 2002.

SBIM, 2020. **Sociedade Brasileira de Imunização**. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-pneumococicas-conjugadas>>. Acesso em: 12/06/2021.

SCHROEDER, M. R.; STEPHENS, D. S. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 6, p. e98, 2016.

SUBRAMANIAN, K.; HENRIQUES-NORMARK, B.; NORMARK, S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. **Cell Microbiol**, v. 21, n. 11, 2019.

TIGOI, C. C.; GATAKAA, H.; KARANI, A.; MUGO, D.; KUNGU, S.; Stella Kungu, WANJIRU, E. et al. Rates of acquisition of pneumococcal colonization and transmission, by probabilities serotype, among newborn infants in Kilifi District, Kenya. **Clin Infect Dis**, v. 55, n. 2, p. 180-188, 2012.

VOLLMER, W.; MASSIDDA, O.; TOMASZ, A. The Cell Wall of *Streptococcus pneumoniae*. **Microbiol Spectr**, v. 7, n. 3, p. 1-25, 2019.

WENGER, J. D.; ZULZ, T.; BRUDEN, D.; SINGLETON, R.; BRUCE, M. G.; BULKOW, L. et al. Invasive pneumococcal disease in Alaskan children: impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and the role of water supply. **Pediatr Infect Dis J**, v. 29, n.3, p. 251-256, 2010.