

***Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PRP): uma revisão**

***Streptococcus pneumoniae* penicillin-resistant (PRP): a review**

DOI:10.34119/bjhrv6n4-150

Recebimento dos originais: 26/06/2023

Aceitação para publicação: 24/07/2023

Camila de Aguiar Lima Fernandes

Doutora em Ciência Animal

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG)

Endereço: R. Rio Comprido, Cinco, Contagem - MG, CEP: 32010-025

E-mail: camila.ajc@gmail.com

Laura Mayumi Gramiscelli Kuwada

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG)

Endereço: R. Rio Comprido, Cinco, Contagem - MG, CEP: 32010-025

E-mail: kuwadalaura@gmail.com

Lavínia de Fátima Baldim Martins

Graduada em Nutrição

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG)

Endereço: R. Rio Comprido, Cinco, Contagem - MG, CEP: 32010-025

E-mail: lalabaldim@gmail.com

João Guilherme de Moura Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG)

Endereço: R. Rio Comprido, Cinco, Contagem - MG, CEP: 32010-025

E-mail: jgmoliveira@sga.pucminas.br

Mariana Alves Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG)

Endereço: R. Rio Comprido, Cinco, Contagem - MG, CEP: 32010-025

E-mail: mlmarilimas@gmail.com

Victor Reis Rocha

Graduando em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC – MG)

Endereço: R. Rio Comprido, Cinco, Contagem - MG, CEP: 32010-025

E-mail: r.reisvictor@gmail.com

RESUMO

O *Streptococcus pneumoniae* é um dos agentes etiológicos mais comuns na prática clínica. Nos últimos anos, a bactéria tem ganhado notoriedade no que diz respeito à resistência a fármacos antimicrobianos. No que diz respeito ao pneumococo resistente à penicilina (PRP), ainda são necessários maiores esclarecimentos acerca dos exatos mecanismos moleculares que

constituem todo o processo de resistência. Nesse sentido, o presente estudo visa revisar os princípios microbiológicos básicos do PRP, bem como elucidar as implicações desse agente na prática clínica, através de uma pesquisa descritiva, qualitativa e retrospectiva. Além de causar diversas doenças (principalmente respiratórias), o *S. pneumoniae* possui diversos fatores de virulência relacionados à sua variação genômica, que contribuem para sua capacidade de infectar o hospedeiro. Já a resistência do pneumococo à penicilina, ocorre principalmente devido a alterações nas proteínas de ligação à penicilina (PLPs), mais especificamente, PLP1a, 2x e 2b, comprometendo a eficácia do tratamento. A resistência pode se disseminar entre cepas por elementos genéticos móveis, tornando difícil o controle da infecção. A OMS destaca a importância de novas abordagens terapêuticas para lidar com o *S. pneumoniae* resistente a medicamentos. Essas cepas têm implicações clínicas graves, que incluem falha no tratamento, além de morbidade e mortalidade elevadas. Desta forma, conclui-se que a resistência em *S. pneumoniae* é um desafio crescente na prática médica, que requer vigilância epidemiológica, estratégias de prevenção e desenvolvimento de novos antibióticos.

Palavras-chave: resistência bacteriana, antimicrobianos, vigilância epidemiológica.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is one of the most common etiological agents in clinical practice. In recent years, the bacterium has gained notoriety with regard to resistance to antimicrobial drugs. With regard to penicillin-resistant pneumococcus (PRP), further clarification is still needed about the exact molecular mechanisms that constitute the entire resistance process. In this sense, the present study aims to review the basic microbiological principles of PRP, as well as to elucidate the implications of this agent in clinical practice, through a descriptive, qualitative and retrospective research. In addition to causing various diseases (mainly respiratory), *S. pneumoniae* has several virulence factors related to its genomic variation, which contribute to its ability to infect the host. Pneumococcal resistance to penicillin, on the other hand, occurs mainly due to changes in penicillin-binding proteins (PLPs), more specifically, PLP1a, 2x and 2b, compromising the effectiveness of the treatment. Resistance can spread between strains by mobile genetic elements, making infection control difficult. WHO highlights the importance of new therapeutic approaches to deal with drug-resistant *S. pneumoniae*. These strains have serious clinical implications, which include treatment failure as well as increased morbidity and mortality. Thus, it is concluded that resistance in *S. pneumoniae* is a growing challenge in medical practice, which requires epidemiological surveillance, prevention strategies and the development of new antibiotics.

Keywords: bacterial resistance, antimicrobials, epidemiological surveillance.

1 INTRODUÇÃO

Um dos agentes etiológicos comuns na prática clínica que, atualmente, tem ganhado notoriedade no que diz respeito à resistência a fármacos antimicrobianos é, sem sombra de dúvidas, o *Streptococcus pneumoniae*. Sob esse viés, desde a década de 1970, a comunidade científica assiste ao contínuo desenvolvimento de mecanismos moleculares burladores das mais variadas drogas por parte do agente em tela - de forma que o futuro terapêutico das iminentes

infecções provocadas por tal microorganismo se torna, no mundo, uma temática passível de discussão (VON SPETCH et al, 2021; CHERAZARD et al, 2017).

O *S. pneumoniae*, conhecido coloquialmente como pneumococo, é uma bactéria gram-positiva de conformação esférica, de metabolismo anaeróbico-facultativo e ordinariamente disposta em pares (diplococo) ou curtas cadeias (TORTORA, FUNKE e CASE, 2017; ALVES, SANTOS e SANTOS, 2021). Portadora de mais de 90 sorotipos, é considerada o agente mais típico no desenvolvimento de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), além de desempenhar expressiva etiologia em rinossinusite aguda, meningite, otite média aguda (OMA) e septicemia (VON SPETCH et al, 2021; LUNDGREN, 2018).

Ademais, sabe-se que é um ser integrante da microbiota nasofaríngea humana, o que lhe confere concomitantemente postura comensal e oportunista, a depender do contexto clínico do paciente (ALVES, SANTOS e SANTOS, 2021). Diante disso, muitos estudos explicitam os mecanismos de patogênese presentes na interação do pneumococo com as células do epitélio de revestimento da mucosa da nasofaringe, mas acredita-se que a expressão de proteínas superficiais de membrana seja o principal. Marquart (2021), por exemplo, destaca a adesina de superfície pneumocócica A (PsaA) e as proteínas de ligação à colina (CBP) como as mais relevantes, uma vez que são responsáveis pela inativação do sistema complemento e disseminação hematogênica do agente, respectivamente. Portanto, sua relevância na prática médica é notória, já que se trata de um agente conhecido patológica e epidemiologicamente (ALVES, SANTOS e SANTOS, 2021).

Desde a década de 1940, período o qual foi atestada a susceptibilidade da bactéria à penicilina, foi conferido aos antibióticos beta-lactâmicos o posto de fármacos de primeira escolha no tratamento empírico das síndromes pneumo-infecciosas (VON SPETCH et al, 2021). A amoxicilina, tendo como referência os seus benefícios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, é o principal fármaco destinado a esse fim, apesar de no contexto atual dispor-se de drogas pertencentes às classes de macrolídeos, tetraciclina, fluoroquinolonas e lincosamidas (ESCADA, 2020; CHERAZARD et al, 2017). Entretanto, é justamente esse emprego de amplo arsenal terapêutico que preocupa a comunidade científica, já que tal realidade evidencia o desenvolvimento dos mecanismos de resistência por parte do *S. pneumoniae* ao seu fármaco primário (VARGHESE e VEEERAGHAVAN, 2020).

No que diz respeito ao pneumococo resistente à penicilina (PRP), ainda são necessários maiores esclarecimentos acerca dos exatos mecanismos moleculares que constituem todo o processo de resistência. Todavia, os mais recentes trabalhos apontam que mutações nos genes codificantes das proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) se apresentam como a principal causa

desse fenômeno (SCHERAZARD et al, 2021). Logo, são as alterações diretas nos receptores dos fármacos que obstaculizam cada vez mais o tratamento das moléstias com os fármacos beta-lactâmicos.

Posto isso, o presente estudo visa, através de uma revisão sistemática da literatura, elucidar os princípios microbiológicos básicos do PRP, bem como ilustrar as implicações desse agente na prática clínica.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma pesquisa descritiva, qualitativa e retrospectiva. O estudo, que foi conduzido em Contagem (Minas Gerais, Brasil), foi delineado em três etapas, as quais serão descritas detalhadamente a seguir. Em um primeiro momento, foi realizada a busca por artigos e pesquisas científicas nas bases de dados SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, empregando-se os Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) “*Streptococcus pneumoniae*” e “Penicillin Resistance”, além da consulta em livros didáticos de microbiologia e farmacologia clínica, com o fito de complementar a base de dados obtida através dos artigos científicos. Nesse contexto, foram selecionados 20 trabalhos, que foram utilizados para a construção do referencial teórico da pesquisa. Tal seleção teve como fatores de inclusão a data de publicação, majoritária entre os anos de 2017 e 2023, assim como a qualidade e impacto do trabalho. Conseqüentemente, como fator de exclusão, foram retirados artigos que não continham informações relevantes para o presente estudo e os artigos considerados desatualizados frente a uma análise comparativa com todos aqueles avaliados.

Em segundo plano, foi realizada a segunda etapa da pesquisa, que consistiu na leitura crítica e síntese das principais informações obtidas acerca do tema para a elaboração do presente estudo. A terceira e última etapa, que se baseia na discussão do tema e elaboração do artigo, ocorreu entre março e junho de 2023.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O *S. pneumoniae* resistente à penicilina (PRP) tem se tornado uma preocupação crescente na prática médica devido à sua capacidade de desenvolver resistência a antibióticos, tornando-se um desafio significativo no tratamento de infecções pneumocócicas (PINTO et al., 2019; CILLÓNIZ et al., 2018). Nesta seção, iremos explorar os princípios microbiológicos básicos do PRP, os mecanismos moleculares subjacentes à resistência e as implicações clínicas dessa resistência, comparando e contrastando estudos importantes da literatura.

3.1 ASPECTOS DO AGENTE

O *S. pneumoniae*, também conhecido como pneumococo, é um patógeno que coloniza naturalmente o trato respiratório humano. As doenças pneumocócicas variam de infecções leves da mucosa do trato respiratório, como otite média e sinusite, a doenças mais graves, como pneumonia, septicemia e meningite (VARGHESE; JAYARAMAN; VEERARAGHAVAN, 2017; ENGHOLM et al., 2017). O pneumococo é a causa bacteriana mais comum de pneumonia infantil, especialmente em crianças com menos de 5 anos de idade. Em adultos, os pneumococos respondem por 10% a 30% das pneumonias adquiridas na comunidade. Além do número significativo de infecções letais, as infecções pneumocócicas não letais estão associadas a alta morbidade e custos socioeconômicos (CDC, 2021; ENGHOLM et al., 2017; HENRIQUES-NORMARK; TUOMANEN, 2013).

Em relação à sua classificação, pneumococos são gram-positivos e anaeróbicos facultativos. Normalmente são observados em pares (diplococos), mas também podem ocorrer isoladamente ou em cadeias curtas. A maioria dos pneumococos é encapsulada e suas superfícies são compostas por polissacarídeos complexos. Os polissacarídeos capsulares são um determinante da patogenicidade do organismo. Eles também são antigênicos e formam a base para a classificação dos pneumococos por sorotipos (CDC, 2021).

Diversos fatores de virulência estão envolvidos no processo de desenvolvimento de doenças causadas pelo pneumococo. A base molecular da ação de alguns desses fatores de virulência está sendo elucidada, sendo que o advento do sequenciamento de genoma combinado com estudos biológicos tem demonstrado que a variação genômica é importante na capacidade dos pneumococos em interagir com o hospedeiro (VARGHESE; JAYARAMAN; VEERARAGHAVAN, 2017; MITCHELL; MITCHELL, 2010).

Antibióticos β -lactâmicos são comumente utilizados no tratamento de infecções por *S. pneumoniae*, devido à sua eficácia e baixa toxicidade (YIP; GERRIETS, 2022). A penicilina G foi o primeiro antibiótico β -lactâmico desenvolvido, seguida pelas cefalosporinas, carbapenêmicos e os monobactâmicos. No entanto, o surgimento de cepas de PRP tem sido reportado em todo o mundo e comprometido a eficácia do tratamento (LI et al., 2023; CDC, 2021).

A Organização Mundial da Saúde divulgou uma lista de patógenos prioritários para pesquisa e desenvolvimento de antibióticos em 2017, na qual o *S. pneumoniae* resistente à penicilina foi incluído. Esse fenômeno de resistência, originalmente identificado na África do Sul nos anos 1970, tem se disseminado globalmente, assumindo um papel cada vez mais

significativo como agente de infecções comunitárias e hospitalares (LI et al., 2023; HAKENBECK et al., 2012; MARTINEZ, 2005; SHENOY; VANDANA, 2003).

O PRP é definido como um isolado de *S. pneumoniae* com uma concentração inibitória mínima (CIM) de penicilina maior ou igual a 2 µg/mL. Essa resistência surge devido a uma série de mecanismos moleculares que afetam a ação das penicilinas sobre o microrganismo (HAKENBECK et al., 2012; ABGUEGUEN et al., 2007). Destaca-se ainda o aumento gradual na proporção de amostras que demonstram resistência à penicilina ao longo dos últimos anos, além disso, essas cepas de pneumococo frequentemente exibem resistência concomitante a outros antimicrobianos de diferentes classes (CDC, 2021; MARTINEZ, 2005).

A emergência de pneumococos resistentes a antibióticos decorrente do uso excessivo desses medicamentos é uma preocupação de alcance global. Apesar da estagnação na descoberta de novas classes de antibióticos para combater o pneumococo, progresso significativo na mitigação da resistência tem sido alcançado por meio do desenvolvimento de vacinas antibacterianas. Contudo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recentemente classificou o *S. pneumoniae* resistente a medicamentos como uma das doze bactérias que demandam urgentemente novas abordagens terapêuticas (FONG; SHLAES; DRLICA, 2018; OMS, 2017).

3.2 MECANISMO MOLECULAR DE RESISTÊNCIA

A resistência do PRP à penicilina é um fenômeno complexo que envolve múltiplos mecanismos moleculares. A principal expressão fenotípica da resistência à penicilina é resultado de uma modificação estrutural genética em uma ou mais proteínas de ligação à penicilina (PLPs). As PLPs, os alvos dos antibióticos β-lactâmicos, são enzimas modulares ligadas à membrana, que catalisam as etapas tardias na montagem do peptidoglicano. Assim, na presença da droga, sua ligação às PLPs impede a formação adequada da parede celular, levando à lise bacteriana (LI et al., 2023). Seis PLPs foram descritos em *S. pneumoniae*, a saber, PLP1a, 1b, 2a, 2x, 2b e 3. A maior parte da resistência aos β-lactâmicos parece estar associada a alterações em PLP1a, 2x e 2b. Essas mutações resultam em alterações nas estruturas das PLPs, diminuindo sua afinidade pelas penicilinas e permitindo a sobrevivência bacteriana na presença desses antibióticos (CHERAZARD et al., 2017; HAKENBECK et al., 2012).

Ressalta-se que a identificação de mutações em genes mosaicos relevantes para a resistência é complicada, pois algumas mutações podem afetar não apenas a interação com o inibidor, mas também a função enzimática da proteína e, portanto, mutações compensatórias também podem estar presentes. Além disso, segundo Hakenbeck et al. (2012), a seleção de

resistência aparentemente não reflete o desenvolvimento de isolados clínicos e, dependendo da penicilina, podem ocorrer mutações em diferentes genes e em diferentes locais.

A disseminação do PRP é uma preocupação mundial. A resistência pode ser transferida entre cepas por meio de elementos genéticos móveis, como plasmídeos ou transposons. Assim, o pneumococo é capaz de adquirir novas características horizontalmente, incluindo informações genéticas que conferem resistência de outros pneumococos e outras espécies bacterianas comensais intimamente relacionadas pelo processo de transformação natural (CHERAZARD et al., 2017). Esse aspecto pode levar à disseminação rápida e global da resistência, dificultando ainda mais o controle e tratamento das infecções pneumocócicas (CDC, 2021).

3.3 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA RESISTÊNCIA DO PRP

O aumento das cepas de PRP possui significativas implicações clínicas, tendo em vista que a resistência pode levar à falha no tratamento de infecções pneumocócicas, limitando o uso destas drogas. Pacientes infectados com cepas de PRP têm maior probabilidade de apresentar um curso clínico mais prolongado, com maior morbidade e mortalidade (MARTINEZ, 2005).

Além disso, a resistência à penicilina pode levar a um aumento no uso de antibióticos alternativos de amplo espectro, como cefalosporinas de terceira geração ou fluoroquinolonas. O uso indiscriminado desses antibióticos está associado a maiores custos, maior toxicidade e um maior risco de seleção de bactérias resistentes. Assim, é fundamental a adoção de estratégias de manejo adequadas. A vigilância epidemiológica contínua da resistência é fundamental para monitorar a prevalência e os padrões de resistência localmente. Além disso, estratégias de prevenção, como a vacinação com vacinas conjugadas pneumocócicas, podem ajudar a reduzir a disseminação do PRP e diminuir a carga de doenças pneumocócicas (CDC, 2021).

4 CONCLUSÃO

A evolução da resistência em *S. pneumoniae* é um desafio crescente na prática médica e representa um cenário complexo. Os mecanismos moleculares subjacentes à resistência incluem mutações nas proteínas de ligação às penicilinas, expressão aumentada de bombas de efluxo e aquisição de genes de resistência. A resistência à penicilina tem implicações clínicas significativas, incluindo falha no tratamento, morbidade aumentada e seleção de bactérias resistentes. A vigilância epidemiológica e estratégias de prevenção adequadas são essenciais para enfrentar esse desafio e garantir o tratamento eficaz das infecções pneumocócicas.

Este estudo destaca ainda o fato de que os pneumococos resistentes à penicilina provavelmente se tornarão ainda mais comuns em um futuro próximo. Portanto, órgãos oficiais

devem ser encorajados a monitorar a sensibilidade aos antimicrobianos em uso, de modo a orientar os médicos sobre os antibióticos mais apropriados para o tratamento empírico de doenças causadas por estes microrganismos. Ressalta-se ainda a importância do uso adequado de antibióticos para diminuir a pressão seletiva para este e outros organismos. Além disso, o desenvolvimento de resistência múltipla a antibióticos para *S. pneumoniae* indica que novos antibióticos devem ser desenvolvidos para combater infecções pneumocócicas resistentes a medicamentos.

REFERÊNCIAS

ABGUEGUEN, Pierre et al. Amoxicillin Is Effective against Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Strains in a Mouse Pneumonia Model Simulating Human Pharmacokinetics. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.51, n.1, 2007.

ALVES, Sabrina Santos; SANTOS, Jefferson Nilton Silva dos; SANTOS, Milena Soares dos. **Streptococcus pneumoniae: aspectos microbiológicos, clínicos, terapêuticos e vacinais**. Bahia: Stricto Sensu, 2021. 136 p. (Atualidades em Medicina Tropical na América do Sul: Microbiologia). Disponível em: <https://sseditora.com.br/ebooks/atualidades-em-medicina-tropical-na-america-do-sul-microbiologia/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. **Pneumococcal Disease**. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html#epidemiology>. Acesso em 02 jun. 2023.

CHERAZARD, Regine et al. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, mechanisms, and clinical implications. **American Journal Of Therapeutics**, v. 24, n. 3, p. 361-369, maio 2017.

ENGHOLM, Ditte Hoyer et al. A visual review of the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. **FEMS Microbiology Reviews**, v.41, n.6, 2017.

ESCADA, Rafael. **Manual de Farmacologia**. Madri: Carpe Noctem, 2020. 1227 p.

CILLÓNIZ, Catia et al. **Antimicrobial Resistance Among Streptococcus pneumoniae**. In: Fong, I., Shlaes, D., Drlica, K. (eds) Antimicrobial Resistance in the 21st Century. Emerging Infectious Diseases of the 21st Century. Springer, 2018.

HENRIQUES-NORMARK, Birgitta; TUOMANEN, Elaine I. The Pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v.3, n.7, 2013.

LI, Lifeng et al. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. **Microbiological Research**, v.266, 2023.

LUNDGREN, Fernando Luiz Cavalcanti. Getting to know our pneumococcus. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 5, p. 343-344, out. 2018.

MARQUART, Mary E. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: cutting to the chase on proteases. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 766-787, 4 mar. 2021.

MARTINEZ, Roberto. Resistência do pneumococo à penicilina e aos macrolídeos: implicações no tratamento das infecções respiratórias. **Jornal Brasileiro de Epidemiologia**, v.31, n.4, 2005.

MITCHELL, A.M.; MITCHELL, T.J. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation. **Clinical Microbiology and Infection**, v.16, n.5, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> Acesso em: 02 jun. 2023.

PINTO, Tatiana Castro Abreu et al. Evolution of Penicillin Non-susceptibility Among *Streptococcus pneumoniae* Isolates Recovered From Asymptomatic Carriage and Invasive Disease Over 25 years in Brazil, 1990–2014. **Frontiers in Microbiology**, v.10, n.486, 2019.

SHENOY, S.; VANDANA, K.E. Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. **Indian Pediatrics**, v. 40, n.6, 2003.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12 Porto Alegre: Artmed, 2017, 935 p.

VARGHESE, Rosemol; JAYARAMAN, Ranjith; VEERARAGHAVAN, Balaji. Current challenges in the accurate identification of *Streptococcus pneumoniae* and its serogroups/serotypes in the vaccine era. **Journal of Microbiology Methods**, v. 141, 2017.

VARGHESE, Rosemol; VEERARAGHAVAN, Balaji. Decoding the Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* for Invasive and Noninvasive Infections. **Microbial Drug Resistance**, v. 27, n. 7, p. 942-950, 1 jul. 2021.

VON SPECHT, Martha et al. Resistance to β -lactams in *Streptococcus pneumoniae*. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 53, n. 3, p. 266-271, jul. 2021.

YIP, Derek W.; GERRIETS, Valerie. **Penicilin**. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.