

FATORES BACTERIANOS DE VIRULÊNCIA ASSOCIADOS A PNEUMONIAS E DOENÇAS INVASIVAS PELO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*: UMA REVISÃO

Larissa Pires Ferigolo¹
Vinícius Pieta Perez²

RESUMO: O *Streptococcus pneumoniae* possui fatores de virulência que são atribuídos a sua capacidade de evasão da fagocitose, opsonização e morte intracelular pelos fagócitos. É o agente responsável por infecções, principalmente do trato respiratório, causando patologias como a pneumonia, otite média aguda e meningites, sendo uma das principais causas de mortalidade infantil no mundo. Um de seus fatores de virulência mais reconhecidos é a sua cápsula de polissacarídeo. A principal via de transmissão do pneumococo é o contato direto com secreções respiratórias entre indivíduos da mesma família e estima-se que mundialmente a incidência de pneumonia adquirida na comunidade entre crianças menores de cinco anos é cerca de 151,8 milhões de casos ao ano, sendo que 11 a 20 milhões necessitam de cuidados e internações hospitalares. Outros fatores bacterianos presentes são a pneumolisina, as hialuronidases, as neuramidases, bem como a resistência a antimicrobianos. Todos esses estão envolvidos na patogênese da doença pneumocócica. No combate às infecções causadas pelo pneumococo, a vacina pneumocócica contendo polissacarídeos capsulares vem sendo eficaz, assim espera-se que a vacinação infantil possa diminuir as incidências mundiais, e a vigilância epidemiológica estabeleça antimicrobianos efetivos para o tratamento dessas infecções. O objetivo deste trabalho é demonstrar as características do *S. pneumoniae* e chamar atenção para este microrganismo tão importante.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*. Fatores de virulência. Resistência antimicrobiana. Revisão.

ABSTRACT: *Streptococcus pneumoniae* virulence factors are attributed to their capacity to evade phagocytosis, opsonization and intracellular killing by phagocytic cells. It responsible for infections in the, respiratory tract, causing diseases like pneumonia, meningitis and acute otitis media, being a major cause of infant mortality worldwiels. One of most recognized virulence factors is the polysaccharide capsule. The major way to transmission of pneumococcus is the direct contact with respiratory secretions and it is estimated that worldwide the incidence of community acquired pneumonia among children under five years is approximately 151.8 million cases a year, of which 11 to 20 million in need of care and hospitalizations. Other bacterial factors present are to pneumolysin, the hyaluronidases, the neuramidase and antimicrobial resistance. All of these are involved in the pathogenesis of pneumococcal disease. The vaccine containing capsular polysaccharides has been effective in reduce and prevent infections, so it is hoped that a wield vaccinating program may reduce the global impact and epidemiological surveillance in the establishment of effective antimicrobial for the treatment of these infections. The purpose of this review is to demonstrate the characteristics of *S. pneumoniae* and call attention to this microorganism as important.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae* . Virulence factors. Antimicrobial resistance. Review.

¹Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Metodista do IPA, Porto Alegre-RS. E-mail: sissaferigolo@gmail.com.

²Mestre em Biologia Celular e Molecular e professor do Centro Universitário Metodista do IPA, Porto Alegre-RS. E-mail:vinicius.perez@metodistasul.edu.br.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o Brasil está entre os 15 países de maior incidência de infecções por *Streptococcus pneumoniae*. O pneumococo é responsável por infecções principalmente no trato respiratório, pneumonias e podendo também causar patologias como, meningites e otites (MANTESE et al. 2003; ROMANELLO et al. 2006). Como uma das principais causas de mortalidade infantil no mundo, esse patógeno apresenta seu principal fator de virulência associado à cápsula de polissacarídeo, a qual possui mais de 90 sorotipos capsulares distintos, e destes 23 são responsáveis por mais de 88% dos casos de bacteremia e meningite pneumocócica. Sendo boa parte dessas doenças invasivas associadas a números restritos de sorotipos (CEYHAN et al. 2010).

Devido ao elevado potencial de virulência, a cada ano 151,8 milhões de crianças menores de cinco anos são vítimas de infecção pelo *S. pneumoniae*, vindo a desenvolver pneumonia adquirida na comunidade, e 11 a 20 milhões necessitam de cuidados e internação hospitalar. Esta bactéria pode acometer indivíduos de diversas classes sociais e diferentes idades. No entanto, crianças menores de dois anos, idosos e pacientes imunodeprimidos são os grupos de maior risco para doença pneumocócica invasiva. Como fatores que podem estar associados à doença pneumocócica a idade, os antecedentes genéticos, os fatores socioeconômicos, o estado imunológico, a localização geográfica, a permanência em creches e exposição contínua a antimicrobianos, são os mais relatados (JACOBS et al. 2000).

Segundo Meyrs & Gervais (2007), a principal via de transmissão do pneumococo é o contato direto com secreções respiratórias contaminadas em membros da mesma família. O único reservatório reconhecido é a nasofaringe, podendo disseminar e invadir tecidos adjacentes da mucosa. Este patógeno possui diversos fatores de virulência que estão envolvidos na patogênese da doença pneumocócica, tais como fatores de aderência, genes de invasão, proteção ao estresse oxidativo, produção de pneumolisina, evasão de defesa do hospedeiro, produção de bacteriocinas entre outros. De modo a prevenir as infecções causadas pelo *S. pneumoniae*, a vacina pneumocócica contendo polissacarídeos capsulares vem sendo eficaz. Logo, espera-se que a vacinação infantil diminua a frequência de infecções pneumocócicas, bem como a utilização de antimicrobianos para o tratamento dessas infecções respiratórias (POLL; OPAL, 2009).

Dependendo da capacidade de virulência, o *S. pneumoniae* pode possuir no seu genoma de 2 milhões a 2,1 milhões de pares de bases. Essa virulência é atribuída a mecanismos de inibição da opsonização, fagocitose e morte intracelular das células de defesa

do organismo, sendo muitos desses mecanismos associados à cápsula de polissacarídeos, que é determinante durante a colonização, invasão e disseminação no trato respiratório do hospedeiro (POLL; OPAL, 2009). Faz-se então necessária a adesão das células epiteliais para a colonização bacteriana, presumindo-se que as interações de umas séries de fatores bacterianos e as defesas do hospedeiro estão relacionadas à colonização da nasofaringe (RUBINS et al. 1998).

Independente dos avanços tecnológicos, ainda temos a necessidade da observação de sinais clínicos específicos, a utilização de métodos de diagnóstico como a cultura microbiana e isolamentos microbianos, identificação após cultura, índices laboratoriais inflamatórios e sinais radiológicos, para se obter um resultado fidedigno ao foco pneumônico. Ou seja, para que se tenha um diagnóstico conclusivo das infecções pneumocócicas, o paciente deve apresentar sintomas clínicos e laboratoriais específicos da doença. Para o tratamento dessas infecções do trato respiratório, é conduzida terapia antimicrobiana, a qual geralmente é iniciada antes mesmo do patógeno ser identificado, e sendo determinada conforme a sensibilidade aos antimicrobianos e a potência dos possíveis agentes patológicos (JENKINS; FARRELL, 2009). Fato que contribui para a capacidade de resistência a antimicrobianos, e à utilização de doses maiores desses fármacos (POLL; OPAL, 2009).

Neste contexto, o presente trabalho consiste em associar os fatores de virulência reconhecidos, no principal intuito de apresentar novos alvos estratégicos para prevenir e tratar as doenças pelo pneumococo, tornando-se indispensável uma revisão de conhecimentos e do perfil infeccioso deste patógeno, na última década. Para isso foi desenvolvido um levantamento bibliográfico, atualizando também questões sobre os fatores de virulência e os mecanismos indutores de doença apresentado na sua estrutura celular pelo microrganismo. Fazendo uso de artigos científicos encontrados em *sites* como bibliotecas *online* (PubMed, Science Direct, Scielo) e livros relacionados à microbiologia. Para encontrar os artigos utilizaram-se como palavras-chaves: *Streptococcus pneumoniae*, fatores de virulência, vacina pneumocócica, proteínas de superfície, pneumolisina e resistência antimicrobiana.

2 PNEUMOLISINA

A pneumolisina é uma toxina citolítica de 53 Kd, estando localizada no citoplasma (PATON, 1996). Considerada um fator chave no potencial de virulência do pneumococo, é encontrada em todos os sorotipos. É liberada pelo microrganismo ao sofrer autólise espontânea, possuindo como mecanismo de ação a interação com o colesterol nas membranas

das células-alvo e a inserção na bicamada lipídica, bem como a capacidade de lesionar as células alveolares, inibindo o movimento ciliar (ação ciliostática) do epitélio respiratório, e criando poros na membrana celular (PATON, 1996; RUBINS; JANOFF, 1998). Segundo Prado (2001), considera-se a pneumolisina uma citotoxina, pelo ponto de vista fisiológico que ataca e destrói a membrana dos glóbulos vermelhos, sendo responsável pela α -hemólise observada em meios de cultivo enriquecidos com sangue.

Este efeito foi evidenciado em estudo *in vitro*, onde foi observada uma ação de paralisia ciliar do epitélio respiratório inferior, além de prejuízo à integridade da justa posição celular da monocamada do epitélio brônquico (RUBINS; JANOFF, 1998). O efeito citostático também dificulta o deslocamento de polimorfonucleares (PMN), reduzindo a ação fagocitária (PATON, 1996), assim promovendo a disseminação do pneumococo no trato respiratório inferior. Segundo Barocchi (2007), a pneumolisina é uma hemolisina tiol-ativada sintetizada por microrganismos Gram-positivos, que utiliza o colesterol como sítio de ligação citolítico. Por ser uma toxina bifuncional, a pneumolisina possui além das suas propriedades citotóxicas, a capacidade de ativar diretamente a via clássica do complemento na ausência de anticorpos específicos. É mediada pela capacidade de se ligar diretamente na região Fc da imunoglobulina humana G. Fato que amplifica as respostas inflamatórias e consequente destruição tecidual e perda funcional no local da infecção (PATON, 1996).

Ao contrário de outros antígenos pneumocócicos, a pneumolisina é uma enzima citoplasmática que é liberada devido à ação de superfície da autolisina. Portanto, a pneumolisina é diretamente dependente da ação da autolisina (JEDRZEJAS, 2001). Em um estudo realizado por Hirst e colaboradores (2004), com intuito de promover mais provas que a pneumolisina é uma citotoxina essencial para virulência do pneumococo, utilizou-se uma cepa mutante isogênica do pneumococo deficiente em produzir pneumolisina, analisando que a bactéria foi recuperada sem causar lesões celulares ao tecido cultivado. Contudo, a autolisina é uma enzima pertencente ao grupo de amplo espectro responsável pela degradação da estrutura bacteriana e peptidoglicanos. Essa enzima tem como sua principal função é a degradação da parede celular, promovendo a lise celular que leva diretamente liberação do conteúdo citoplasmático (HIRST et al. 2004).

Um exemplo de autolisina é a L-alanina N-acetilmuramoyl-amidase, também conhecida como *lytA* amidase, sendo uma enzima de constante estudo devido a reconhecida participação na patogênese do pneumococo. A *lytA* promove de forma indireta o aumento da virulência do pneumococo, pois devido a sua presença proteínas citoplasmáticas bacterianas, como a pneumolisina são liberadas. Por ser uma proteína citoplasmática liberada após a

autólise da célula bacteriana, contribui para a patogênese da doença invasiva. Sendo improvável sua participação direta no acolhimento do patógeno, devido à interação entre a superfície das células do epitélio alveolar, tendo sua aderência ligada ao aumento dos espaços intracelulares do epitélio respiratório (PRADO, 2001).

De acordo com Rubins e Janoff (1998), o efeito na aderência bacteriana ao epitélio respiratório é relativamente menor que outros fatores isolados que são responsáveis pela adesão do pneumococo. Contudo, essa citotoxina pode gerar a ruptura da barreira alvéolo-capilar induzindo inundações pulmonares fornecendo os nutrientes necessários para o desenvolvimento de uma bacteremia. Além de facilitar a multiplicação bacteriana no trato respiratório inferior agravando a infecção, podendo invadir a corrente sanguínea do hospedeiro e complicações posteriores. Tendo em vista seu fator de virulência e sua múltipla função, principalmente no processo inicial da infecção acometida pelo pneumococo, a pneumolisina apresenta-se de suma importância para complicações no hospedeiro (JEDRZEJAS, 2001).

3 HIALURONIDASE

Hialuronidase é a maior proteína com 89kDa que está localizada na superfície do *S. pneumoniae*, possuindo potencial antigênico variável. Associada à outros fatores de virulência como as PspA ou pneumolisinas, a hialuronidase representa uma possibilidade para o desenvolvimento de vacinas com alvos protéicos contra o pneumococo (JEDRZEJAS, 2001).

A ação da hialuronidase é degradar o ácido-hialurônico celular, que vem a ser um componente indispensável do tecido conjuntivo, e assim participando diretamente da invasão do patógeno (PRITCHARD et al. 2004). Possuindo a capacidade de aumentar a permeabilidade dos tecidos gerada pela lesão da matriz extra celular, assim gerando um ferimento que facilita sua disseminação e infecção (HIRST et al. 2004).

Em estudo *in vitro* conduzido por Pritchard e colaboradores (2004), demonstrou que bactérias inoculadas em cultura celular, podem apresentar frações desta enzima, sugerindo que uma parte da enzima é secretada pelo patógeno facilitando a invasão. Contudo, o papel exato da hialuronidase no potencial de invasão e desenvolvimento de infecções complicadas de forma isolada não é plenamente compreendido (PRADO, 2001; JEDRZEJAS, 2001; HIRST et al. 2004).

4 NEURAMIDASES

As neuramidases são enzimas produzidas pela maioria das cepas do pneumococo que também contribuem para sua elevada virulência (NORMARK; NORMARK, 2010). Entre as neuramidases, as enzimas mais conhecidas deste grupo são: a NanA com 108kDa e NanB com 75kDa, sendo que a NanA possui ação 100 vezes superior a NanB. Estas enzimas possuem a capacidade de degradar resíduos de ácido siálico, que estão armazenados em glicoproteínas, glicolípídios e oligossacarídeo presentes na superfície celular e nos fluídos dos hospedeiros (PRADO, 2001; NORMARK; NORMARK, 2010).

Devido as suas características de ação, observou-se que estas enzimas possuem papel crucial na adesão bacteriana às células do epitélio respiratório. Identificou-se também que a NanA possui atividade na colonização, pois isolados isogênicos mutantes do pneumococo, deficientes em NanA se mantiveram em média duas semanas a menos que cepas normais. A NanA degrada o glicocálice celular expondo proteínas das células de revestimento facilitando a interação com as estruturas bacterianas, assim por consequência a adesão e colonização bacteriana (PRADO, 2001).

5 ANTÍGENOS CAPSULARES

O *S. pneumoniae* possui ao seu redor uma cápsula de polissacarídeos que o envolve completamente e atua como uma barreira protetora do meio externo, isolando a célula bacteriana do ambiente (LÓPEZ, 2004). Essa cápsula é determinante durante colonização, invasão e disseminação no trato respiratório, sendo negativamente carregada, e inibindo a interação fagocitária dos receptores CR3 a iC3b e entre o receptores Fcy ao Fc da imunoglobulina G (IgG) dos leucócitos e o pneumococo (POLL; OPAL, 2009).

Sendo reconhecida como principal fator de virulência, a cápsula de polissacarídeo possui propriedade anti-fagocitária, que impede a ativação da via alternativa do complemento na interação das moléculas de C3b à superfície bacteriana, junto com os receptores das células fagocíticas, impedindo desta forma o englobamento de bactérias pelos fagócitos (PEPPOLONI et al. 2010), podendo também dificultar a ativação da cascata clássica do sistema complemento, impedindo a ligação de antígenos de superfície a IgM. O pneumococo possui alelos gênicos distintos com capacidade de sintetizar enzimas de mais de 90 tipos sorológicos de polissacarídeos capsulares diferentes (RUBINS; JANOFF, 1997; LÓPEZ, 2004; PEPPOLONI et al. 2010).

De acordo com Mantese (2009), nos países em desenvolvimento os sorotipos capsulares mais encontrados foram 14, 6A/6B, 5, 1, 19F/19A, 9N/9V e 23F, tendo como maior prevalência os sorotipos 5 e 1 na América Latina. Cada sorotipo está associado a uma patologia, no entanto, não há exclusividade podendo cada um causar diferentes doenças (MANTESE et al. 2009). O Brasil é o país de maior população infantil da América Latina, o que garante a presença de variados sorotipos na comunidade, tendo relatos de sorotipos causadores de doenças pneumocócicas invasivas (DPI) (LAVAL et al. 2006).

De 1977 a 1992, foi realizado um estudo no Brasil, na região da grande São Paulo, no qual se verificou que 89,7% dos sorotipos predominantes em crianças com bacteremia e pneumonia são contemplados na vacina 7-valente (14, 1, 5, 6B, 9V, 4, 6A) (MANTESE et al. 2003).

As vacinas conjugadas contra o *S. pneumoniae* atualmente disponíveis possuem como requisito básico para seu desenvolvimento, variedade de sorotipos apresentados para diferentes cepas do patógeno. O pneumococo possui um mecanismo de evolução da sua cápsula de polissacarídeo tendo uma estrutura modular que é facilitada por sua transformação genética. Essa característica é relevante, sobretudo devido à ocorrência de cepas resistentes aos antimicrobianos, o que provoca um risco epidemiológico capaz de facilitar a expansão de cepas do pneumococo.

A síntese da sequência de polissacarídeos é controlada pelo locus *cps*, e a diversidade de sua composição podem ser resultado de uma pressão seletiva imunogênica/evolutiva imposta pelo sistema imune humano. A variedade entre os genes *cps* é grande e inserções de novos alelos contribuem para as mudanças no padrão imunogênico. Contudo, a cápsula de polissacarídeos pode sofrer mudanças no seu tipo capsular por recombinações, levando a complicações na eficácia em longo prazo das vacinas pneumocócicas conjugadas, protetoras de números limitados de sorotipos (LÓPEZ, 2004).

6 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E MUTAÇÕES

Entende-se por resistência a capacidade que um microrganismo possui de diminuir a ação de um antimicrobiano. Presume-se então que, a utilização indiscriminada de antimicrobianos em larga escala após a Segunda Guerra Mundial, juntamente com os tratamentos realizados de forma incorreta, além da alta capacidade adaptativa dos microrganismos, gerou células bacterianas com alta resistência aos métodos que são empregados atualmente para o combate a infecções (SILVEIRA et al. 2006).

A resistência do pneumococo aos antimicrobianos incluindo os β -lactâmicos, macrolídeos, tetraciclinas, sulfonamidas e trimetropim tornou-se um problema mundial. Sendo necessário o uso de fluoroquinolonas e de novas alternativas terapêuticas para o tratamento de indivíduos com pneumonia e outras doenças graves (ADAM et al. 2009; CAMPA et al.2009).

Como uma estratégia terapêutica, a penicilina é empregada desde a década de 1940, no entanto, somente na década 1970 foram observadas as primeiras células de pneumococo com resistência a este antimicrobiano (POLL; OPAL, 2009). Zettler e colaboradores (2006), afirmam que a resistência do pneumococo à penicilina vem aumentando significativamente, onde em países como Espanha, França e Hungria são observados altos índices de resistência.

Essa resistência do pneumococo a antibióticos β -lactâmicos ocorre devido a uma alteração gradual da proteína de ligação à penicilina (PBP), gerando uma diminuição da afinidade ao antibiótico (ZETTLER et al. 2006). O fármaco se liga ao sítio ativo da PBP na membrana bacteriana, estando diretamente envolvido na síntese de peptidoglicanos, modificando a estruturação da parede celular bacteriana induzindo a morte por lise. A PBP catalisa as duas últimas etapas da biosíntese do peptidoglicano, na sua transglicosilação e transpeptidação. Tendo em vista que o pneumococo possui capacidade de absorver DNA exógeno para adquirir resistência aos antibióticos, presume-se que essa capacidade tenha gerado uma aquisição de informações exógenas causando modificações no sítio catalítico dos fármacos β -lactâmicos (modificação da proteína ligadora de penicilina).

Como outro grupo de antimicrobianos, temos os macrolídeos como a, azitromicina e claritromicina que são de uso clínico (JENKINS; FARRELL, 2009). Essa classe de antimicrobianos é utilizada para tratar doenças infecciosas, sendo de grande utilidade para pacientes alérgicos às penicilinas e eficaz no tratamento contra o pneumococo (MENEZES et al. 2007).

O nome macrolídeos deriva de sua estrutura, que consiste em um anel de lactona macrocíclica onde vários açúcares amino são unidos, sendo classificados de acordo com o número de átomos de carbono no anel macrocíclico. Como mecanismo de ação, os macrolídeos se ligam ao complexo de ribonucleoproteína alterando a síntese protéica da célula patogênica, inibindo seu crescimento (MENEZES et al. 2007). Há dois mecanismos relacionados à resistência do pneumococo aos macrolídeos, sendo elas: modificações do ribossomo por metilação codificada pelo gene *erm* (B) ou drogas de efluxo codificados pelo gene *mef* (A) (JENKINS; FARRELL, 2009).

O aumento da resistência deste patógeno aos β -lactâmicos, macrolídeos, tetraciclina, lincosaminas, cloranfenicol e sulfametoxazol-trimetropim é descrito em vários países, desde o primeiro caso de isolamento do pneumococo resistente à penicilina (VELASQUEZ et al. 2009). Em um estudo realizado por Velasquez e colaboradores (2009), demonstrou uma elevada resistência de *S. pneumoniae* ao sulfametoxazol-trimetropim (72,8%), isolados de crianças portadoras pertencentes a creches públicas, na cidade de Umuarama, Paraná.

Segundo Adam (2009), os antimicrobianos com maior eficácia contra o *S. pneumoniae* são as fluoroquinolonas, contudo a emergência da resistência frente a este antimicrobiano tem sido motivo de preocupação. De acordo com a literatura, a ciprofloxacina é menos ativa no combate ao pneumococo do que outras fluoroquinolonas, não sendo recomendada para o tratamento contra esse patógeno. Elevada capacidade de mutação do pneumococo faz com que sua resistência às fluoroquinolonas seja cada vez maior, indicando uma crescente população de organismos que ao longo do tempo podem desenvolver uma segunda mutação de resistência. Contudo, o aumento da resistência à ciprofloxacina se deve ao seu uso excessivo. Pressupõem que essa resistência do *S. pneumoniae* às fluoroquinolonas pode estar relacionada às mutações, como recombinações intraespecíficas e de recombinações interespecíficas (CAMPA et al. 2009).

7 DISCUSSÃO

Como demonstrado na literatura científica, o *S. pneumoniae* é um microrganismo de extrema importância, possuindo grau de virulência elevado. Sendo atribuídas a este microrganismo elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Principalmente em crianças menores de dois anos, idosos e imunodeprimidos. Assim, o pneumococo torna-se um dos patógenos mais temidos em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Em países em desenvolvimento, cerca de 2,6 milhões de crianças morrem ao ano por pneumonia, sendo quase a metade dessas mortes são atribuídas ao pneumococo ou em conjunto com infecções virais e/ou desnutrição (DARBOE et al. 2010). O pneumococo possui taxas crescentes de resistência aos antimicrobianos, o que muitas vezes é devido ao uso de altas doses desses fármacos, por vezes consecutivas (POLL; OPAL, 2009). A colonização da nasofaringe pelo pneumococo, associado com o alto nível de resistência desses isolados e a capacidade de mutação são fatores importantes nos processos patológicos relacionados ao *S. pneumoniae*. De acordo com Zettler e colaboradores (2006), teores intermediários de

resistência à penicilina são atribuídos a maioria dos isolados de pneumococo, com 16,3% e 6,5% atribuídos aos isolados com alta resistência.

Entretanto, segundo Falcó e colaboradores (2004), a maioria dos estudos não tem demonstrado um impacto adverso ao tratamento em pacientes com pneumococos não-suscetíveis à penicilina, pois afirmam que mesmo com a prevalência da resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos, podem-se realizar tratamentos que utilizem esses fármacos, com sucesso. O frequente uso de antimicrobianos em crianças vem sendo identificado como um dos principais fatores de risco para a resistência dos pneumococos. Os sorotipos que estão relacionados às infecções em crianças, associados à resistência aos antimicrobianos, são: 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F. Contudo a implantação da vacina 7-valente pneumocócica nos programas de imunização é vantajosa, pois possui a maioria dos sorotipos de pneumococos associados à resistência e causadores de doenças invasivas graves (BRANDILEONE et al. 2006).

Como estratégia para diminuição das doenças pneumocócicas, a vacina conjugada é uma das melhores alternativas (LOPES; BEREZIN, 2009). No entanto, o controle da doença pneumocócica e estratégias terapêuticas enfatizando a importância de novas medidas preventivas são de extrema necessidade, pois a velocidade de propagação dessas cepas multiresistentes, de continente para continente é cada vez maior, gerando temerosidade na comunidade médica.

8 CONCLUSÃO

Com base no que foi citado, podemos perceber que grande parte da população, especialmente crianças menores de dois anos de idade, podem ser colonizadas pelo pneumococo, assim gerando o risco de infecções respiratórias e invasivas. Estima-se que, em países em desenvolvimento a maioria dos óbitos por infecção pelo pneumococo, seja por pneumonia, tornando o *S. pneumoniae* um dos patógenos mais temidos. Como fatores predisponentes que levam às infecções respiratórias, podemos relacionar: os ambientes fechados, como creches, o fumo passivo, as condições precárias de saneamento e aglomerações. Fatores esses que contribuem no processo de disseminação da doença pneumocócica.

Como mecanismo de prevenção de doenças relacionadas ao *S. pneumoniae*, temos a vacinação de forma eficaz. No ano de 2010, a vacina 10-valente conjugada contendo os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, 1, 5 e 7F, foi disponibilizada no calendário regular

de vacinação do Brasil, com o objetivo de imunizar crianças a partir de dois meses de idade. Com ação efetiva contra aproximadamente 80% dos sorotipos mais isolados, estima-se que a morte de 10 mil crianças por ano será evitada com a incorporação da vacina pneumocócica conjugada.

Da mesma forma, o desenvolvimento de novas técnicas de prevenção, o conhecimento da sua epidemiologia e o acompanhamento dos sorotipos presentes em portadores sadios são estratégias necessárias para o controle das doenças atribuídas ao pneumococo, mesmo com a vacinação efetiva das crianças.

REFERÊNCIAS

ADAM, Heather et al. Association between fluoroquinolone usage and a dramatic rise in ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada, 1997-2006. **International Journal of Antimicrobial Agents**. n. 34, p. 82-85, 2009.

BAROCCHI, Michèle Anne; CENSINI, Stefano; RAPPUOLI, Rino. Vaccines in the era of genomics: The pneumococcal challenge. **Vaccines, Immunisation and Immunotherapy**. n. 25, p. 2963-2973, apr.2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324490>>. Acesso em 12 de janeiro de 2012.

BRANDILEONE, Maria Cristina et al. Increase in numbers of β -lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. **Journal of Medical Microbiology**. n. 55, p. 567-574, 2006. Disponível em: <<http://jmm.sgmjournals.org/content/55/5/567.long>>. Acesso em: 28 de junho de 2013.

CAMPA, Adela de la et al. Changes in Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-Valent Conjugate Vaccination, Spain. **Emerging Infectious Diseases**. n. 15, p. 905-911, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727337/>> Acesso em: 11 de agosto de 2012.

CEYHAN, Mehmet et al. Pneumococcal serotypes causing pediatric meningitis in Turkey: application of a new technology in the investigation of cases negative by conventional culture. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. n. 29, p. 289-293, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087750>>. Acesso em: 12 de abril de 2013.

DARBOE, Momodou et al. The dynamics of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* carriage among rural Gambian mother-infant pairs. **BMC Infectious Disease**. n. 10, p. 1-11, 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1186%2F1471-2334-10-195#page-1>>. Acesso em: 01 de outubro de 2013.

FALCÓ, Vicenç et al. Influence of penicillin resistance on outcome in adult patients with invasive pneumococcal pneumonia: is penicillin useful against intermediately resistant strains.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy. n. 54, p.481-488, aug.2004. Disponível em: <<http://jac.oxfordjournals.org/content/54/2/481.long>>. Acesso em: 22 de novembro de 2012.

HIRST, Robert et al. The role of pneumolysin in pneumococcal pneumonia and meningitis. **Clinical and experimental immunology.** n.138, p.195-201, nov.2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809205/>>. Acesso em: 22 de maio de 2012.

JACOBS, Michael; APPELBAUM, Peter. Susceptibility of 1100 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in 1997 from seven Latin American and Caribbean countries. Laser Study Group. **Journal of Antimicrobial Agents.** n. 16, p. 17-24, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10957577>>. Acesso em: 22 de novembro de 2013.

JEDRZEJAS, Mark. Pneumococcal Virulence Factors: structure and function. **Microbiology and Molecular Biology Reviews.** n. 65, p.187-207, jun.2001. Disponível em: <<http://mibr.asm.org/content/65/2/187.long>>. Acesso em 01 de julho de 2012.

JENKINS, Stephen; FARRELL, David. Increase in Pneumococcus Macrolide Resistance, United States. **Emerging Infectious Diseases.** n.15, p. 1260-1264, 2009. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/08-1187_article.htm>. Acesso em 20 de agosto de 2013.

LAVAL, Cristina Borges et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. **Clinical Microbiological Infection.** n. 12, p. 50-55, jan.2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2005.01304.x/pdf>>. Acesso em: 15 de março de 2012.

LOPES, Cláudia Regina Cachulo; BEREZIN, Eitan. Risk and protective factors of acute respiratory infections in infants. **Revista de Saúde Pública.** São Paulo, n. 43, p. 1030-1034, dec.2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102009000600015&script=sci_arttext&tlng=en>. Acesso em: 27 de outubro de 2011.

LÓPEZ, Rubens. *Streptococcus pneumoniae* and its bacteriophages: one long argument. **International Microbiology.** n. 7, p. 163-171, 2004. Disponível em: <<http://www.im.microbios.org/0703/0703163.pdf>>. Acesso em: 30 de maio de 2012.

MANTESE, Orlando Cesar et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years . **Jornal de Pediatria.** Porto Alegre. v. 85, n.6, p.495-502, nov./dec. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v85n6/v85n6a05.pdf>>. Acesso em: 26 de novembro de 2012.

MANTESE, Orlando Cesar et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae*. **Jornal de Pediatria.** Porto Alegre. v.79, n.6, p.537-542, nov./dec.2003. Disponível no site: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572003000600013&script=sci_arttext#end>. Acesso em: 10 de novembro de 2013.

MENEZES, Everaldo Albuquerque et al. Macrolídeos: Uma Atualização. **NewsLab.** São Paulo, n. 85, p. 116-126, 2007. Disponível em: <http://www.newslab.com.br/ed_anteriores/85/art02/art02.pdf>. Acesso em 12 de junho de 2012.

MEYERS, Christin; GERVAIX, Alain. *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia in children. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v.30, p.24-28, 2007. Disponível em: <<http://bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17707612>>. Acesso em: 05 de junho de 2013.

NORMARK, Birgitta Henriques; NORMARK, Staffan. Commensal pathogens, with a focus on *Streptococcus pneumoniae*, and interactions with the human host. **Experimental Cell Research**. n. 316, p.1408-1414, may.2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227406>>. Acesso em: 28 de maio de 2012.

PATON, James. The contribution of pneumolysin to the pathogenicity of *Streptococcus pneumoniae*. **Trends in Microbiology**. n. 4, p.103-106, mar.1996.

PEPPOLONI, Samuele et al. The encapsulated strain TIGR4 of *Streptococcus pneumoniae* is phagocytosed but is resistant to intracellular killing by mouse microglia. **Microbes and Infection**. n. 12, p. 990-1001, nov.2010.

POLL, Tom van der; OPAL, Steven. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. **Lancet**. n. 374, p. 1543-1556, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880020>>. Acesso em 08 de março de 2013.

PRADO, Valeria. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*. **Revista Chilena de Infectología**. Santiago, n. 18, p. 6-9, 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/rci/v18s1/art02.pdf>>. Acesso em 20 de dezembro de 2012.

PRITCHARD, David et al. The bifunctional peptidoglycan lysin of *Streptococcus agalactiae* bacteriophage B30. **Microbiology**. n.150, p.2079-2087, jul. 2004. Disponível em: <<http://mic.sgmjournals.org/content/150/7/2079.long>>. Acesso em 15 de abril de 2012.

ROMANELLO, Vanina et al. Cloning, expression, purification, and characterization of *Streptococcus pneumoniae* IgA1 protease. **Protein Expression and Purification**. n. 45, p. 142-149, 2006. Disponível no site: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046592805002421>>. Acesso em: 10 de junho de 2012.

RUBINS, Jeffrey; JANOFF, Edward. Pneumolysin: A multifunctional pneumococcal virulence factor. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. n. 131, p. 21-27, jan.1998.

RUBINS, Jeffrey et al. Pneumolysin in pneumococcal adherence and colonization. **Microbial Pathogenesis**. n. 25, p. 337-342, dec.1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895272>>. Acesso em: 30 de abril de 2013.

SILVEIRA, Gustavo Pozza et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**. São Paulo, v. 29, n.4, p. 844-855, July/Aug.2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422006000400037&script=sci_arttext>. Acesso em: 19 de Agosto de 2013.

VELASQUEZ, Patrícia et al. High prevalence of children colonized with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in public day-care centers. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre. v. 85, n.6, p. 516-522, nov./dez.2009.

ZETTLER, Eduardo Walker et al. Determination of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from southern Brazil by PCR. **International Journal of Infectious Diseases**. v. 10, n.2, p.110-115, mar.2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971205001475>>. Acesso em 29 de setembro de 2013.