

Avaliação de estratégias terapêuticas frente à resistência microbiana por *Streptococcus pneumoniae*

Evaluation of therapeutic strategies against microbial resistance caused by *Streptococcus pneumoniae*

Joyce Yasmine Ribeiro de Cristo¹

Mariana Moreira Andrade²

RESUMO

A resistência antimicrobiana em *Streptococcus pneumoniae* representa um dos maiores desafios para a saúde pública mundial, comprometendo a eficácia terapêutica e elevando os índices de morbimortalidade. Nesse contexto, torna-se essencial avaliar estratégias que contribuam para o controle e prevenção desse fenômeno. Este trabalho, desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica narrativa, analisa três principais abordagens: a vacinação com vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV), que reduz significativamente a incidência de infecções invasivas; o uso racional de antibióticos por meio de programas de stewardship antimicrobiano, que visam otimizar a prescrição e reduzir a seleção de cepas resistentes; e as terapias combinadas, como o uso de inibidores de β -lactamases associados a antibióticos convencionais, capazes de restaurar a eficácia frente a cepas multirresistentes. Além disso, são discutidas perspectivas futuras, como o desenvolvimento da vacina pneumocócica em aerossol pelo Instituto Butantan, que poderá ampliar o acesso e a resposta imunológica contra o patógeno. Dessa forma, a integração de estratégias preventivas e terapêuticas surge como caminho promissor para reduzir a resistência antimicrobiana em *S. pneumoniae* e melhorar o prognóstico clínico dos pacientes.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*, resistência antimicrobiana, vacinas, stewardship antimicrobiano, terapias combinadas.

¹ Docente do curso de Biomedicina da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia.
e-mail: marianaandrade94@outlook.com

² Docente do curso de Biomedicina da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia.
e-mail: marianaandrade94@outlook.com

ABSTRACT

Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* represents one of the greatest challenges to global public health, compromising therapeutic efficacy and increasing morbidity and mortality rates. In this context, it is essential to evaluate strategies that contribute to the control and prevention of this phenomenon. This work, developed through a narrative literature review, analyzes three main approaches: vaccination with pneumococcal conjugate vaccines (PCV), which significantly reduces the incidence of invasive infections; the rational use of antibiotics through antimicrobial stewardship programs, which aim to optimize prescribing and reduce the selection of resistant strains; and combination therapies, such as the use of β -lactamase inhibitors combined with conventional antibiotics, capable of restoring efficacy against multidrug-resistant strains. Furthermore, future perspectives are discussed, such as the development of an aerosolized pneumococcal vaccine by the Butantan Institute, which could expand access and the immune response against the pathogen. Thus, the integration of preventive and therapeutic strategies appears as a promising way to reduce antimicrobial resistance in *S. pneumoniae* and improve the clinical prognosis of patients.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance, vaccines, antimicrobial stewardship, combination therapies.

1. INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana representa atualmente uma das maiores ameaças à saúde pública mundial, afetando tanto o ambiente hospitalar quanto a comunidade em geral. A disseminação de microrganismos resistentes compromete a eficácia dos tratamentos antimicrobianos convencionais, contribuindo para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade associadas a infecções, além de elevar os custos relacionados ao cuidado de pacientes acometidos por quadros infecciosos graves (WHO, 2025).

Dentre os patógenos de maior relevância clínica, *Streptococcus pneumoniae* destaca-se como um dos principais agentes etiológicos de pneumonias, meningites e outras infecções invasivas, especialmente em crianças, idosos e indivíduos imunocomprometidos. Nas últimas décadas, tem-se observado um aumento significativo na resistência desse microrganismo a diferentes classes de antibióticos, o que representa um desafio crescente para a prática clínica e para o controle dessas infecções (Sharew et al., 2021).

O ambiente hospitalar constitui um dos principais focos para o desenvolvimento e disseminação da resistência bacteriana, devido ao uso intensivo e, por vezes, inadequado de antibióticos. Pacientes submetidos a procedimentos invasivos, hospitalizações prolongadas ou que apresentam condições imunológicas comprometidas tornam-se mais suscetíveis a infecções causadas por cepas resistentes.

Entretanto, a resistência microbiana não se limita ao contexto hospitalar, uma vez que a transmissão de *S. pneumoniae* também ocorre amplamente na comunidade, principalmente entre crianças, contribuindo para a manutenção e disseminação de cepas resistentes em escala global (Cillóniz et al., 2018).

Nesse contexto, a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas representou um avanço significativo na prevenção das infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae*. A implementação dessas vacinas em programas de imunização tem contribuído para a redução da incidência de doenças pneumocócicas invasivas em diversas populações. Contudo, apesar dos benefícios observados, o impacto da vacinação sobre a dinâmica da resistência antimicrobiana apresenta desafios adicionais, uma vez que alterações na distribuição dos sorotipos circulantes podem influenciar o perfil de resistência bacteriana (Oliveira et al., 2021).

Diante desse cenário, torna-se fundamental compreender os mecanismos de resistência desenvolvidos por *S. pneumoniae* e avaliar as estratégias terapêuticas disponíveis para o enfrentamento dessas infecções. Além das abordagens tradicionais, novas perspectivas vêm sendo estudadas, como o desenvolvimento de vacinas administradas por aerossol pelo Instituto Butantan, que têm como objetivo estimular a imunidade mucosal e potencialmente reduzir a necessidade do uso de antibióticos, contribuindo para o controle da resistência microbiana (Instituto Butantan, 2023).

Assim, surgem importantes questionamentos acerca das estratégias utilizadas no controle das infecções pneumocócicas: quais são os principais mecanismos de resistência microbiana em *Streptococcus pneumoniae* e de que forma esses mecanismos impactam a eficácia dos tratamentos atuais? Além disso, de que maneira as estratégias terapêuticas disponíveis podem contribuir para uma abordagem eficaz no tratamento de infecções pneumocócicas resistentes?

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão bibliográfica, os principais mecanismos de resistência microbiana em *Streptococcus pneumoniae* e avaliar as estratégias terapêuticas utilizadas no enfrentamento dessas infecções, incluindo a vacinação pneumocócica conjugada, o uso racional de antibióticos por meio de programas de *stewardship* antimicrobiano e as terapias combinadas, bem como discutir perspectivas futuras no controle da resistência antimicrobiana.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Características biológicas de *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria Gram-positiva, cocoide, geralmente disposta em diplococos, cuja morfologia é mantida pela parede de peptidoglicano. É uma bactéria anaeróbia facultativa, mesófila, com temperatura ótima de crescimento entre 35–37°C (Tortora, 2024).

O microrganismo coloniza predominantemente o trato respiratório superior humano, incluindo nasofaringe e orofaringe, podendo também ser encontrado em menor frequência em ouvidos e seios nasais. Embora frequentemente se comporte como um comensal, coexistindo de

forma simbiótica sem causar doenças, pode se tornar oportunista quando há comprometimento da imunidade do hospedeiro ou desequilíbrio da microbiota (Brooks, Mias, 2018).

A maioria das cepas apresenta cápsula de polissacarídeos, que constitui o principal fator de virulência, conferindo proteção contra a fagocitose por macrófagos e neutrófilos. Entretanto, algumas cepas podem ser não capsuladas e, geralmente, menos virulentas. Além disso, *S. pneumoniae* é capaz de metabolizar carboidratos como fonte de energia, crescendo em meios ricos em glicose, e é sensível a variações de pH e oxigênio (Dion, Ashurst, 2023). O microrganismo possui uma diversidade genética elevada, com mais de 90 sorotipos descritos, que permitem adaptação a diferentes nichos e condições ambientais (Ma, et al., 2020).

Em resumo, *Streptococcus pneumoniae* é um habitante natural do trato respiratório humano, com características biológicas que lhe permitem coexistir como comensal ou, sob condições favoráveis, agir como patógeno oportunista, sendo adaptável a diferentes ambientes anatômicos e condições fisiológicas do hospedeiro.

2.1.2 Patogenicidade e infecções

O *Streptococcus pneumoniae* utiliza diversos mecanismos para invadir o hospedeiro e estabelecer a infecção. A aderência inicial às células epiteliais do trato respiratório superior é mediada por proteínas de superfície, como a PspA (pneumococcal surface protein A), que desempenha papel essencial na colonização e evasão da resposta imune inata. Outro fator relevante é a produção de pneumolisina, uma toxina citolítica pertencente à família das citolisinas dependentes de colesterol, que promove a formação de poros na membrana plasmática das células do hospedeiro, levando à lise celular, liberação de mediadores inflamatórios e comprometimento da função imunológica (Jones et al., 2020).

Esses mecanismos de virulência não apenas favorecem a persistência bacteriana e o dano tecidual, mas também influenciam diretamente as estratégias terapêuticas necessárias para o controle da infecção. Uma vez estabelecida, a infecção por *S. pneumoniae* exige tratamento antibiótico imediato, sendo a penicilina o fármaco de escolha tradicional. Contudo, a crescente resistência antimicrobiana tem se tornado um desafio clínico significativo, especialmente em relação à penicilina e aos macrolídeos. Estudos recentes também apontam aumento da resistência a fluoroquinolonas, como o levofloxacino, e a lincosamidas, como a clindamicina, o que reforça a complexidade da escolha terapêutica e a necessidade de novas abordagens (Kim et al., 2021).

As características biológicas de *Streptococcus pneumoniae* são complexas e multifacetadas, e sua capacidade de evadir o sistema imunológico e de adquirir resistência microbiana contribuem para o impacto significativo dessa bactéria na saúde pública mundial. Embora a vacinação tenha sido um avanço crucial para a prevenção de infecções graves, a resistência a antibióticos continua a ser um desafio crescente. A pesquisa continua sendo vital para o

desenvolvimento de novas terapias e vacinas que possam enfrentar a variabilidade genética de *S. pneumoniae* e seus mecanismos de resistência.

2.1.3 Mecanismos de resistência microbiana

Embora o tratamento com antibióticos tenha sido eficaz por décadas, o aumento da resistência microbiana por *S. pneumoniae* tem sido uma preocupação crescente para a saúde pública mundial. A resistência a antibióticos nesta bactéria é multifatorial e envolve diversos mecanismos complexos, que dificultam o tratamento e tornam as infecções mais graves e difíceis de controlar.

O principal mecanismo de resistência de *S. pneumoniae* aos antibióticos beta-lactâmicos, como a penicilina, está relacionado com a modificação das proteínas-alvo envolvidas na síntese da parede celular (Cherazzi; Jacobs; Appelbaum, 2021). As *penicillin-binding proteins* (PBPs), que desempenham um papel crucial na formação da parede celular bacteriana, sofrem mutações que diminuem a afinidade dos antibióticos para essas proteínas, resultando em resistência. Essas mutações nas PBPs tornam a bactéria menos suscetível aos efeitos da penicilina e de outros beta-lactâmicos, como as cefalosporinas (Pimenta et al., 2021).

Além disso, a presença de um gene que codifica uma PBPs de baixo afinidade é um dos principais determinantes da resistência à penicilina em cepas de *S. pneumoniae*. Essa resistência foi amplamente observada em várias cepas, principalmente após o uso indiscriminado de antibióticos (Cabrera et al., 2018). O fenômeno da resistência à penicilina tem sido descrito em um aumento progressivo, com muitas cepas mostrando resistência parcial ou total a esse antibiótico (Pimenta et al., 2020).

Outro mecanismo importante de resistência em *S. pneumoniae* envolve a alteração da permeabilidade da membrana bacteriana. Algumas cepas de *S. pneumoniae* apresentam alterações em suas membranas celulares, que reduzem a absorção de antibióticos, dificultando sua ação dentro da célula bacteriana. Isso é particularmente relevante para antibióticos como as fluoroquinolonas, que dependem da penetração intracelular para exercer sua atividade antimicrobiana (Hendrix et al., 2017).

Além disso, a presença de bombas de efluxo que expõem os antibióticos de volta para o ambiente extracelular é outro mecanismo importante de resistência. Essas bombas podem atuar em várias classes de antibióticos, incluindo macrolídeos e tetraciclina. A expressão de bombas de efluxo contribui para a resistência a múltiplos fármacos, tornando as infecções mais difíceis de tratar (Zhang et al., 2019).

A resistência a macrolídeos, que inclui antibióticos como a eritromicina e a azitromicina, é outro desafio clínico significativo. Essa resistência é geralmente mediada por modificações no

alvo do antibiótico, especificamente no RNA ribossômico, o que impede a ligação do macrolídeo ao ribossomo. As modificações podem ocorrer por meio da metilação de bases no RNA ribossômico, diminuindo a afinidade dos macrolídeos pelo ribossomo e tornando-os ineficazes (Simmons et al., 2020). A resistência aos macrolídeos é particularmente problemática, pois muitos desses antibióticos são usados para tratar infecções respiratórias e outras doenças comuns causadas por *S. pneumoniae* (Simmons et al., 2019).

Os mecanismos de resistência antimicrobiana em *Streptococcus pneumoniae* são complexos e envolvem modificações nas proteínas-alvo, alterações na permeabilidade celular e a presença de bombas de efluxo (Zahari et al., 2023). A resistência a antibióticos comuns, como penicilina e macrolídeos, apresenta um grande desafio para o tratamento de infecções pneumocócicas. A crescente resistência a múltiplos fármacos exige uma vigilância contínua e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e preventivas, como vacinas e terapias combinadas, para conter o avanço dessa problemática.

2.1.4 Epidemiologia e impactos clínicos

A epidemiologia de *S. pneumoniae* é caracterizada pela diversidade de sorotipos e pelo impacto significativo nas populações de risco. A prevalência de infecções pneumocócicas varia conforme a região, com alta incidência em países de baixa e média renda, onde a cobertura vacinal é limitada. Estima-se que, globalmente, o *S. pneumoniae* cause milhões de casos de pneumonia e cerca de 300.000 mortes anuais por doenças pneumocócicas, principalmente em crianças menores de 5 anos e em adultos com mais de 65 anos (Marrs et al., 2020).

A distribuição dos sorotipos de *S. pneumoniae* também apresenta variações regionais. Em países desenvolvidos, a introdução de vacinas conjugadas, como a PCV13, levou a uma redução significativa na incidência de infecções graves. No entanto, a emergência de cepas resistentes aos antibióticos continua a ser uma preocupação crescente, especialmente em áreas com baixa cobertura vacinal e uso indiscriminado de antibióticos (Hwang et al., 2021).

O sorotipo 19A, por exemplo, tem sido associado a infecções mais severas e à resistência a múltiplos fármacos (Simonsen et al., 2019). No Brasil, estudos recentes indicam que os sorotipos mais prevalentes em crianças menores de cinco anos são 19A (26,9%), 6C/6D (19,2%), 3 (15,4%), 22F (13,8%) e 33F (10,3%) (Fernandes et al., 2023). O sorotipo 19A tem sido especialmente associado a infecções graves e à resistência a múltiplos antibióticos, incluindo penicilina, macrolídeos e clindamicina (Simonsen et al., 2019; Cassiolato, 2019). Esse sorotipo também apresenta elevada capacidade de recombinação genética, o que facilita a aquisição de genes de resistência por transferência horizontal.

O impacto clínico de *S. pneumoniae* é significativo, principalmente em termos de hospitalizações, complicações graves e mortalidade. As infecções mais comuns causadas por

essa bactéria incluem pneumonia bacteriana, que é uma das principais causas de morte por infecção respiratória no mundo (Cedrone, et al., 2023). Em crianças pequenas, *S. pneumoniae* também está frequentemente envolvido em episódios de otite média, que, embora frequentemente autolimitados, podem resultar em complicações sérias, como mastoidite (Hendrix et al., 2017).

A meningite bacteriana causada por *S. pneumoniae* é uma das principais manifestações graves, com letalidade superior a outras etiologias, como *Neisseria meningitidis*, evidenciando o impacto clínico da bactéria na população pediátrica e em grupos vulneráveis (Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, 2024).

Apesar dos avanços no tratamento com antibióticos, a resistência a agentes como penicilina e macrolídeos tem dificultado o controle dessas infecções graves (Meri et al., 2020). Em idosos, a incidência de pneumonia pneumocócica é elevada, e a mortalidade é especialmente alta nas pessoas que apresentam comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes (Marrs et al., 2020).

O aumento da resistência antimicrobiana em *S. pneumoniae* tem um impacto direto nas opções de tratamento e nas taxas de morbidade e mortalidade. Com o aumento da resistência a antibióticos como a penicilina e os macrolídeos, os tratamentos convencionais se tornam menos eficazes, levando a um aumento no uso de antibióticos de espectro mais amplo e a terapias de segunda linha, como fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração (Hwang et al., 2021).

O desenvolvimento de resistência também tem consequências para a saúde pública, pois pode dificultar o controle de surtos de doenças pneumocócicas, especialmente em ambientes hospitalares e em populações vulneráveis, como idosos e crianças pequenas. A resistência antimicrobiana em *S. pneumoniae* não só dificulta o tratamento das infecções, mas também contribui para o aumento do tempo de hospitalização e custos com cuidados de saúde (Ma et al., 2020).

2.2 Estratégias terapêuticas

Um estudo de 2018 publicado na *Nature Microbiology* investiga o impacto do uso de antibióticos combinados com terapias adjuvantes, como inibidores de beta-lactamase, para melhorar a eficácia contra cepas resistentes de *S. pneumoniae* (Turner et al., 2018). O estudo conclui que a combinação de antibióticos com modulação da resistência pode representar uma via promissora para o tratamento de infecções pneumocócicas resistentes.

A imunoterapia tem emergido como uma alternativa ou complemento ao uso de antibióticos. Vacinas como a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) têm sido fundamentais na redução da incidência de infecções graves causadas por *S. pneumoniae*. No entanto, a emergência de novos sorotipos de *S. pneumoniae* não cobertos pela PCV13 tem levado ao

desenvolvimento de vacinas de próxima geração, que visam aumentar a proteção contra uma gama mais ampla de sorotipos (Brooks; Mias, 2018).

Em 2020, um estudo publicado na *The Lancet Infectious Diseases* demonstrou a eficácia de uma vacina candidata de sorotipo ampliado contra *S. pneumoniae*, que inclui sorotipos emergentes e não cobertos pelas vacinas atuais (Sullivan et al., 2020). O estudo sugere que vacinas de próxima geração, combinadas com estratégias de imunização mais amplas, podem reduzir significativamente a mortalidade e a morbidade associada a infecções pneumocócicas.

Além das vacinas, a utilização de terapias baseadas em anticorpos monoclonais tem mostrado promissores resultados. Um estudo publicado em 2019 na *Journal of Clinical Investigation* indicou que anticorpos monoclonais específicos contra a proteína pneumocócica PspA podem ajudar a neutralizar as bactérias e prevenir a infecção, proporcionando uma alternativa terapêutica eficiente, especialmente em pacientes com risco elevado (Smith et al., 2019).

Outra estratégia promissora é a terapia combinada, que une antibióticos com compostos que modulam a resposta do hospedeiro ou bloqueiam os mecanismos de resistência bacteriana. Estudos recentes, como o de 2021 publicado no *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, investigam o uso de terapias que combinam antibióticos com inibidores de quorum sensing, para interferir na comunicação bacteriana e reduzir a virulência de *S. pneumoniae* (Zhou et al., 2021). Esses novos alvos terapêuticos são especialmente interessantes para tratar infecções persistentes ou crônicas.

2.2.1 Vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV)

Uma das principais características das vacinas PCV é a capacidade de fornecer proteção contra os sorotipos específicos de *S. pneumoniae* incluídos na formulação. A PCV13, por exemplo, protege contra 13 sorotipos diferentes, que são os mais comuns na população mundial. A proteção ocorre através do reconhecimento dos polissacarídeos capsulares desses sorotipos pelo sistema imunológico, levando à produção de anticorpos específicos que podem neutralizar a bactéria (Choi et al., 2024). A introdução da PCV13 resultou em uma redução significativa nos casos de pneumonia e meningite pneumocócica, especialmente em crianças (WHO, 2019).

Um estudo realizado por Tsai et al. (2022), publicado na *Vaccine*, investigou a memória imunológica gerada pela vacina PCV13 em crianças e observou que os anticorpos produzidos contra os sorotipos pneumocócicos podem durar anos, proporcionando proteção contínua contra infecções graves. Contudo, um problema emergente tem sido o aumento de cepas não cobertas por essa vacina, o que motivou a busca por vacinas de próxima geração (Choi et al., 2024).

Nos últimos anos, houve um crescente interesse no desenvolvimento de vacinas pneumocócicas conjugadas que ofereçam proteção contra uma gama mais ampla de sorotipos. A

vacina conjugada 15-valente, por exemplo, está sendo testada para expandir a cobertura e reduzir a carga de infecções causadas por sorotipos emergentes (Choi et al., 2024);(Wiese; Griffin; Grijalva, 2019).

De acordo com um estudo publicado na *The Lancet Infectious Diseases* em 2020, por Jansen et al., as vacinas pneumocócicas conjugadas têm sido eficazes na redução de infecções causadas por sorotipos incluídos nas vacinas, como os sorotipos 1, 3 e 19A, que são responsáveis por uma alta carga de morbidade e mortalidade, principalmente em crianças (Jansen et al., 2020). O desenvolvimento de vacinas mais amplas, como as de 15 e 20-valentes, é uma resposta a esses desafios, com o objetivo de garantir uma proteção mais abrangente. A pesquisa contínua e a vigilância epidemiológica são essenciais para acompanhar as mudanças na prevalência de sorotipos e para adaptar as estratégias de vacinação de forma eficaz.

2.2.2 Técnica *Stewardship* Antimicrobiano

O *stewardship* antimicrobiano refere-se a um conjunto de estratégias sistemáticas, orientadas para a otimização do uso de antimicrobianos, com o intuito de garantir sua eficácia a longo prazo e minimizar o risco de resistência microbiana (BRASIL, 2023). As práticas de *stewardship* são fundamentais no combate ao uso indiscriminado e inadequado de antibióticos e outros agentes antimicrobianos, que são fatores principais na emergência e disseminação de cepas resistentes (Castro et al., 2021).

Uma das abordagens mais relevantes dentro do conceito de *stewardship* antimicrobiano é a prescrição racional de antimicrobianos. Essa prática envolve a escolha criteriosa do agente antimicrobiano adequado, considerando fatores como o tipo de infecção, o agente patogênico envolvido, a gravidade da condição do paciente, além de aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos medicamentos (Oliveira, et al., 2024). O diagnóstico preciso, frequentemente complementado por testes laboratoriais, como culturas e antibiogramas, é essencial para direcionar a terapia adequada, permitindo a escolha de antimicrobianos com espectro reduzido e de acordo com as suscetibilidades dos microrganismos.

Além disso, o monitoramento contínuo do uso de antimicrobianos é uma prática imprescindível para assegurar a eficácia das intervenções. A auditoria de prescrições e a revisão crítica da terapia antimicrobiana, realizada por comissões de antimicrobianos ou equipes multidisciplinares, desempenham um papel fundamental na identificação de prescrições inadequadas ou excessivas. Esse processo também envolve o acompanhamento de padrões de uso de antimicrobianos, visando detectar desvios de práticas recomendadas e implementar correções. A análise de dados sobre a utilização de antimicrobianos, por meio de indicadores e

relatórios de desempenho, pode orientar decisões clínicas e administrativas, resultando em estratégias de intervenção baseadas em evidências (Castro et al., 2021)

Uma educação e o treinamento contínuo de profissionais de saúde são pilares fundamentais de qualquer programa de *stewardship* antimicrobiano. A capacitação de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais envolve a disseminação de conhecimento sobre as diretrizes atuais de prescrição, os riscos da resistência antimicrobiana e a importância da adesão a práticas baseadas em evidências.

Além disso, o uso de tecnologias de apoio à decisão clínica tem se mostrado uma ferramenta de grande valor na implementação de estratégias de *stewardship*. Sistemas informatizados de suporte à decisão, que alertam sobre potenciais interações medicamentosas, alergias, dosagens incorretas ou mesmo sobre a escolha de antimicrobianos inadequados, contribuem para uma prática clínica mais assertiva e segura. Esses sistemas também podem ser utilizados para rastrear e revisar prescrições em tempo real, promovendo intervenções oportunas e facilitando a adesão às diretrizes clínicas estabelecidas (Bezerra et al., 2021).

Outro aspecto relevante no contexto do *stewardship* antimicrobiano é a promoção de estratégias de desescalamento de terapia, especialmente em ambientes hospitalares. A desescalamento refere-se à prática de reduzir a potência ou o espectro do antimicrobiano utilizado, uma vez que a infecção tenha sido identificada e os resultados dos testes de susceptibilidade estejam disponíveis (Cotter et al., 2021). Esta abordagem tem como objetivo minimizar os efeitos colaterais, reduzir o risco de resistência e preservar os antimicrobianos de amplo espectro para casos mais graves ou de difícil tratamento.

Em síntese, as técnicas de *stewardship* antimicrobiano são estratégias essenciais para a preservação da eficácia dos antimicrobianos, para o controle da resistência bacteriana e para a melhoria dos resultados clínicos. A implementação eficaz dessas estratégias requer um esforço integrado entre profissionais de saúde, gestores de unidades de saúde, pesquisadores e políticas públicas, com vistas à promoção de uma utilização mais responsável e sustentável dos antimicrobianos.

Um fluxograma, mostrado na Figura 1, demonstra o funcionamento do *stewardship* antimicrobiano:

Figura 1. Fluxograma do funcionamento do stewardship antimicrobiano



A implementação de estratégias de stewardship antimicrobiano tem demonstrado impacto significativo na redução da resistência bacteriana, ao promover o uso racional de antibióticos e minimizar a pressão seletiva sobre os microrganismos. Medidas como a escolha adequada do antimicrobiano, ajuste de dose e tempo de tratamento, preferência por fármacos de espectro estreito e a prática de desescalamento terapêutico contribuem para limitar a emergência de cepas resistentes e preservar a eficácia dos antibióticos disponíveis (Rizk et al., 2022; Panditrao et al., 2021). Além disso, intervenções como auditorias de prescrição, monitoramento contínuo do uso de antimicrobianos e educação permanente dos profissionais de saúde estão associadas à redução de infecções por microrganismos resistentes, diminuição de custos hospitalares e melhoria dos desfechos clínicos (Nascimento et al., 2021; Gama et al., 2022; Avent et al., 2022). Dessa forma, a adoção integrada dessas estratégias constitui um elemento essencial no enfrentamento da resistência antimicrobiana e na promoção de uma assistência mais segura e eficaz.

2.2.3 Terapias combinadas

As terapias combinadas baseiam-se no conceito de que a utilização de múltiplos medicamentos pode aumentar a eficácia do tratamento e reduzir a probabilidade de resistência. Existem várias formas de combinar antibióticos, e a escolha da combinação depende de diversos fatores, como o tipo de infecção, o perfil do agente patogênico e a resposta clínica do paciente. O uso de antibióticos com mecanismos de ação diferentes pode agir de forma sinérgica, ou seja, os efeitos combinados são maiores do que a soma dos efeitos individuais dos antibióticos (Fonseca; de Oliveira; Nespôlo, 2021).

As terapias combinadas podem ter os seguintes objetivos: Sinergismo: Quando dois antibióticos combinados resultam em uma eficácia maior do que se fossem usados separadamente. Por exemplo, a combinação de um beta-lactâmico com um inibidor de beta-lactamase pode proteger o antibiótico de degradação por enzimas bacterianas e aumentar sua ação antimicrobiana (Duarte; Vale, 2022). Prevenção de resistência: O uso de duas classes de antibióticos com mecanismos de ação distintos reduz as chances de desenvolvimento de resistência bacteriana, pois uma bactéria precisaria adquirir múltiplas mutações para se tornar resistente a ambos os antibióticos ao mesmo tempo (Melo et al., 2020).

Uma das principais vantagens das terapias combinadas é sua capacidade de retardar o surgimento de resistência. Ao atacar diferentes alvos na bactéria, o risco de resistência é significativamente reduzido. Isso ocorre porque é mais difícil para um microrganismo desenvolver resistência a dois ou mais antibióticos ao mesmo tempo do que a um único agente. As infecções resistentes aos antibióticos estão se tornando mais comuns, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou em ambientes hospitalares (Habboush; Guzman, 2025).

Uma combinação frequentemente utilizada é a associação de um antibiótico da classe dos beta-lactâmicos (como a penicilina) com um inibidor de beta-lactamase. Essa combinação permite que o antibiótico beta-lactâmico continue eficaz mesmo contra bactérias produtoras de beta-lactamase, que normalmente inativariam a penicilina, conferindo uma vantagem terapêutica contra patógenos resistentes (Urban-chmiel et al., 2022).

Embora as terapias combinadas sejam uma estratégia promissora, elas também apresentam desafios. Um dos principais obstáculos é o risco de interações medicamentosas que podem reduzir a eficácia do tratamento ou aumentar a toxicidade dos medicamentos. Além disso, nem todas as combinações resultam em efeitos sinérgicos. Alguns antibióticos podem antagonizar a ação um do outro, o que torna necessário um conhecimento detalhado das interações entre os

medicamentos. Outro desafio é o custo associado à utilização de múltiplos antibióticos, além da necessidade de monitoramento rigoroso dos pacientes para detectar possíveis efeitos adversos. As combinações terapêuticas devem ser utilizadas com cautela, sempre baseadas em evidências científicas e nas condições específicas do paciente (Chibeneren et al., 2022).

2.2.4 Inibidores de β -lactamases

As beta-lactamases são enzimas produzidas por várias espécies bacterianas, que têm a capacidade de inativar antibióticos beta-lactâmicos, como penicilinas, cefalosporinas e outras classes que contêm o anel beta-lactâmico em sua estrutura. A produção dessas enzimas é um dos principais mecanismos de resistência que as bactérias desenvolvem para se proteger contra os efeitos dos antibióticos, tornando o tratamento de infecções bacterianas mais difícil (Khanna; Gerriets, 2025). Para combater essa resistência, os inibidores de beta-lactamases foram desenvolvidos, e seu uso se tornou uma ferramenta essencial no tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras dessas enzimas.

As beta-lactamases são enzimas bacterianas que hidrolisam o anel beta-lactâmico presente na estrutura dos antibióticos beta-lactâmicos. Ao romperem esse anel, essas enzimas impedem que o antibiótico se ligue à proteína alvo da parede celular bacteriana, tornando o antibiótico ineficaz (Bush; Bradford, 2016). Com a proliferação das bactérias produtoras de beta-lactamase, o uso de antibióticos beta-lactâmicos se torna limitado, e o risco de infecções resistentes aumenta consideravelmente.

Os inibidores de beta-lactamases são substâncias que não têm atividade antimicrobiana por si mesmas, mas atuam como agentes complementares aos antibióticos beta-lactâmicos. Eles bloqueiam a ação das beta-lactamases, prevenindo a hidrólise do antibiótico e permitindo que o fármaco atue de forma eficaz contra as bactérias resistentes. Esses inibidores são frequentemente usados em combinação com antibióticos beta-lactâmicos para tratar infecções causadas por bactérias produtoras de beta-lactamase (Arer; Kar, 2023).

O Avibactam é um inibidor de beta-lactamase de nova geração, utilizado em combinação com antibióticos de terceira e quarta geração, como a ceftazidima. O avibactam é eficaz contra beta-lactamases de classe A, C e algumas de classe D, além de ser uma opção valiosa no tratamento de infecções causadas por patógenos resistentes, como *Streptococcus pneumoniae*. Os inibidores de beta-lactamases atuam se ligando irreversivelmente à enzima beta-lactamase, impedindo-a de realizar a hidrólise do anel beta-lactâmico. Isso garante que o antibiótico beta-lactâmico possa se ligar à proteína de ligação à penicilina da célula bacteriana, permitindo

que o antibiótico tenha seu efeito bactericida, ou seja, destrua a célula bacteriana. Essa ação aumenta a eficácia do antibiótico contra bactérias produtoras de beta-lactamase, que de outra forma seriam resistentes (Shirley, 2018).

Embora os inibidores de beta-lactamases sejam extremamente eficazes, sua utilização não está isenta de desafios. Alguns patógenos desenvolvem resistência a esses inibidores, especialmente as beta-lactamases de classe B (metalo-beta-lactamases), que não são inibidas por muitos dos inibidores tradicionais. Isso pode limitar a eficácia das combinações em algumas infecções resistentes (Leal et al., 2021). Além disso, a utilização indiscriminada de antibióticos combinados com inibidores de beta-lactamases pode levar à resistência adquirida, o que destaca a importância de um uso racional desses medicamentos. Estratégias de *stewardship* antimicrobiano, que incluem a auditoria e revisão de prescrições, são essenciais para garantir o uso adequado desses medicamentos. É essencial que seu uso seja cuidadosamente monitorado e combinado com estratégias de prevenção e controle da resistência para garantir a eficácia a longo prazo desses medicamentos.

2.3 Potenciais estratégias

A capacidade do *Streptococcus pneumoniae* de desenvolver resistência a múltiplos antimicrobianos exige que estratégias inovadoras sejam implementadas para garantir o controle das infecções causadas por ele. O futuro do combate à resistência desse patógeno dependerá de várias abordagens interligadas, que englobam desde avanços no desenvolvimento de novos antibióticos até inovações em vacinação e terapias alternativas (Lei, et al., 2025).

Uma das áreas mais promissoras no futuro do combate à resistência de *Streptococcus pneumoniae* é o desenvolvimento de novos antibióticos. Com o avanço da biotecnologia, novas classes de antibióticos estão sendo investigadas, com foco em mecanismos de ação inovadores, como antibióticos que possam combater as formas resistentes de maneira mais eficaz e com menos efeitos colaterais. Além disso, pesquisas sobre a potenciação de antibióticos existentes, ou seja, a combinação de antibióticos tradicionais com substâncias que aumentem sua eficácia contra cepas resistentes, também tem se mostrado promissora. A descoberta de compostos naturais e sintéticos com atividade antimicrobiana poderá fornecer alternativas no tratamento das infecções (Vasconcelos et al., 2020).

Outra perspectiva importante é o avanço das vacinas pneumocócicas. Embora as vacinas atuais, como a PCV13 e a PPSV23, já desempenhem um papel crucial na redução das infecções, o surgimento de cepas resistentes que não são cobertas por essas vacinas pode comprometer sua

eficácia a longo prazo. A pesquisa futura se concentrará em expandir a cobertura vacinal, criando vacinas mais amplas que possam proteger contra uma gama maior de sorotipos do *S. pneumoniae*. (Li et al., 2023). A criação de vacinas que induzam respostas imunes mais robustas e duradouras é uma prioridade, assim como o desenvolvimento de vacinas contra cepas resistentes ou de difícil diagnóstico.

Uma inovação particularmente interessante é o desenvolvimento da vacina em aerossol contra o *S. pneumoniae* pelo Instituto Butantan. Esta vacina, que utiliza a forma de spray nasal, promete uma abordagem mais prática e menos invasiva em comparação com as vacinas tradicionais injetáveis. Além disso, o método de administração por aerossol pode proporcionar uma resposta imunológica mais eficiente, estimulando tanto a imunidade sistêmica quanto local nas vias respiratórias, onde o *S. pneumoniae* frequentemente começa a causar infecção (Rodrigues et al., 2024). A expectativa é que essa vacina tenha um impacto significativo na prevenção de infecções pneumocócicas, incluindo aquelas causadas por cepas resistentes.

Se bem-sucedida, essa inovação pode transformar a estratégia de vacinação em massa, tornando-a mais acessível e aumentando a adesão, especialmente em populações mais difíceis de vacinar.

As perspectivas futuras no combate à resistência de *Streptococcus pneumoniae* são promissoras, com avanços significativos esperados em diversas frentes. A combinação de novas terapias, vacinas aprimoradas, incluindo a inovadora vacina em aerossol do Instituto Butantan, estratégias de monitoramento aprimoradas e uma educação eficaz sobre o uso responsável de antibióticos poderá garantir que, apesar dos desafios impostos pela resistência, as infecções pneumocócicas continuem sendo tratáveis e controláveis.

2.3.1 Vacina aerossol do Instituto Butantan

O desenvolvimento de vacinas tem sido uma das estratégias mais eficazes na prevenção de infecções bacterianas, e a inovação no campo da vacinação continua a avançar, trazendo novas perspectivas para o controle de doenças respiratórias causadas por patógenos como o *Streptococcus pneumoniae*. Uma das inovações mais promissoras nesse campo é a vacina em aerossol contra *S. pneumoniae* em desenvolvimento pelo Instituto Butantan. Essa vacina aborda uma tecnologia inovadora que pode transformar o panorama da imunização pneumocócica, proporcionando uma forma mais prática, acessível e eficaz de prevenção de infecções pneumocócicas.

A vacina em aerossol do Butantan será administrada de forma nasal, utilizando um spray que libera a vacina nas vias respiratórias superiores. Essa abordagem oferece uma série de vantagens sobre as vacinas tradicionais, que são administradas por injeção. Em primeiro lugar, a administração nasal permite que a vacina entre em contato diretamente com a mucosa nasal e as vias respiratórias, onde o *Streptococcus pneumoniae* frequentemente coloniza e causa infecção. Ao estimular tanto a imunidade sistêmica quanto a local, essa vacina tem o potencial de gerar uma resposta imunológica mais robusta e eficaz na proteção contra infecções invasivas, como pneumonia e meningite (Rodrigues et al., 2024).

O uso do aerossol pode tornar a vacinação mais acessível e menos invasiva, o que pode aumentar a adesão, especialmente em populações pediátricas ou em adultos que têm receio de agulhas. Isso pode ser um diferencial importante em campanhas de vacinação em larga escala, onde a rapidez e a simplicidade na aplicação são fundamentais. A administração em aerossol também pode contribuir para a maior aceitação e alcance das campanhas de imunização, além de representar uma alternativa viável em emergências, como surtos de doenças respiratórias.

Além disso, a vacina em aerossol do Instituto Butantan apresenta um potencial significativo para combater a resistência a antibióticos, um dos maiores desafios no tratamento de infecções bacterianas atuais. Ao prevenir a infecção pelo próprio patógeno, a vacina pode reduzir a necessidade do uso de antibióticos, ajudando a conter a disseminação de cepas resistentes. A vacina do Butantan está sendo desenvolvida com base em um vírus inativado de *Streptococcus pneumoniae*, sendo uma vacina de uso profilático, com o objetivo de prevenir a infecção antes que ela ocorra (Da Costa Rodrigues et al., 2024).

Uma das grandes vantagens desse tipo de vacina é a sua capacidade de proporcionar uma imunização ampla, capaz de proteger contra vários sorotipos do *Streptococcus pneumoniae*. A pesquisa está focada em desenvolver uma vacina que cubra os sorotipos mais prevalentes e os mais associados a doenças graves, o que aumentará a efetividade da imunização e o impacto da vacina na saúde pública.

Em termos de futuro, a vacina em aerossol do Butantan representa um passo importante para o fortalecimento das estratégias de imunização contra o *Streptococcus pneumoniae*. Se os testes clínicos confirmarem sua eficácia e segurança, essa vacina poderá revolucionar a forma como prevenimos doenças pneumocócicas e, ao mesmo tempo, contribuir para o controle da resistência bacteriana. Além disso, ela se insere no movimento global de buscar soluções mais inovadoras, acessíveis e eficazes para problemas de saúde pública, alinhando-se com os esforços de melhorar as taxas de vacinação e reduzir a carga das doenças infecciosas no mundo.

Em suma, a vacina em aerossol contra *Streptococcus pneumoniae* do Instituto Butantan é uma inovação significativa no campo da saúde pública. Sua facilidade de administração, potencial para gerar uma resposta imunológica robusta e contribuição para o controle da resistência antimicrobiana fazem dela uma ferramenta promissora para o futuro da prevenção de infecções pneumocócicas. Se bem-sucedida, essa vacina pode melhorar significativamente as estratégias de imunização em larga escala e oferecer uma nova abordagem para combater doenças respiratórias graves em populações em risco.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consistiu em uma revisão bibliográfica narrativa, cujo objetivo foi comparar diferentes estratégias terapêuticas voltadas ao enfrentamento da resistência antimicrobiana em *Streptococcus pneumoniae*, permitindo uma visão ampla e crítica sobre as metodologias já descritas na literatura. A revisão narrativa caracteriza-se por ser um método qualitativo que busca sintetizar e interpretar informações previamente publicadas, possibilitando reunir diferentes perspectivas, identificar lacunas no conhecimento e propor novas abordagens com base nos achados disponíveis (Sukhera, 2022).

Para garantir uma análise fundamentada, foram seguidas algumas etapas. Inicialmente, definiu-se como tema central a avaliação de estratégias terapêuticas contra a resistência antimicrobiana em *S. pneumoniae*, elaborando-se questões-problema que nortearam o estudo, a saber: quais são os principais mecanismos de resistência microbiana em *S. pneumoniae* e como eles impactam a eficácia dos tratamentos atuais?; como a vacinação pneumocócica contribui para a redução da resistência antimicrobiana e qual seu impacto na incidência de infecções?; e, de que forma o uso racional de antibióticos e as terapias combinadas podem melhorar a eficácia no tratamento dessas infecções?

Na sequência, foram estabelecidas as bases de dados para consulta: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Além dessas, foram incluídos livros, sites de revistas científicas online e documentos governamentais. O processo de busca utilizou palavras-chave como: “*Streptococcus pneumoniae*”, “resistência antimicrobiana” e “vacinas”, aplicadas de forma combinada, individual e alternada.

Os critérios de inclusão englobaram artigos publicados nos últimos seis anos (2019–2025), em português e inglês, que abordassem explicitamente a resistência microbiana em *S. pneumoniae* e as estratégias terapêuticas relacionadas. Foram considerados artigos de revisão e

estudos originais (experimentais) publicados em periódicos científicos publicados nas bases selecionadas, além de trabalhos sobre vacinação pneumocócica (PCV), *stewardship* antimicrobiano, terapias combinadas (como o uso de inibidores de β -lactamases associados a antibióticos convencionais) e a nova vacina em aerossol desenvolvida pelo Instituto Butantan.

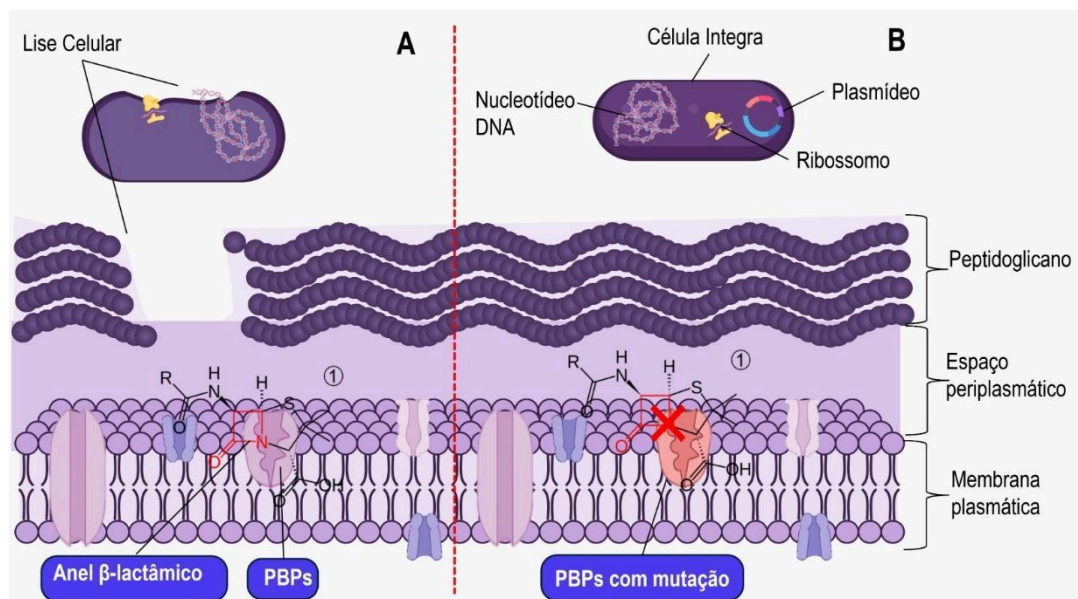
Os critérios de exclusão contemplaram estudos que mencionavam *S. pneumoniae* sem abordar estratégias terapêuticas frente à resistência microbiana, bem como pesquisas restritas a aspectos laboratoriais sem aplicação clínica ou terapêutica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão bibliográfica permitiu identificar as principais estratégias aplicadas no enfrentamento da resistência microbiana em *Streptococcus pneumoniae*, organizadas em quatro eixos principais: mecanismos de resistência bacteriana, vacinação pneumocócica, uso racional de antibióticos por meio de programas de *stewardship* antimicrobiano e terapias combinadas.

A resistência microbiana em *S. pneumoniae* está associada, principalmente, a alterações nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), aquisição de genes de resistência por transferência horizontal e ao aumento da atividade de bombas de efluxo. Esses mecanismos comprometem a eficácia de antimicrobianos amplamente utilizados, como os β -lactâmicos e macrolídeos, impactando negativamente a resposta clínica e favorecendo o surgimento de cepas multirresistentes (Silva et al., 2021; Costa; Oliveira; Freitas, 2021). O mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos, bem como a resistência associada a alterações nas PBPs, estão representados na figura 1.

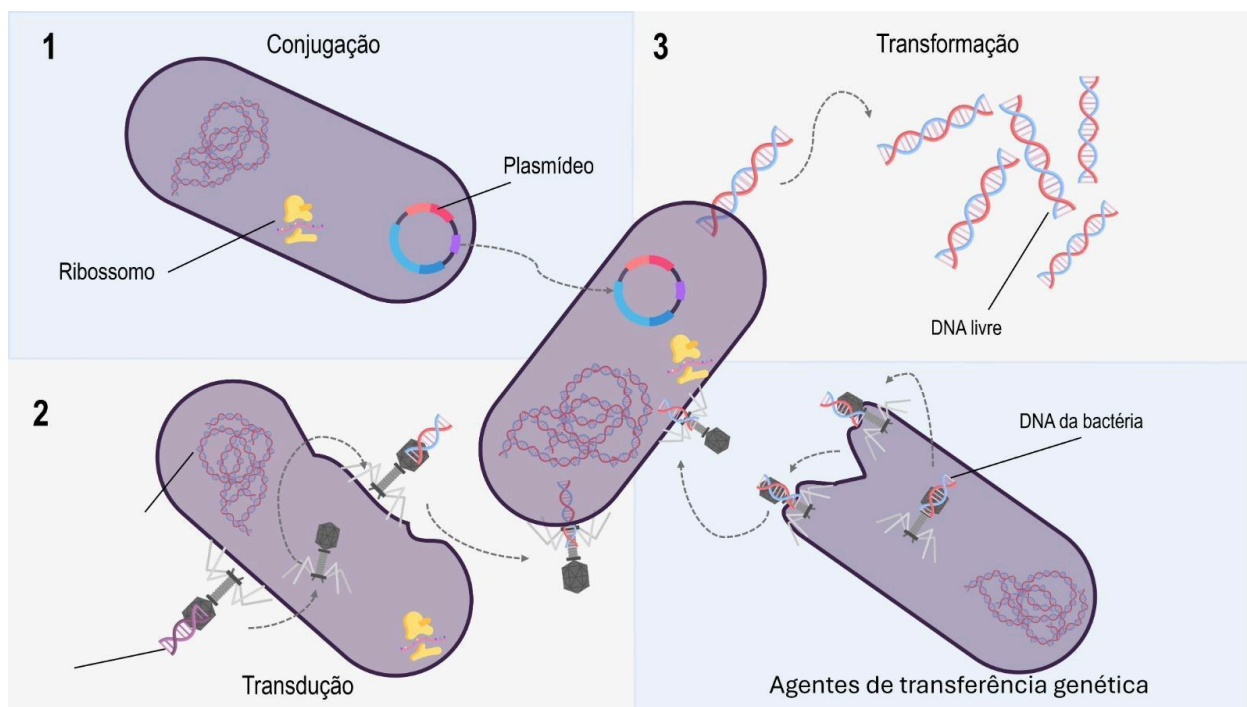
Figura 1 – Mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos e resistência mediada por alterações nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) em *Streptococcus pneumoniae*.



***Figura 1-** A figura 1 ilustra o mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos, que atuam inibindo as proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana. Em condições normais (A), essa interação leva à lise celular. No entanto, mutações nas PBPs (B), reduzem a afinidade pelo antibiótico, impedindo sua ligação eficaz e comprometendo a ação terapêutica. Esse mecanismo é um dos principais responsáveis pela resistência do *Streptococcus pneumoniae* aos β -lactâmicos, conforme descrito na literatura acima. Fonte: Produção própria do autor (2026).

Resultados semelhantes foram observados em diferentes estudos analisados nesta revisão. No estudo de Pimenta et al. (2021), foi identificado que mutações nos genes responsáveis pela síntese das PBPs estavam diretamente relacionadas à diminuição da afinidade dos antibióticos β -lactâmicos, resultando em falhas terapêuticas em infecções pneumocócicas invasivas. De forma semelhante, Costa; Oliveira; Freitas (2021), demonstraram que a aquisição de genes de resistência por transferência horizontal contribuiu significativamente para a disseminação de cepas resistentes em ambientes hospitalares e comunitários, conforme ilustrado na figura 2.

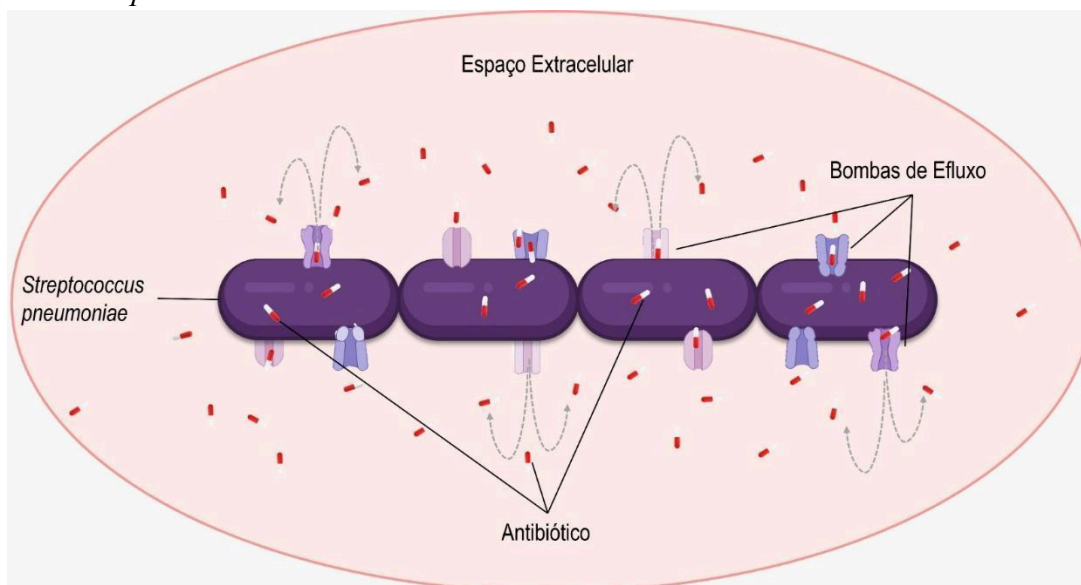
Figura 2 – Principais mecanismos de transferência horizontal de genes em bactérias



*Figura 2 - A figura 2 demonstra os tipos de transferência horizontal de genes em *Streptococcus pneumoniae*. Dentre os mecanismos representados temos a conjugação (1), transferência direta de material genético entre bactérias mediada por plasmídeo. Temos a transdução (2), transferência de DNA bacteriano mediada por bacteriófagos entre células. Transformação (3), captação de DNA livre presente no ambiente pela bactéria.. O item (4) corresponde aos agentes de transferência genética envolvidos nesses processos. Em conjunto, esses mecanismos favorecem a rápida disseminação de genes de resistência, tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade. Fonte: Produção própria do autor (2026).

Já Prado et al. (2022), observaram aumento da expressão de bombas de efluxo em isolados clínicos de *S. pneumoniae*, evidenciando que esse mecanismo também desempenha papel importante na redução da eficácia de macrolídeos, como pode ser observado na figura 3.

Figura 3 – Representação do mecanismo de resistência bacteriana por bombas de efluxo em *Streptococcus pneumoniae*.



*Figura 3- A figura 3 representa o mecanismo de resistência mediado por bombas de efluxo, no qual proteínas de membrana atuam expulsando ativamente o antibiótico do interior da célula bacteriana para o meio extracelular. Esse processo reduz a concentração intracelular do fármaco, diminuindo sua eficácia. Em *Streptococcus pneumoniae*, esse mecanismo está frequentemente associado à resistência a macrolídeos, contribuindo para falhas terapêuticas e persistência da infecção.

Fonte: Produção própria do autor (2026).

No que se refere às estratégias preventivas, as vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV) demonstraram impacto significativo na redução de doenças pneumocócicas invasivas e na diminuição da circulação de sorotipos resistentes. Esse fato pode ser confirmado em diferentes estudos analisados. Jansen et al. (2020) observaram uma redução significativa na incidência de infecções invasivas causadas por sorotipos incluídos na vacina após a introdução da PCV no calendário vacinal. Resultados semelhantes foram descritos por Lee et al. (2022), que identificaram diminuição da colonização nasofaríngea por sorotipos vacinais, contribuindo para a redução da transmissão bacteriana na população. Por outro lado, Zhu et al. (2020) relataram a emergência de sorotipos não contemplados pelas formulações atuais das vacinas, fenômeno conhecido como substituição de sorotipos, o que evidencia a necessidade de atualização periódica das vacinas pneumocócicas.

Além de diminuir hospitalizações e mortalidade, a vacinação também contribui para a redução da pressão seletiva causada pelo uso excessivo de antibióticos, uma vez que previne infecções bacterianas que frequentemente demandariam tratamento antimicrobiano (Santos; Trevisan, 2021). Nesse contexto, destaca-se ainda a vacina pneumocócica em aerossol desenvolvida pelo Instituto Butantan, atualmente em fase de pesquisa. Essa tecnologia apresenta potencial para ampliar a cobertura vacinal e estimular uma resposta imunológica mais eficiente nas mucosas respiratórias, principal porta de entrada do *S. pneumoniae* (Instituto Butantan, 2023).

Outra estratégia amplamente discutida na literatura refere-se à implementação de programas de *stewardship* antimicrobiano, que têm como objetivo promover o uso racional de antibióticos e reduzir a pressão seletiva responsável pelo desenvolvimento da resistência bacteriana. Esses programas envolvem a elaboração de protocolos institucionais de prescrição, monitoramento do consumo de antimicrobianos e revisão periódica das terapias prescritas. Além disso, incluem a realização de auditorias clínicas, análise de indicadores de uso de antibióticos e incentivo à utilização de exames microbiológicos para orientar a escolha terapêutica.

Além dos mecanismos moleculares envolvidos na resistência, estudos recentes destacam que fatores epidemiológicos e o uso inadequado de antimicrobianos contribuem significativamente para a disseminação de cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae*. A pressão seletiva gerada pelo uso excessivo de antibióticos favorece a sobrevivência e propagação de microrganismos

resistentes, dificultando o tratamento de infecções pneumocócicas. De acordo com Gergova et al. (2024), o aumento da resistência em espécies de *Streptococcus* representa um importante desafio para a saúde pública global.

De forma semelhante, Sandoval et al. (2024) evidenciaram taxas relevantes de resistência em isolados de *S. pneumoniae* associados a doenças invasivas na América Latina, destacando a importância da vigilância epidemiológica. Resultados recentes também demonstram elevada resistência a macrolídeos e outros antibióticos em isolados clínicos da bactéria, reforçando a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e uso racional de antimicrobianos (Lei et al., 2025).

De acordo com Souza et al. (2020), a implementação de protocolos clínicos baseados em evidências contribui significativamente para a escolha mais adequada de antimicrobianos, reduzindo prescrições inadequadas e prevenindo o desenvolvimento de resistência bacteriana. De forma complementar, Gaudêncio (2023) destaca que a educação continuada dos profissionais de saúde e o monitoramento sistemático das prescrições são fundamentais para garantir a efetividade desses programas. Apesar dos benefícios demonstrados, a implementação do *stewardship* ainda enfrenta desafios, como a necessidade de equipes multidisciplinares capacitadas, disponibilidade de recursos laboratoriais e adesão consistente dos profissionais de saúde.

As terapias combinadas também se destacam como uma alternativa promissora no tratamento de infecções causadas por cepas resistentes de *S. pneumoniae*. Essa estratégia consiste na associação de dois ou mais antimicrobianos com diferentes mecanismos de ação, com o objetivo de ampliar o espectro de atividade e reduzir a probabilidade de falha terapêutica. Nesse contexto, a utilização de inibidores de β -lactamases associados a antibióticos tradicionais tem demonstrado resultados positivos na literatura.

Segundo Pereira et al. (2019), a combinação de antibióticos β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases, como o avibactam, pode restaurar a atividade antimicrobiana contra cepas previamente resistentes, melhorando a eficácia terapêutica em infecções graves. Resultados semelhantes foram observados por Silva, Lima e Barros (2019), que relataram melhora significativa na resposta clínica de pacientes tratados com terapias combinadas, especialmente em casos de infecções invasivas e multirresistentes. No entanto, fatores como o alto custo dessas terapias, a disponibilidade limitada no sistema público de saúde e o risco potencial de surgimento de novas resistências ainda representam desafios importantes para sua ampla implementação.

A comparação entre as vantagens e limitações das estratégias terapêuticas e preventivas discutidas ao longo desta revisão está apresentada no Quadro 1, o qual sintetiza as principais evidências científicas encontradas na literatura.

Quadro 1 – Comparação entre estratégias terapêuticas frente à resistência antimicrobiana em *Streptococcus pneumoniae*:

<i>Estratégias</i>	<i>Vantagens</i>	<i>Limitações</i>	<i>Evidências Científicas</i>
Vacinação (PCV – Vacinas Pneumocócicas Conjugadas)	Reduz incidência de doenças invasivas; Diminui hospitalizações e mortalidade; Reduz uso de antibióticos e retarda o surgimento de cepas resistentes..	Emergência de sorotipos não incluídos; Necessidade de atualização periódica das vacinas.	SANTOS; TREVISAN (2021); SBPC/ML (2020); SÁNCHEZ; SÁNCHEZ; ECHEVERRI (2023).
Stewardship Antimicrobiano (Uso racional de antibióticos)	Reduz uso indiscriminado de antibióticos; Melhora adesão a protocolos; Diminui seleção de cepas resistentes.	Depende da adesão de profissionais; Requer educação continuada; Implementação desigual em diferentes instituições.	GAUDENCIO (2023); SOUZA et al. (2020).
Terapias combinadas (ex.: β-lactâmicos + inibidores de β-lactamase)	Restauram atividade de antibióticos; Aumentam eficácia frente a cepas multirresistentes; Reduzem falhas terapêuticas.	Alto custo; Acesso limitado no sistema público; Possível surgimento de novas resistências.	PEREIRA et al. (2019); SILVA; LIMA; BARROS (2019).

<p>Vacina em aerossol (Butantan – perspectiva futura)</p>	<p>Maior facilidade de aplicação; Potencial de ampliar cobertura vacinal; Resposta imunológica mais consistente em mucosas.</p>	<p>Em fase de desenvolvimento; Ainda sem dados clínicos consolidados.</p>	<p>Instituto Butantan (2023).</p>
---	---	---	-----------------------------------

A análise integrada dos estudos demonstra que nenhuma estratégia isolada é suficiente para conter a resistência microbiana em *S. pneumoniae*. A vacinação pneumocócica atua como uma das principais medidas preventivas, embora necessite de atualização contínua para acompanhar a dinâmica dos sorotipos circulantes. Os programas de *stewardship* antimicrobiano desempenham papel fundamental na redução da pressão seletiva associada ao uso inadequado de antibióticos, mas sua eficácia depende da adesão das equipes clínicas e da disponibilidade de recursos institucionais. Por sua vez, as terapias combinadas ampliam as possibilidades terapêuticas no tratamento de cepas multirresistentes, apesar das limitações relacionadas ao custo e ao acesso.

Dessa forma, a integração dessas estratégias, associada ao desenvolvimento de novas vacinas, ao fortalecimento de políticas públicas de saúde e ao monitoramento contínuo da resistência bacteriana, configura-se como o caminho mais promissor para o enfrentamento da resistência microbiana em *Streptococcus pneumoniae*.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência antimicrobiana em *Streptococcus pneumoniae* constitui um desafio crescente para a saúde pública, comprometendo a eficácia terapêutica e aumentando os índices de morbimortalidade. A presente revisão bibliográfica narrativa permitiu analisar de forma crítica diferentes estratégias voltadas ao enfrentamento desse problema. Observou-se que as vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV) representam um importante avanço na prevenção, reduzindo significativamente a incidência de infecções invasivas e a circulação de cepas resistentes, embora apresentem limitações relacionadas à emergência de novos sorotipos. O uso racional de antibióticos, por meio de programas de *stewardship*, mostrou-se fundamental para reduzir a pressão seletiva e otimizar a prescrição médica, mas depende fortemente da adesão dos profissionais de saúde e da implementação de políticas institucionais consistentes. Já as terapias combinadas, como a associação de inibidores de β -lactamases a antibióticos convencionais, oferecem alternativas promissoras frente às cepas multirresistentes, embora ainda enfrentem desafios relacionados a custo e disponibilidade.

Diante disso, conclui-se que nenhuma estratégia isolada é suficiente para conter a resistência microbiana em *S. pneumoniae*. A integração entre medidas preventivas, controle do uso de antimicrobianos e inovações terapêuticas configura-se como o caminho mais eficaz no combate a esse fenômeno. Além disso, destaca-se a vacina em aerossol do Instituto Butantan como perspectiva futura, que poderá ampliar a cobertura vacinal e contribuir para o controle das infecções pneumocócicas, potencializando as demais estratégias. Assim, este estudo reforça a necessidade de políticas públicas integradas, incentivo à pesquisa científica e educação continuada dos profissionais de saúde, a fim de mitigar a resistência microbiana e melhorar o prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Samanta Cristine Grassi; BRANDILEONE, Maria Cristina de Cunto. **Distribuição de sorotipos, perfil de suscetibilidade antimicrobiana e caracterização molecular de cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de doença pneumocócica invasiva nos períodos pré e pós a introdução da vacina pneumocócica 10-valente no Brasil.** *Boletim Epidemiológico Paulista*, São Paulo, v. 17, n. 197, p. 35-36, 2020.

ANDERSON, R. et al. **Global burden of *Streptococcus pneumoniae* infections: epidemiology and mortality trends.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 17, n. 8, p. 855-868, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30306-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30306-2).

BEZERRA, V. S. et al. **Avaliação do perfil de uso de antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva após implementação do Programa Stewardship.** *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 12, n. 2, p. 511-511, 2021. DOI: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2021.122.0551>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde.** Revisão 2023. Brasília, DF: ANVISA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/DiretrizGerenciamentoAntimicrobianosANVISA2023FINAL.pdf>. Acesso em: 11 set. 2025.

BROOKS, L. R. K.; MIAS, G. I. ***Streptococcus pneumoniae*: virulência e imunidade do hospedeiro: envelhecimento, diagnóstico e prevenção.** *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 1366, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01366.

CABRERA, M. et al. **Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 73, n. 2, p. 285-294, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx399>.

CASTRO, K. M. et al. **Implantação do programa stewardship de antimicrobianos em hospital de ensino: um projeto piloto.** *Infarma – Ciências Farmacêuticas*, v. 33, n. 1, p. 86-94, 2021. DOI: <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v33.e1.a2021.pp86-94>.

CEDRONE, F.; MONTAGNA, V.; DEL DUCA, L.; CAMPLONE, L.; MAZZOCCA, R.; CARFAGNINI, F.; FORTUNATO, V.; DI MARTINO, G. **A carga de internações relacionadas a *Streptococcus pneumoniae* e mortalidade intra-hospitalar: um estudo observacional retrospectivo entre os anos de 2015 e 2022 de uma província do sul da Itália.** *Vaccines (Basel)*, v. 11, n. 8, p. 1324, 2023. DOI: 10.3390/vaccines11081324.

COTTER, J. M. et al. **Opportunities for stewardship in the transition from intravenous to enteral antibiotics in hospitalized pediatric patients.** *Journal of Hospital Medicine*, v. 16, n. 2, p. 70-76, 2021.

DA COSTA RODRIGUES, T. et al. **Novo método para produção e purificação da proteína de superfície pneumocócica não marcada A do clado 1.** *Applied Microbiology and Biotechnology*, 4 abr. 2024; 108(1):281. DOI: 10.1007/S00253-024-13098-2.

DION, C. F.; ASHURST, J. V. ***Streptococcus pneumoniae***. [Atualizado em 8 ago. 2023]. In: STATPEARLS [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2025 janeiro-. Disponível a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470537/>. Acesso em: 11 set. 2025.

DONÀ, D. et al. **Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review**. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0659-3>.

FINKELSTEIN, J. A. et al. **The role of T-cell responses in immunity against pneumococcal disease following vaccination with pneumococcal conjugate vaccines**. *The Journal of Immunology*, v. 202, n. 6, p. 1727-1737, 2019. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801135>.

FONSECA, M.; DE OLIVEIRA, G. H. A.; NESPÔLO, C. R. **Resistência microbiana no Brasil: uma revisão da literatura recente**. *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*, v. 12, n. 1, 2020.

GAMA, R. A. et al. **Assistência farmacêutica no âmbito hospitalar frente ao uso racional de medicamentos: revisão integrativa**. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, e550111335032, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35032>. Acesso em: 11 set. 2025.

GERGOVA, R., Boyanov, V., Muhtarova, A., Alexandrova, A. **A Review of the Impact of Streptococcal Infections and Antimicrobial Resistance on Human Health**. *Antibiotics*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13040360>

GOVERNO DO BRASIL. **Dossiê da empresa CP98 sobre vacinas pneumocócicas**. Brasília: CONITEC, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2022/20221221_dossie_da_empresa_cp98.pdf. Acesso em: 11 set. 2025.

GOVERNO DO BRASIL. **Relatório sobre a vacina pneumocócica 23-valente (VPP23)**. Brasília: CONITEC, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220401_relatorio_cp_15_vacina_pneumococica_23_valente.pdf. Acesso em: 11 set. 2025.

GOVERNO DO BRASIL. **Vacina Pneumo 10 oferece imunidade importante contra doenças pulmonares**. Brasília: Ministério da Saúde, set. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/vacina-pneumo-10-oferece-imunidade-importante-contra-doencas-pulmonares>. Acesso em: 11 set. 2025.

HAN, X. et al. **Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing invasive diseases and reducing resistance**. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 11, p. 1316-1323, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-5).

HAN, X. et al. **Effectiveness of pneumococcal vaccination in preventing pneumococcal infections and antibiotic resistance**. *Vaccine*, v. 38, n. 30, p. 4816-4823, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.014>.

HENDRIX, M. J. et al. **Otitis media and pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* in children: clinical considerations and management**. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 36, n. 11, p. 1023-1029, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001789>.

HENRIQUES-NORMARK, B. et al. **The pneumococcal protein PspA is a key factor in pathogenesis and immune evasion.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 13, n. 6, p. 345-357, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3479>.

HILLER, N. L. et al. **Characterization of the capsule of *Streptococcus pneumoniae*: molecular insights into virulence and immune evasion.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 59, n. 3, e02169-20, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02169-20>.

HO, T. S. et al. **Clinical outcomes and resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in the era of extended-spectrum cephalosporins.** *Journal of Clinical Microbiology*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00148-20>.

HWANG, K. Y. et al. **Emergence of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment strategies.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 76, n. 5, p. 1122-1130, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab001>.

JANSEN, A. G. et al. **Efficacy of the pneumococcal conjugate vaccine 13 against invasive pneumococcal disease in children: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 10, p. 1201-1212, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30344-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30344-5).

JONES, M. A. et al. **Pneumococcal Surface Protein A (PspA) in *Streptococcus pneumoniae*.** *Infection and Immunity*, v. 88, n. 5, p. 1034-1045, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00010-20>.

KIM, B. S. et al. **Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview and implications for treatment.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 76, n. 9, p. 2234-2243, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab160>.

LEE, M. J. et al. **Impact of pneumococcal vaccination on pneumococcal disease: a systematic review.** *Vaccine*, v. 40, n. 12, p. 1678-1688, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.007>.

LEE, R. Y. et al. **Natural product-based therapeutics against *Streptococcus pneumoniae*.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 66, n. 4, e01998-21, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01998-21>.

LEI, Z.; LIU, Q.; MA, Y. et al. **Atividade antimicrobiana *in vitro* de novos agentes antimicrobianos contra *Streptococcus pneumoniae* e potenciais mecanismos de resistência: um estudo multicêntrico.** *BMC Microbiology*, v. 25, p. 255, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-025-03967-9>.

LEVINE, O. S. et al. **Pneumococcal conjugate vaccines: mechanisms of immune protection and clinical impact.** *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 20, n. 5, p. 289-308, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00095-9>.

MA, X. et al. **Serotype diversity of *Streptococcus pneumoniae* and its role in pathogenesis.** *Microorganisms*, v. 8, n. 3, p. 470, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030470>.

MADRIZ, J. P. D. et al. **Impacto de um programa de administração de antimicrobianos dirigido por farmacêuticos em um hospital privado na Costa Rica.** *Revista Panamericana de*

Salud Pública, v. 57, p. 44, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498282/>. Acesso em: 11 set. 2025.

MARRS, C. F. et al. **Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in developing countries: a review of the literature.** *Vaccine*, v. 38, n. 32, p. 4849-4858, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.047>.

MARTIN, C. et al. **Novel therapeutic strategies for treating *Streptococcus pneumoniae* infections.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 1, p. 59-73, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00763-w>.

MELO, R. C. et al. **Gestão das intervenções de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos: uma revisão de evidências.** *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 44, n. 35, 2020. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.35>.

MENEZES, R. M. et al. **Programas de manejo antimicrobiano no Brasil: análise introdutória.** *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 11, n. 7, e51011729444, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29444>.

MERI, T. et al. **Impact of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* on clinical outcomes and treatment options.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 58, n. 3, e01652-19, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.01652-19>.

MURRAY, C. J. L. et al. **Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.** *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

NABADDA, S.; KAKOOZA, F. **Implementation of the World Health Organization Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Uganda.** *JMIR Public Health and Surveillance*, v. 7, n. 1, 2020. Disponível em: <https://publichealth.jmir.org/2021/10/e29954>. Acesso em: 8 out. 2024.

NASCIMENTO, A. S. et al. **Impacto da implementação de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos no consumo de teicoplanina.** *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 3, n. 3, p. 10-17, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.3-2>.

O'BRIEN, K. L. et al. **Pneumococcal disease in children: global epidemiology and prevention strategies.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 19, n. 10, p. 1136-1145, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30377-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30377-6).

OLIVEIRA, G. S.; OLIVEIRA, M. L. S.; MIYAJI, E. N.; RODRIGUES, T. C. **Pneumococcal vaccines: past findings, present work, and future strategies.** *Vaccines*, v. 9, n. 11, p. 1338, 2021.

PANDITRAO, A. et al. **Impact of an antimicrobial stewardship and monitoring of infection control bundle in a surgical intensive care unit of a tertiary-care hospital in India.** *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 24, p. 260-265, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.01.003>.

PEREIRA, L. F. R. et al. **A implementação de programas de vigilância da resistência a antimicrobianos em hospitais: uma revisão.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 33, n. 2, p. 235-244, 2021.

PIMENTA, F. C. et al. **Emerging antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*: a global overview.** *Emerging Infectious Diseases*, v. 27, n. 7, p. 1764-1772, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.3201/eid2707.202778>.

PRADO, D. B. et al. **Resistência antimicrobiana em *Streptococcus pneumoniae*: mecanismos genéticos e implicações clínicas.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 55, p. e0237-2021, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0237-2021>.

QUIRÓS, R. et al. **Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Latin American Adult Intensive Care Units: PROA-LATAM Project.** *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 41, s1, p. s520-s520, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1203>.

RIBEIRO, T. S. et al. **O farmacêutico e a resistência antimicrobiana: revisão integrativa da literatura.** *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2021.

RODRIGUES, T. C. et al. **A imunização com vacina em pó seco à base de lipossomas direcionada aos pulmões induz ampla proteção contra pneumococo.** *Journal of Controlled Release*, abr. 2024; 368:184-198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.02.028>.

SANDOVAL M.M. et al. **Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* from invasive pneumococcal diseases in Latin American countries: a systematic review and meta-analysis.** *Front. Public Health* 12:1337276. doi: 10.3389/fpubh.2024.1337276

SIMMONS, L. A. et al. **Pneumolysin and other virulence factors of *Streptococcus pneumoniae*.** *Microbiology Spectrum*, v. 7, n. 1, p. 1-18, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0035-2019>.

SIMONSEN, G. R. et al. ***Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: an emerging pathogen in the post-vaccination era.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 32, n. 2, e00053-18, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00053-18>.

SMITH, J. et al. **Virulence factors and pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 56, n. 3, p. 151-162, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.01702-17>.

SMITH, J. et al. **Monoclonal antibody therapy for *Streptococcus pneumoniae*: current progress and future prospects.** *Journal of Clinical Investigation*, v. 129, n. 9, p. 3684-3691, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI134511>.

SULLIVAN, C. et al. **A novel pneumococcal vaccine for broader protection.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 5, p. 541-548, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30265-1).

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. ***Microbiologia***. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2024.

TOVPEKO, Y.; MORRISON, D. A. **Competência para transformação genética em *Streptococcus pneumoniae*.** *Journal of Bacteriology*, v. 196, n. 21, p. 3724-3734, 2014. DOI: 10.1128/JB.01933-14.

TSAL, H. F. et al. **Long-term immunity following vaccination with pneumococcal conjugate vaccines in young children.** *Vaccine*, v. 40, n. 23, p. 3151-3157, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.043>.

TURNER, K. L. et al. **Combination therapy for multi-drug-resistant *Streptococcus***

***pneumoniae*: inhibition of beta-lactam resistance.** *Nature Microbiology*, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0214-7>.

VASCONCELOS, J. D. et al. **Medicamentos e resistência a antimicrobianos: desafios contemporâneos e perspectivas futuras.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, n. 3, p. 431-437, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global antibiotic resistance surveillance report 2025.** Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116337>. Acesso em: 06 mar. 2026.

YU, Y. et al. **Role of surface proteins in the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*.** *Current Topics in Microbiology and Immunology*, v. 430, p. 157-181, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/82_2020_238.

ZHOU, X. et al. **Inhibition of quorum sensing in *Streptococcus pneumoniae* as a novel therapeutic strategy.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 76, n. 3, p. 683-690, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa470>.

ZHU, X. et al. **Impact of pneumococcal vaccination on epidemiology and antimicrobial resistance: a global perspective.** *Vaccine*, v. 38, n. 12, p. 2992-3001, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.032>.

ZHU, X. et al. **Impact of vaccination on pneumococcal disease and antimicrobial resistance in children and elderly populations.** *Vaccine*, v. 35, n. 13, p. 1585-1593, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.059>.