

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

CYNTHIA ROCHA DULLIUS

**CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EM PACIENTES
INTERNADOS POR DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA EM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Porto Alegre

2017

CYNTHIA ROCHA DULLIUS

**CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EM PACIENTES
INTERNADOS POR DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA EM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências de Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. José Miguel Chatkin

Co-orientador: Dr. Leandro Genehr Fritscher

Porto Alegre

2017

Ficha Catalográfica

D883c Dullius, Cynthia Rocha

Características microbiológicas do *Streptococcus pneumoniae* em pacientes internados por doença pneumocócica invasiva em hospital terciário / Cynthia Rocha Dullius . – 2017.

82 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin.

Co-orientador: Prof. Dr. Leandro Genehr Fritscher.

1. Doença pneumocócica invasiva. 2. Estudo transversal. 3. Sorotipagem. 4. Porto Alegre. 5. Brasil. I. Chatkin, José Miguel. II. Fritscher, Leandro Genehr. III. Título.

CYNTHIA ROCHA DULLIUS

**CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EM PACIENTES
INTERNADOS POR DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA EM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências de Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em 31 de março de 2017.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Daniela Cavalet Blanco - PUCRS

Profa. Dra. Denise Cantarelli Machado - PUCRS

Prof. Dr. Marcelo Tadday Rodrigues - UNISC

Porto Alegre

2017

Dedico esta dissertação ao meu melhor amigo, meu
companheiro de vida e o futuro pai de meu(s) filho(s),
meu esposo Pedro Dullius.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Miguel Chatkin por todo o auxílio ao longo do mestrado e de toda a minha vida pneumológica.

Aos Prof. Drs. Carlos Cezar Fritscher e Leandro Genehr Fritscher pelo apoio, antes, durante e após a troca de projeto de pesquisa.

À Vany Pagnussatti por toda atenção e paciência.

À Sabrina Machado pela ajuda com o CEP e a Plataforma Brasil.

Aos funcionários da biblioteca pela prontidão em buscar artigos.

Aos residentes e cursistas da Pneumologia da PUCRS que montaram o banco de dados ao longo dos anos.

À Ceres Oliveira, nossa estatística, por todas as aulas e revisão da epidemiologia.

À minha família por não me ver ao longo deste período e compreender.

Ao meu marido, por me olhar e entender que eu não estava olhando de volta.

RESUMO

Introdução: As infecções respiratórias são responsáveis por alta morbi-mortalidade na maioria dos países. O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) segue sendo o principal agente destas infecções, sendo elas invasivas ou não. Doença pneumocócica invasiva (DPI) é aquela em que o pneumococo é encontrado em líquidos nobres, isto é, material previamente estéril. Este trabalho teve por objetivo avaliar as características microbiológicas do pneumococo em pacientes internados em hospital terciário.

Métodos: Estudo transversal, com análise descritiva e analítica, realizado com pacientes internados no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL/PUCRS, Porto Alegre, RS) que apresentaram identificação laboratorial de *Streptococcus pneumoniae* em líquido nobre, de janeiro de 2005 até julho de 2016.

Resultados: Foram avaliadas 99 cepas de pneumococo. Os pacientes dos quais foram obtidas essas amostras eram em sua maioria do sexo masculino (58,6%) e com idade mediana de 55 anos (P25-75 31-71). O agravo mais frequente foi pneumonia e o pneumococo foi mais frequentemente recuperado em hemocultura. Mais de 25% da população estudada tinha algum grau de imunossupressão conhecida (25,3%). Não houve diferença de mortalidade ao se subdividir a população em comorbidades e/ ou necessidade de UTI/VM. A mortalidade global da amostra foi 31,1%. Os sorotipos mais comuns foram o 19A, 3, 12F e 8. A cobertura vacinal teórica na amostra foi de 34,3% para PPV23 isoladamente e de 50,5% para a PCV13 e PPV23 associadas.

Conclusões: Nesta amostra de DPI, os sorotipos mais frequentes foram 19A, 3, 12F e 8, embora não tenha sido possível relacionar com maior mortalidade ou necessidade de UTI/VM.

Palavras-chave: Doença pneumocócica invasiva. Sorotipagem. Hospital terciário.

ABSTRACT

Introduction: Respiratory infections are responsible for high morbidity and mortality in most countries. *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) remains the main agent responsible for these infections, whether they are invasive or not. Invasive pneumococcal disease (IPD) is one in which pneumococcus is found in noble liquids, that is, previously sterile material. This study aimed to evaluate the microbiological characteristics of pneumococcus in patients admitted to a tertiary hospital.

Methods: A cross-sectional study with descriptive and analytical analysis, consisted of patients hospitalized at the São Lucas Hospital of PUCRS (HSL /PUCRS, Porto Alegre, RS) who had laboratory identification of *Streptococcus pneumoniae* in noble liquid from January 2005 to July 2016.

Results: The majority of the population was male (58.6%) and had a mean age of 55 years (P25-75 31-71). The most frequent diagnostic was pneumonia and pneumococcus was more frequently recovered from blood culture. More than 25% of the studied population had some degree of known immunosuppression (25.3%). There was no difference in mortality when subdividing the population into having comorbidities and / or need for ICU/MV. The overall mortality of the sample was 31.1%. The most common serotypes were 19A, 3, 12F e 8. The theoretical vaccine coverage in the sample was 34.4% for the PPV23 and 50.5% for PCV13 and PPV23 associated.

Conclusions: In this IPD sample, the most common serotypes were 19A, 3, 12F and 8, although it was not possible to relate them to a higher mortality ou need to ICU/MV.

Key words: Invasive pneumococcal disease. Serotyping. Tertiary hospital.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE.....	14
2.1.1 SOROTIPOS.....	14
2.2 BACTEREMIA	17
2.3 DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA.....	18
2.3.1 DEFINIÇÃO.....	18
2.3.2 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA	19
2.3.3 MORTALIDADE	20
2.3.4 TRATAMENTO	22
2.3.5 PREVENÇÃO	23
2.3.5.a VACINA POLISSACARÍDEA (PPV).....	25
2.3.5.b VACINA CONJUGADA (PCV)	25
2.3.5.c ESQUEMAS DE VACINAÇÃO	29
2.4 MUDANÇA DE SOROTIPOS.....	33
3. OBJETIVOS.....	35
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	35
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	35
4. PACIENTES E MÉTODOS	36
4.1 DELINEAMENTO	36
4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	36
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	36
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
4.5 PROCEDIMENTOS.....	36
4.5.1 AMOSTRAS	37
4.5.2 IDENTIFICAÇÃO	37
4.5.3 TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS	38
4.5.4 SOROTIPAGEM.....	38
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
6. ASPECTOS ÉTICOS	40
7. RESULTADOS	41
8. DISCUSSÃO.....	50
9. CONCLUSÕES.....	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
ANEXO A – OFÍCIO CEP Nº	66

ANEXO B – ARTIGO ORIGINAL.....	67
ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.....	82

1. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas causam cerca de quatro milhões de óbitos por ano globalmente, sendo a principal causa de morte em países em desenvolvimento.¹

Como agente etiológico mais comum de infecções bacterianas do trato respiratório superior e inferior adquiridas na comunidade, o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), representa também grande parcela das bacteremias.²

A Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) representa esta parcela das infecções causadas pelo pneumococo em que há contaminação de líquidos nobres, isto é, líquidos biológicos considerados estéreis (sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, etc.) pelo agente acima descrito.

Nos EUA, em 2011, a estimativa do *Center Of Diseases Control and Prevention* (CDC) foi de mais de 35.000 casos e mais de 4.200 mortes decorrentes de DPI.³

Conforme dados do DataSUS, em 2015, houve mais de um milhão de internações em todo o Brasil para tratamento não cirúrgico de doenças das vias aéreas.⁴ No Rio Grande do Sul, em 2013, a estimativa gerada pelo DataSUS foi de 10.314 óbitos por doença respiratória.⁵

A DPI representa também alto custo sócio-econômico,⁶ com aumento da morbidade e mortalidade (aguda e tardia),⁷ especialmente em populações mais suscetíveis (crianças, idosos, portadores de comorbidades cardiológicas e pulmonares, imunossupressos em geral).⁸

Os antibióticos, bacteriostáticos e bactericidas, são capazes de eliminar as infecções causadas pelas bactérias, mas não sem seus custos: financeiro, efeitos adversos, possibilidade de seleção de cepas resistentes. Além das diferentes possibilidades de terapia antibiótica existentes e disponíveis, deve-se pensar também no indivíduo que receberá o antibiótico, isto é, na presença ou ausência de

comorbidades, na idade do paciente, no ambiente em que este se insere, focando o tratamento na bactéria mais provável de estar causando a infecção.

Considerando o alto custo sócio-econômico e o aumento da morbi-mortalidade causada pela DPI iniciou-se este estudo para avaliar as características microbiológicas das cepas invasivas de *S. pneumoniae* adquiridas na comunidade em pacientes internados em hospital terciário em Porto Alegre, com intuito de verificar a cobertura teórica conferida pelas vacinas anti-pneumocócicas atualmente disponíveis no Brasil.

A vacina anti-pneumocócica atualmente está disponível em duas versões: conjugada e polissacarídea.⁹

A diferença entre as duas vacinas disponíveis se encontra no tipo de imunização conferida: a vacina polissacarídea baseia sua capacidade de imunização na cápsula de polissacarídeo do pneumococo (resposta imunológica dependente de células B). A vacina conjugada associa parte da cápsula de polissacarídeo do pneumococo com a toxina da difteria, do tétano ou com lipoproteína do *Haemophilus influenza*, causando estimulação de resposta imunológica dependente de células T (memória imunológica a longo prazo).¹⁰

Define-se eficácia esperada como a redução da doença em pacientes vacinados, em comparação com um grupo de pacientes não vacinados, quando ambos são submetidos ao contato com o agente causador da doença. Eficácia real (atualmente referida como efetividade) é a habilidade da vacina de realmente prevenir o desfecho a que se refere em situações de vida real.¹¹

A validade de monitorizar, isto é, verificar o aparecimento de cepas invasivas com diferentes sensibilidades aos antibióticos, é de fornecer informações quanto à eficácia esperada e à eficácia real das vacinas em cada região, sobre a resistência à antimicrobianos em determinada região, facilitando assim a adequação da terapia a ser instituída ao se tratar o paciente afetado. A contínua monitorização é para eventualmente serem propostas mudanças à formulação dessas vacinas,¹² considerando

que a população difere não apenas em faixa etária e perfil socioeconômico, mas também em relação à presença de comorbidades (ex.: tabagismo, etilismo, diabetes, asma, AIDS, neoplasias, etc.), ao estado vacinal e à região geográfica em que estão inseridos.

Face a estas indagações, propôs-se esta investigação para buscar algumas respostas ainda que em um universo reduzido onde foram feitas as coletas de dados. As informações aqui coletadas poderão contribuir para formar um corpo de conhecimentos sobre o pneumococo não apenas relacionados à instituição onde foi feito este trabalho, mas marcar semelhanças e diferenças com o que já se conhece em nível local, regional e nacional.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

O *Streptococcus pneumoniae* é o agente etiológico mais comum de infecções bacterianas do trato respiratório superior e inferior adquiridas na comunidade, representando também grande parcela das bacteremias.² Na América Latina é o maior responsável por pneumonias, com incidência variando de 24 a 78% conforme alguns levantamentos.¹³⁻¹⁵

O pneumococo é um coco gram positivo, revestido por uma cápsula polissacarídea. O método pelo qual se diferenciam as bactérias é pela coloração de Gram,¹⁶ detalhada na seção Materiais e Métodos. Os germes gram positivos (cápsula peptidoglicana)¹⁷ são vistos à microscopia com coloração roxa e as gram negativas (cápsula lipopolissacarídea)¹⁸ com coloração vermelha.

Esta cápsula polissacarídea que envolve a bactéria é responsável por aumentar a virulência (facilita o escape da fagocitose e a adesão às células do hospedeiro), podendo ainda induzir febre (atividade pirogênica).

Para diferenciação do pneumococo de outros gram positivos pode ser realizado como teste primário (ou único) o teste de sensibilidade à optoquina, por sua capacidade de diferenciar o pneumococo de outros estreptococos alfa-hemolíticos,¹⁹ com sensibilidade superior a 95%, sendo considerado um teste simples e barato.

2.1.1 SOROTIPOS

Os pneumococos são agrupados em diferentes sorotipos mediante diferenças químicas e sorológicas das cápsulas.^{20,21} Cada sorotipo é distinguido pela estrutura química da cápsula, pela resposta sorológica, isto é, pela habilidade de reagir com

anticorpos específicos contra o antígeno capsular e por outras mutações específicas relacionadas. Os tipos diferentes de cápsulas são associados com diferentes processos patogênicos, incluindo inflamação, deposição de complemento e ligação à lectina C dos fagócitos do hospedeiro.²²

Não são todos os mais de 90 sorotipos de pneumococo identificados causam doença. Dentre os vários fatores de virulência do pneumococo, incluem-se os polissacarídeos da cápsula, pneumolisina, proteínas pneumocócicas de superfície A e C e adesina pneumocócica de superfície A. Entretanto, cápsula polissacarídea é considerada a principal, por envolver a bactéria e impedir sua fagocitose pelas células de defesa do organismo infectado.^{22,23} As cápsulas polissacarídeas específicas de cada sorotipo protegem a bactéria contra a retirada da via aérea do hospedeiro por vários mecanismos imuno-mediados, incluindo a deposição e funcionamento das opsoninas,²⁴ *clearance* pelo muco e escape das redes extracelulares de neutrófilos ativados.^{25,26}

Alguns sorotipos são mais relacionados à resistência bacteriana, outros mais relacionados a óbitos e doença invasiva.²⁷ O poder de invasão do pneumococo parece ser determinado mais pelo sorotipo capsular do que pelo genótipo²⁸ e elementos genéticos poderiam contribuir para a heterogeneidade do potencial invasor entre pneumococos do mesmo sorotipo.²⁹

Um único sorotipo tipicamente apresenta diversos clones,³⁰⁻³⁵ resultado provável de transferência horizontal ocasional de genes capsulares para novas linhagens.^{32,33,35} Os diferentes clones de um mesmo sorotipo são verificados através de *Multi Locus Sequence Typing* (MLST), sequenciamento de nucleotídeos para verificação de clones de bactérias e outros organismos.^{35,36} Clones geneticamente divergentes tenderiam a ter o mesmo potencial invasor se expressassem o mesmo sorotipo capsular, o que explicaria o maior foco dos estudos nos sorotipos em detrimento dos clones.²⁸

Ao longo do tempo, a prevalência dos sorotipos de pneumococos no mesmo indivíduo variam, por características microbiológicas inatas e por pressão devido ao uso de antibióticos,³⁷ e tanto a prevalência da colonização quanto a virulência parecem estar

diretamente relacionadas ao grau de encapsulação.²² Comumente alguns sorotipos colonizam a nasofaringe, tendo assim uma possibilidade maior de invasão.^{22,38,39} Todavia, alguns sorotipos são mais propensos a causar doença invasiva a cada episódio de colonização.²²

Mais de 70% das DPI são causadas por um número limitado de sorotipos, conforme observado em estudos de vigilância mundiais.⁴⁰ Sorotipos que são mais encapsulados, isto é, com cápsula polissacarídea com menos carbonos por unidade de repetição (utilizando assim menos energia) seriam mais propensos a escapar da reação mediada por neutrófilos e teriam maior propensão a serem carregados pelo hospedeiro, fatores que influenciariam a prevalência do sorotipo, em adição à pressão exercida pela vacinação anti-pneumocócica e à resistência antimicrobiana.⁴¹ Esses sorotipos mais encapsulados tendem a ser os relacionados a maior mortalidade,⁴¹⁻⁴³ induzindo uma maior resposta inflamatória no hospedeiro.⁴⁴

Os sorotipos 3, 6A, 6B, 8, 19F, 23F possuem baixo potencial invasor, porém alta taxa de mortalidade, tendo sido mais comumente isolados de adultos com comorbidades (DM, DPOC, tratamento imunossupressor recente, presença de ao menos 1 condição imunossupressora, > 1 comorbidade associada).⁴³

Complexo fenômeno de maior resposta inflamatória causada pelo pneumococo no hospedeiro, relacionada ao maior encapsulamento da bactéria, ainda é pouco compreendido e provavelmente envolve muitos outros fatores.⁴⁵

Existem também cepas de *Streptococcus pneumoniae* não-capsuladas, comumente multirresistentes a antimicrobianos.⁴⁶ Este tipo não-capsulado consegue produzir mais biofilme em relação ao tipo capsulado^{47,48}, conseguindo ser virulento através de suas proteínas de superfície.⁴⁹

2.2 BACTEREMIA

Bacteremia tem por definição o crescimento de bactérias na cultura de sangue, não sendo obrigatória para o diagnóstico de sepse.⁵⁰

Contaminação, isto é, o crescimento de bactérias na hemocultura que não estavam presentes no sangue no momento da coleta representa até um terço das hemoculturas positivas, ocorrendo provavelmente por inoculação no momento da colocação do sangue no frasco.^{51,52} A taxa de contaminação tem relação inversa com a quantidade de sangue coletado para a hemocultura, isto é, quanto mais sangue coletado por amostra, menor a chance de contaminação.⁵³

Bacteremia persistente ocorre quando, apesar do uso de antimicrobianos, a hemocultura permanece positiva, podendo ser por uma destas três causas: germe resistente ao antimicrobiano, presença de outro germe associado, impossibilidade do antimicrobiano de atingir o local da infecção.⁵⁴ Em se tratando de DPI, o aumento de resistência antimicrobiana apresentada pelo pneumococo (juntamente com a diversidade de sorotipos) é um dos elementos essenciais que deve ser levado em consideração ao se pensar em controle e prevenção de infecções pneumocócicas.^{55,56}

Em revisão sistemática e metanálise publicada em 2013, Said et al. estimaram a proporção de pneumonias pneumocócicas bacteriêmicas em 25%, em uma proporção de não bacteriêmica e bacteriêmica em 3:1. A maioria dos estudos nesta análise incluíam apenas pacientes hospitalizados, com apenas cinco estudos contemplando pacientes ambulatoriais, sendo a bacteremia mais comum em pacientes com doença severa.⁵⁷

Ciapponi et al., em 2014, publicaram revisão sistemática e metanálise da epidemiologia da meningite e da bacteremia pneumocócicas em crianças na América Latina e no Caribe, evidenciando que ambas foram mais comuns em crianças abaixo de 1 ano de idade do que pneumonia, quadro que se modifica em crianças a partir de 1 ano de idade (pneumonia se torna mais comum).⁵⁸

Também em 2014, Morrill et al. publicaram estudo retrospectivo de pacientes com idade mínima de 50 anos atendidos em hospital por doença pneumocócica (pneumonia, meningite e/ou bacteremia), no período de 10 anos, houve 14.511 episódios isolados de doença pneumocócica, sendo que bacteremia foi responsável por 25,7% (n = 3.735).⁵⁹

Chan et al. verificaram que pacientes em atendimento em emergência que positivam a hemocultura têm risco significativamente aumentado em relação aos com hemocultura negativa, em relação à necessidade de internação de urgência e retorno à emergência nas 2 semanas subsequentes, risco que reduz se forem utilizados antimicrobianos corretamente.⁶⁰

2.3 DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA

2.3.1 DEFINIÇÃO

A doença pneumocócica pode ser dividida em invasiva e não-invasiva⁶¹. DPI representa a parcela das infecções causadas pelo pneumococo em que há contaminação de líquidos nobres por este agente, isto é, líquidos biológicos considerados estéreis como sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial ou líquido pleural.

O impacto da doença pneumocócica não invasiva em adultos é em sua maioria determinada pela pneumonia adquirida na comunidade (PAC). A PAC é uma doença que apresenta grande prevalência, grande variabilidade em sua severidade e em sua apresentação clínica.⁶² Em DPI, a pneumonia também representa a maioria dos casos.⁶³

2.3.2 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA

Em publicação norte-americana, Lexau et al. encontraram aumento na frequência de DPI em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos de idade, entre 1998 e 2003, em pacientes com comorbidades como diabetes (15,3% para 21,8%), DPOC (21,7% para 25%), comorbidades múltiplas (19,5% para 23%).⁶⁴

Em 2008, a incidência de DPI em países desenvolvidos foi estimada em 8-34 casos por 100.000 habitantes (variação geográfica).⁶⁵ Em uma descrição de quase 16.000 DPI em adultos norte-americanos, 53% foram pneumonia, 4% meningite e 40% bacteremia sem foco identificado.

Estudo em Taiwan revisando a taxa de DPI entre 2000 e 2012 em nível hospitalar revelou redução na incidência (9,8/10.000 habitantes em 2000 para 2,1/10.000 habitantes em 2012 ($p < 0,001$)).⁶⁶

Em 2014, Drijkoningen & Rhode⁶³ sumarizaram o conhecimento até aquele momento sobre a epidemiologia e os desfechos das principais formas de doença pneumocócica, com foco especial na população idosa. Os autores verificaram que o percentual de DPI esteve fortemente associado à idade: 38% em crianças abaixo dos 2 anos de idade e 54% em adultos acima dos 50 anos de idade, em população norteamericana, no ano de 2011.

Em grande estudo europeu, Welte et al. verificaram que o germe mais comumente isolado em PAC foi o pneumococo (35%, variando de 12 a 68% em diversos países europeus).⁶

Stamboulian et al. em 2014 apresentaram dados do Brasil, da Argentina e do México em relação à DPI, evidenciando que quase 60% da amostra era masculina, com idade média aproximada de 51 anos, sendo a pneumonia bacterêmica a manifestação mais comum de DPI (58,33%). Os sorotipos 3 (8,4%), 12F (7%), 19A (6,4%) e 14 (4,8%) foram os mais prevalentes.⁶⁷

Em 2015, conforme dados do DataSUS, houve 1.507.307 internações em todo o Brasil para tratamento clínico de doenças de vias aéreas, sendo que destas a região sul do país foi responsável por 213.452. O Rio Grande do Sul foi responsável por 89.646 dessas internações.⁴

2.3.3 MORTALIDADE

O risco de mortalidade por DPI é dependente de fatores do hospedeiro, como presença ou não de comorbidades, número de comorbidades e idade, além de fatores bacterianos como sorotipagem, tipo bacteriano clonal e resistência bacteriana.^{42,68-71}

Nos EUA entre 1996 e 2001, a mortalidade intrahospitalar por pneumonia e influenza reduziu de 3,2 para 2,8 por 100.000 pacientes.⁷²

Entre 1998 e 2001 foi desenvolvido estudo multicêntrico incluindo o Brasil para verificar a mortalidade após 14 dias da primeira hemocultura positiva para pneumococo em pacientes com idade mínima de 15 anos de idade internados por bacteremia pneumocócica, evidenciando mortalidade de aproximadamente 17%,⁶⁸ compatível com parcela significativa da literatura.^{73,74}

Em 2010, o *Global Burden of Disease Study* publicou que, em adultos, infecções do trato respiratório inferior (incluindo PAC) representam a quarta causa de mortalidade mais comum no mundo, sem decréscimo mesmo após o início de penicilina para tratamento. Representa ainda a segunda razão mais comum de perda de anos de vida.⁷⁵

Em coorte com base populacional sueca publicada em 2013 por Naucler et al., com intuito de investigar a contribuição dos fatores do hospedeiro, fatores bacterianos e a escolha de terapia antimicrobiana na mortalidade em 30 dias de pacientes adultos com pneumonia pneumocócica bacterêmica, foi evidenciada mortalidade de 9,3%, com a idade sendo o maior preditor de mortalidade (26,1% em pacientes a partir de 85 anos

de idade), independentemente da presença de comorbidades ou do sorotipo específico.⁷⁶

Burgos et al. detectaram mortalidade de 13,1% dos pacientes admitidos por pneumonia pneumocócica invasiva baseado em dados de longitudinal multicêntrico na Espanha. Destes, 54,5% foram a óbito nos primeiros 5 dias pós-admissão hospitalar, e 36,1% nas primeiras 48h de internação.⁸

Em adultos europeus, os óbitos associados à pneumonia são previstos para chegar ao máximo em 2023, quando se estima que 1/3 da população terá mais de 65 anos. Isto pode ser explicado, em parte, pelos efeitos cardiotóxicos envolvidos na DPI: condições cardíacas pré-existentes, aumento de citocinas inflamatórias que desestabilizam as placas ateroscleróticas, ativação plaquetária e trombose, efeitos colaterais ao uso de ATB, aumento do trabalho miocárdico quando a oxigenação está comprometida.⁷⁷

Em países em desenvolvimento, infecções respiratórias agudas representam uma das principais causas de morte, levando quatro milhões de pessoas a óbito por ano globalmente.¹ No Brasil, em 2015, houve 1.217.245 óbitos devido a causas respiratórias. O Rio Grande do Sul foi responsável por 10.121 desses óbitos, e Porto Alegre por 1.466.⁷⁸

As hospitalizações por PAC não seguem o mesmo padrão globalmente. Nos EUA, por exemplo, o número de hospitalizações reduziu (redução de 9,8 para 4,1% entre 1993 e 2005), porém mantém-se constante na Europa (15,2 e 17,1%, avaliando entre 1996-2001 e 2005-2009 respectivamente).⁶³

Em países subdesenvolvidos, tendeu a aumentar. A mortalidade hospitalar é maior na América Latina com 13,3% de óbitos, sendo seguida pela Europa com 9,1% e pela América do Norte com 7,3%.⁷⁹

2.3.4 TRATAMENTO

O tratamento de infecções bacterianas passa obrigatoriamente pelo uso de antimicrobianos. Define-se antibiótico como substância antibacteriana produzida por diversas espécies de bactérias, fungos e actinomicetos, que suprimem o crescimento de outros microorganismos. Esta nomenclatura muito comumente vem sendo utilizada para abranger também agentes antimicrobianos sintéticos, como sulfonamidas e quinolonas.⁸⁰

Os antimicrobianos podem ser classificados com base em seu mecanismo de ação proposto e sua estrutura química: agentes que inibem a síntese da parede celular bacteriana (ex: penicilinas, carbapenêmicos e cefalosporinas), agentes que atuam na membrana celular das bactérias, aumentando sua permeabilidade para extravasamento de compostos intracelulares (ex: polimixina, anti-fúngicos), agentes antibacteriostáticos, que inibem de forma reversível os ribossomos bacterianos (ex: tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, linezolida aminoglicosídeos), agentes que alteram o RNA bacteriano (ex: rifampicina, quinolonas), agentes antimetabólitos, que inibem o metabolismo do folato (ex: trimetropina e sulfonamidas).

A escolha empírica para tratamento antimicrobiano de pacientes com PAC deve ser baseada nos patógenos mais prováveis, dependente esta decisão ainda da susceptibilidade antimicrobiana aos medicamentos disponíveis, isto é, da resistência conhecida das bactérias do local onde se insere o paciente.⁸¹ O aumento de resistência das bactérias aos antimicrobianos deve-se primariamente ao uso indiscriminado de antibióticos.^{82,83}

Conforme diretriz publicada em 2009 pela SBPT (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia), pacientes que necessitam de internação hospitalar para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade considerada grave, especialmente na presença de bacteremia, insuficiência respiratória ou choque, devem receber terapia antimicrobiana combinada, isto é, devem receber tratamento com beta-lactâmico associado a macrolídeo.⁸⁴ Esta evidência é considerada de categoria B, baseada em

metanálises, estudos de intervenção com número pequeno de pacientes e/ou análises de *post hoc*.

Em revisão de ensaios clínicos randomizados publicada pela Cochrane não houve diferença entre a mortalidade (RR 1,14, IC 95% 0,84 – 1,55) ou falência terapêutica em pacientes adultos internados com PAC pneumocócica, com ou sem cobertura suplementar para germes atípicos.⁸⁵

A Sociedade Argentina de Infectologia publicou em 2015 recomendação de tratamento de PAC em pacientes com necessidade de internação hospitalar sem necessidade de UTI orientando utilização de quinolona respiratória apenas para pacientes com alergia a outras classes de antibióticos, falência terapêutica ou para casos raros de pneumococos resistentes a penicilina.⁸⁶

Em publicação recente do grupo de estudo CAP-START revendo a estratégia de tratamento para pacientes com PAC com necessidade de internação hospitalar, sem necessidade de UTI, demonstrou não-inferioridade nos três grupos de tratamento: betalactâmico isolado *versus* beta-lactâmico associado a macrolídeo *versus* quinolona respiratória.⁸⁷

Apesar das altas taxas de resistência à beta-lactâmicos, atualmente não costumam haver falências aos tratamentos de PAC quando os agentes escolhidos são os apropriados e em suas dosagens corretas.⁸³

2.3.5 PREVENÇÃO

A doença pneumocócica segue sendo a maior causa de morte prevenível por vacina no mundo em crianças abaixo de 5 anos de idade, mesmo com a mudança significativa da epidemiologia dessa doença após a implementação de programas de vacinação rotineira na Europa Ocidental⁸⁸ e na Austrália⁸⁹. Na Ásia é difícil determinar a

real incidência e mortalidade da doença pneumocócica em adultos devido à grande diferença entre os trabalhos publicados.⁹⁰

Foram criadas vacinas com intuito de reduzir o alto custo sócio-econômico⁹¹ e a alta morbimortalidade⁸ da DPI. A vacina anti-pneumocócica está disponível atualmente em duas versões: conjugada, abreviada como PCV (PCV10 e PCV13)⁹² e polissacarídea, abreviada como PPV (PPV23),⁹ sendo que a grande diferença entre os dois tipos de vacinas se encontra no tipo de imunização conferida.

A vacina conjugada associa a cápsula de polissacarídeo do pneumococo à toxina da difteria, à toxina do tétano, à proteína D do *Haemophilus influenza* ou ainda à proteína CRM 197 (mutação não-tóxica da toxina diftérica), sendo capaz de ativar a imunidade humoral dependente de células T.⁹³ A vacina polissacarídea é fabricada a partir de polissacarídeos da cápsula bacteriana purificada, gerando apenas resposta imunológica dependente de células B (T-independente).¹⁰

Em adultos, o tempo de duração do anticorpo produzido após vacinação é desconhecido, sendo então utilizado o OPA (*opsonophagocytosis assay*) nos principais trabalhos, para medir a concentração do anticorpo funcional (opção para verificar a potencial eficácia contra DPI e pneumonia).⁹⁴ Além disso, ainda não se sabe o nível de anticorpos necessários para promover a proteção, mas a literatura concorda que a resposta imunológica é geralmente mais baixa e menos robusta em indivíduos com comorbidades,⁹⁵ sendo levantada a hipótese de que em pacientes etilistas, HIV e diabéticos a resposta à PPV23 seria, eventualmente, inexistente.

Em termos de falhas vacinais, existem duas: primária e secundária. A falha vacinal primária decore da não-imunização do paciente após a primeira dose da vacina (mais comum quando se vacina antes da faixa etária preconizada). A falha vacinal secundária é a mais comum, decorrente da diminuição da imunidade ao longo dos anos (por motivos de vacina ou por senescência do sistema imunológico do paciente).⁹⁶

2.3.5.a VACINA POLISSACARÍDEA (PPV)

Em 1983 foi desenvolvida PPV23, tentando conferir proteção para a maioria dos sorotipos capsulados de pneumococos causadores de doença.¹⁰ Porém, não produziu a proteção esperada, chegando apenas a 65% de eficácia na população imunocompetente vacinada.⁹⁷

A PPV23 é preparada a partir de polissacarídeos capsulares bacterianos purificados, sem conter nenhum componente viável,⁹⁸ não sendo capaz de formar células-B específicas para os sorotipos ou células-B de memória.¹⁰

Apesar da PPV23 ter sido associada com redução de DPI, sua efetividade em relação à doença pneumocócica não invasiva ou PAC de qualquer forma não foi conclusiva, pois diferentes metanálises acharam benefícios com intervalo de 0 a 73%.^{9, 99,100}

Alguns autores defendem que a suposta inferioridade e tolerabilidade da PPV23 é superestimada, por problemas de metodologia empregada, população estudada (não representativas da população a que se destina vacina), erros de cálculo de amostra, não sendo capazes de descartar resultados falso-negativos.^{101,102}

2.3.5.b VACINA CONJUGADA (PCV)

Existem atualmente 2 vacinas anti-pneumocócicas conjugadas disponíveis no Brasil: conjugada-10 (PCV10) e conjugada-13 (PCV13). A vacina conjugada-7 (PCV7), que contém os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F foi liberada no mercado brasileiro desde 2002,¹⁰³ sendo substituída posteriormente pela PCV10 e pela PCV13, como se tratará a seguir. A vacinação com aquela vacina reduziu não só as taxas de colonização dos sorotipos vacinais tanto nas crianças vacinadas como em seus familiares,¹⁰⁴ mas também a frequência de resistência a antibióticos dos sorotipos por diminuir o

carreamento de sorotipos resistentes a antibióticos e por redução no uso de antibióticos em geral.¹⁰⁵

Nos EUA, 10 anos após a introdução da PCV7 no calendário vacinal infantil, houve redução significativa de hospitalizações por PAC em todos os grupos etários, sendo 34% de redução na população pediátrica,² provavelmente decorrente do efeito de rebanho.

No Brasil foi incluída no calendário vacinal do Ministério da Saúde em 2011 a conjugada PCV10 que, além dos sorotipos contidos na PCV7, acrescentou os sorotipos 1, 5 e 7F. Na PCV10, oito polissacarídeos são conjugados em uma lipoproteína não-lipídica de superfície (proteína D) de *Haemophilus influenza* não-tipável e os outros dois a uma toxina de tétano e de difteria.^{93,106}

Scotta et al.¹⁰⁷ publicaram em 2014 estudo idealizado para verificar o impacto da PCV10 no número de hospitalizações em crianças no Brasil, com dados retirados no período pré e pós-vacinação através do DataSUS. As taxas de hospitalização por pneumonia na faixa pediátrica antes de 2010 eram flutuantes, reduzindo significativamente 2 anos após a introdução da vacina no calendário vacinal pediátrico brasileiro, sem evidência de alteração no número de internações por patologias não respiratórias.

Estudo chileno publicado em 2016, realizado para averiguar a efetividade da vacina PCV10 em crianças em reduzir o número de hospitalizações e morte causadas por pneumonia, encontrou resultado positivo após 3 anos da introdução da vacina no calendário vacinal infantil.¹⁰⁸

Em 2011 foi licenciada em muitos países a PCV13, substituindo em muitos locais a vacina PCV7 nos calendários vacinais.⁴³ A PCV13 inclui todos os sorotipos da PCV10, acrescidos dos sorotipos 3, 6A e 19A. Nesta vacina, todos os sorotipos são conjugados à CRM197, uma mutação não-tóxica da toxina da difteria.⁹³

Nos EUA, a vacina PCV13 foi liberada para adultos com idade mínima de 50 anos para prevenção de pneumonia e DPI em dezembro de 2011, sendo liberada na Europa em novembro de 2012. Em julho de 2013 a indicação foi expandida para adultos com idade mínima de 18 anos e para a população idosa.¹⁰⁹

Apenas 2 anos após a troca da PCV7 pela PCV13 nos EUA a incidência de doença pneumocócica (invasiva ou não) reduziu, verificada pela diminuição no número de internações hospitalares, especialmente em crianças menores de 5 anos de idade. Houve queda também na incidência de empiema comparativo com a fase da vacinação com a PCV7, quando houve aumento do número daqueles casos na faixa pediátrica, atribuído à substituição de sorotipos, isto é, pelo aumento de doença causada por substituição de sorotipos contidos na vacina por sorotipos não contidos na vacina.¹¹⁰

Em 2014, Esposito & Principi publicaram que até aquele momento não havia publicação definitiva sobre a PCV13, mas que era razoável acreditar que o aumento do uso da vacina e que o fato de conter alguns dos sorotipos emergentes poderia levar a resultados melhores.⁹³

Em 2015 foi publicado o CAPITA, estudo holandês para verificar a eficácia da vacina anti-pneumocócica PCV13 em adultos com idade mínima de 65 anos e seguimento médio de 4 anos. A Holanda não tinha obrigatoriedade de vacinação antipneumocócica para adultos, tornando sua população ideal para avaliação da PCV13. Foi estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, com objetivo primário de verificar a habilidade da vacina de prevenir primeiros episódios de PAC pneumocócica por sorotipos vacinais. Objetivos secundários: PAC pneumocócica não bacteriêmica, PAC pneumocócica não invasiva e DPI. Todos os objetivos foram atingidos, com eficácia da vacina para DPI de 75% (IC 41,4 – 65,3).⁹²

A PCV (com conjugação da cápsula polissacarídea e da proteína carregadora) é mais imunogênica do que a PPV23, tendo sido demonstrada sua capacidade de proteção contra doença pneumocócica em crianças com HIV e DPI recorrente em adolescentes e adultos com HIV.¹¹¹

Espera-se que a PCV confira proteção direta e indireta contra DPI e pneumonia em pacientes com HIV. Foi documentada que a qualidade e quantidade dos anticorpos, produzidos por crianças com HIV (em uso de TARV que receberam a vacina) são iguais a dos anticorpos produzidos por crianças sem HIV que receberam a mesma vacina, especialmente se no momento da vacina as crianças com HIV estavam imunologicamente competentes. O efeito da provável troca de sorotipos vacinais por não vacinais causando doença, sem redução no número de casos de doença causados por sorotipos vacinais, requer avaliação em locais com alta prevalência de HIV após a introdução da PCV, sendo necessária a vacinação com PPV23 para maior cobertura de sorotipos.¹¹²

Com a ampla introdução de PCV13 pode-se esperar mais reduções em doença causadas por sorotipos não presentes na PCV7 mas presentes na PCV13. A estimativa é que ocorra redução de doença por sorotipos vacinais mesmo em não vacinados.⁹⁴

Com a vacinação pediátrica surge o efeito de rebanho,^{63,113,114} isto é, a proteção indireta da população não vacinada pelo contato com as crianças vacinadas, modificando a distribuição dos sorotipos, inclusive em pacientes imunossuprimidos por HIV.¹¹² Em países de baixa e média renda, onde a transmissão tende a ser mais alta, a saúde é mais precária e a cobertura vacinal é mais baixa (menos crianças vacinadas), o efeito pode ser menor.¹¹⁵

Com o uso das vacinas conjugadas, surgiram novas indagações,⁹³ como a substituição de sorotipos vacinais pelos não vacinais,¹¹⁶ e a maior gravidade da doença pneumocócica, com aumento do número de empiemas e pneumonias necrotizantes (relacionadas principalmente à emergência dos sorotipos 1, 3 e 19A).¹¹⁷⁻¹¹⁹

Como dito anteriormente, houve aumento do número de derrames pleurais parapneumônicos, aumento este que não pode ser explicado apenas pela substituição de sorotipos vacinais por não-vacinais após a introdução da PCV7 ao esquema vacinal. Outro dado que poderia explicar seria que as taxas de outros *Streptococci* que não o *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* terem aumentado respectivamente

2.8 e 3.76 vezes após a vacina,¹¹⁷ levando a crer que a vacina diminuiria a vantagem competitiva do pneumococo na colonização, facilitando a colonização pelo *Staphylococcus aureus*.¹²⁰

2.3.5.c ESQUEMAS DE VACINAÇÃO

Abaixo esquemas de vacinação diversos conforme localidade e idade.

Calendário de vacinação conforme a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) em 2016:¹²¹

	RECOMENDAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA												
	IDADE												
	Ao nascer	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	7 meses	12 meses	15 meses	18 meses	4 anos	11 anos	14 anos
BCG ID ¹	●												
Hepatite B ²	●	●		●		●							
DTP/DTPa ³		●		●		●			●		●		
dT/dTpa ⁴													●
Hib ⁵		●		●		●			●				
VIP/VOP ⁶		●		●		●			●		●		
Pneumocócica conjugada ⁷		●		●		●		●					
Meningocócica C e A,C,W,Y conjugadas ⁸			●		●			●			●	●	
Meningocócica B recombinante ⁹			●		●		●	●					
Rotavírus ¹⁰		●		●		●							
Influenza ¹¹						●	●						
SCR/Varicela/SCRV ¹²								●	●				
Hepatite A ¹³								●		●			
Febre amarela ¹⁴	A partir dos 9 meses de idade												
HPV ¹⁵	Meninos e Meninas a partir dos 9 anos de idade												

Conforme o calendário preconizado pela SBP (Sociedade Brasileira de Pediatria) em 2016, a vacina pneumocócica conjugada (7 ou PCV10) é recomendada para todas as crianças com até 5 anos de idade, no esquema 2/4/6 meses + 1 dose de reforço aos entre os 12-15 meses de vida. Dose adicional até os 5 anos de idade pode ser realizada com a vacina PCV13 em crianças saudáveis que já receberam as 4 doses indicadas anteriormente.

Para crianças com risco aumentado para DPI, a SBP preconiza dose adicional da vacina PCV13 entre os 2-18 anos de idade, devendo ainda receber vacina polissacarídea 23-valente, independentemente de ter recebido dose da PCV13, devendo ter intervalo mínimo de 2 meses entre as vacinas e necessitando de dose de reforço após 5 anos da dose inicial.

Calendário de vacinação conforme Ministério da Saúde em 2016:¹²²

CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO															
Grupo Alvo	Idade	BCG	Hepatite B	Penta/DTP	VIP/VOP	Pneumocócica 10V (conjugada)	Rotavírus Humano	Meningocócica C (conjugada)	Febre Amarela	Hepatite A	Tríplice Viral	Tetra Viral*	HPV	Dupla Adulto	dTpa**
Crianças	Ao nascer	Dose única	Dose ao nascer												
	2 meses			1ª dose	1ª dose (com VIP)	1ª dose	1ª dose								
	3 meses							1ª dose							
	4 meses			2ª dose	2ª dose (com VIP)	2ª dose	2ª dose								
	5 meses							2ª dose							
	6 meses			3ª dose	3ª dose (com VIP)										
	9 meses								Uma dose						
	12 meses					Reforço		Reforço			1ª dose				
	15 meses			1ª reforço (com DTP)	1ª reforço (com VOP)					Uma dose		Uma dose			
	4 anos			2ª reforço (com DTP)	2ª reforço (com VOP)				Reforço						
9 anos															
Adolescente	10 a 19 anos		3 doses (a depender da situação vacinal)						Uma dose e um reforço, a depender da situação vacinal		2 doses		2 doses (9 a 13 anos)	Reforço a cada (10 anos)	
Adulto	20 a 59 anos		3 doses (a depender da situação vacinal)						Uma dose e um reforço, a depender da situação vacinal		1 dose (até 49 anos)			Reforço a cada (10 anos)	
Idoso	60 anos ou mais		3 doses (a depender da situação vacinal)						Uma dose e um reforço, a depender da situação vacinal					Reforço a cada (10 anos)	
Gestante			3 doses (a depender da situação vacinal)											3 doses (a depender da situação vacinal)	Uma dose a cada gestação entre a 27ª e a 36ª semana

* A vacina tetra viral corresponde à segunda dose da tríplice viral e à dose da vacina varicela.
 ** A vacina dTpa também será oferecida para profissionais de saúde que atuam em maternidade e em unidade de internação neonatal (UI/UCI convencional e UCI canguru) atendendo recém-nascidos e crianças menores de 1 ano de idade.
 Para informações adicionais recomenda-se consultar a Instrução Normativa do Calendário Nacional de Vacinação disponível no seguinte endereço: www.saude.gov.br

O Ministério da Saúde (MS) reduziu o esquema com a vacina PCV10 para 2/4 meses + reforço preferencialmente até os 12 meses, podendo receber até os 4 anos de idade (estudos comprovando mesma eficácia com 2 doses + reforço ou 3 doses + reforço).¹²³⁻¹²⁵ Para crianças não vacinadas até entre 12 meses e 4 anos de idade não vacinadas, é preconizada vacinação em dose única.¹²⁶

O CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), órgão federal americano, preconiza 2 tabelas de calendário vacinal para crianças, separadas por idade: até 15 meses e de 15 meses aos 18 anos.¹²⁷

Birth to 15 Months

Vaccine	Birth	1 mo	2 mos	4 mos	6 mos	9 mos	12 mos	15 mos
Hepatitis B ¹ (HepB)	1 st dose	→ 2 nd dose →					→ 3 rd dose →	
Rotavirus ² (RV) RV1 (2-dose series); RV5 (3-dose series)			1 st dose	2 nd dose	See footnote 2			
Diphtheria, tetanus, & acellular pertussis ³ (DTaP; <7 yrs)			1 st dose	2 nd dose	3 rd dose			→ 4 th dose →
<i>Haemophilus influenzae</i> type b ⁴ (Hib)			1 st dose	2 nd dose	See footnote 4			→ 3 rd or 4 th dose, See footnote 4 →
Pneumococcal conjugate⁵ (PCV13)			1 st dose	2 nd dose	3 rd dose			→ 4 th dose →
Inactivated poliovirus ⁶ (IPV; <18 yrs)			1 st dose	2 nd dose				→ 3 rd dose →
Influenza ⁷ (IV; LAIV)							Annual vaccination (IV only) 1 or 2 doses	
Measles, mumps, rubella ⁸ (MMR)								See footnote 8
Varicella ⁹ (VAR)								→ 1 st dose →
Hepatitis A ¹⁰ (HepA)								→ 2 dose series, See footnote 10 →
Meningococcal ¹¹ (Hib; MenCY ≥ 6 weeks; MenACWY-D ≥ 9 mos; MenACWY-CRM ≥ 2 mos)								See footnote 11
Tetanus, diphtheria, & acellular pertussis ¹² (Tdap; ≥ 7 yrs)								
Human papillomavirus ¹³ (2vHPV; females only; 4vHPV, 9vHPV; males and females)								
Meningococcal B ¹¹								
Pneumococcal polysaccharide⁵ (PPSV23)								

18 Months to 18 Years

Vaccines	18 mos	19-23 mos	2-3 yrs	4-6 yrs	7-10 yrs	11-12 yrs	13-15 yrs	16-18 yrs
Hepatitis B ¹ (HepB)	→ 3 rd dose →							
Rotavirus ² (RV) RV1 (2-dose series); RV5 (3-dose series)								
Diphtheria, tetanus, & acellular pertussis ³ (DTaP; <7 yrs)	→ 4 th dose →			5 th dose				
Pneumococcal conjugate⁵ (PCV13)								
Inactivated poliovirus ⁶ (IPV; <18 yrs)	→ 3 rd dose →			4 th dose				
Influenza ⁷ (IV; LAIV)	Annual vaccination (IV only) 1 or 2 doses		Annual vaccination (LAIV or IV) 1 or 2 doses		Annual vaccination (LAIV or IV) 1 dose only			
Measles, mumps, rubella ⁸ (MMR)				2 nd dose				
Varicella ⁹ (VAR)				2 nd dose				
Hepatitis A ¹⁰ (HepA)	→ 2 dose series, See footnote 10 →							
Meningococcal ¹¹ (Hib; MenCY ≥ 6 weeks; MenACWY-D ≥ 9 mos; MenACWY-CRM ≥ 2 mos)	See footnote 11					1 st dose		Booster
Tetanus, diphtheria, & acellular pertussis ¹² (Tdap; ≥ 7 yrs)						(Tdap)		
Human papillomavirus ¹³ (2vHPV; females only; 4vHPV, 9vHPV; males and females)						(3 dose series)		
Meningococcal B ¹¹								See footnote 11
Pneumococcal polysaccharide⁵ (PPSV23)								See footnote 5

Conforme calendário nacional americano, a criança deve receber 4 doses da vacina PCV13 (2/4/6 meses seguida de reforço dos 12-15 meses). Para crianças entre 14 e 59 meses que receberam vacinação correta conforme calendário prévio com vacina PCV7, dose extra da vacina PCV13 deve ser administrada. Crianças saudáveis entre 24-59 meses que não estão em dia com seu calendário vacinal deverão receber dose única da vacina PCV13.

Para crianças entre 2 e 5 anos com maior risco para DPI (doenças cardíaca e/ou pulmonar crônica, DM, fístula liquórica, implante coclear, hemoglobinopatias, asplenia anatômica e/ou funcional, HIV, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, imunossupressão por drogas/radiação/condição congênita, neoplasia, transplantados de órgãos sólidos) é preconizada 1 dose de PCV13 se calendário vacinal incompleto (independentemente se com PCV-7 e/ou PCV13), 2 doses de PCV13 separadas por no mínimo 8 semanas se nunca vacinados ou vacinação anterior menor que 3 doses (PCV7 ou PCV13), 1 dose de PCV13 se 4 doses anteriores da PCV-7. Intervalo mínimo entre as vacinas conjugadas é de 8 semanas, sendo que a idade mínima para a primeira dose da PCV13 é de 6 semanas.

Para crianças entre 6-18 anos com fístula liquórica, implante coclear, hemoglobinopatias, asplenia anatômica e/ou funcional, HIV, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, imunossupressão por drogas/radiação/condição congênita, neoplasia, transplantados de órgãos sólidos ou portadores de mieloma múltiplo devem receber 1 dose de PCV13 seguida por intervalo mínimo de 8 semanas de 1 dose de PPSV23 se nenhuma vacina tiver sido recebida anteriormente, 1 dose de PPSV23 após período mínimo de 8 semanas se dose de PCV13 tiver sido já realizada, 1 dose de PCV13 com intervalo mínimo de 8 semanas se dose de PPV23 tiver sido já realizada.

Para crianças entre 6-18 anos com doenças cardíaca e/ou pulmonar crônica, DM, etilismo e/ou doença hepática crônica que não tenham recebido PPSV23, administrar dose. Se previamente recebeu PCV13, dose de PPSV23 deverá ser realizada com intervalo mínimo de 8 semanas.

Crianças com hemoglobinopatias, asplenia anatômica e/ou funcional, HIV, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, imunossupressão por drogas/radiação/condição congênita, neoplasia, transplantados de órgãos sólidos ou portadores de mieloma múltiplo devem receber revacinação única com PPSV-23 após 5 anos da primeira dose.

Todas as doses recomendadas de PCV13 devem ser preferencialmente administradas antes da(s) dose(s) da PPSV-23. A idade mínima para a realização de vacinação com PCV13 é de 6 semanas e da PPSV-23 é de 2 anos, sempre mantendo intervalo mínimo de 8 semanas entre as doses das vacinas conjugada e polissacarídea.

Em levantamento publicado em 2013, Fedson & Guppy¹⁰¹ afirmaram que a custoefetividade da PPV em adultos idosos modificou onde foi implantada a PCV pediátrica, necessitando ser reavaliada periodicamente. A explicação para esta redução seria por declínio de doenças causadas pelos sorotipos vacinais. Loo et al. discutem a falta de estudos comparando PCV10 e PCV13.¹²⁸ Análises recentes mostraram que as recomendações para uso da PCV13 em adultos (baseadas na idade e nos riscos) podem ser custo-efetivas.^{129,130}

Em termos de revacinação, Caya et al.¹³¹ publicaram recentemente artigo tentando determinar a melhor dose e tempo para realização do *booster* (revacinação) de PPV23 em grupos de alto risco, chegando à conclusão que, por falta de evidências quanto ao benefício clínico, grau de proteção e segurança, múltiplas revacinações não são sugeridas em diferentes países do mundo.

Análise recente publicada em Jornal de Pediatria em relação aos efeitos indiretos dos diferentes esquemas vacinais para administração da PCV13 mostrou que o esquema tradicional 3 + 1 (3 doses + 1 reforço) é o único associado com efeito indiretos significativo (efeito de rebanho) em crianças mais velhas não-vacinadas e adultos de qualquer idade.¹³²

2.4 MUDANÇA DE SOROTIPOS

Com a introdução das vacinas anti-pneumocócicas nos calendários vacinais infantis e a ampla liberação da vacinação para adultos, mudanças nos sorotipos mais comuns

relacionados à DPI foram notadas. Muitos casos de DPI passaram a ser por sorotipos não vacinais (SNV).

Em metanálise publicada em 2013 por Feikin et al., sobre a mudança de sorotipos causadores de DPI em adultos e crianças após a introdução da PCV7 em países de alta renda, foi evidenciada redução no número de DPI em crianças com introdução da vacina no calendário infantil, mesmo com a mudança de muitos sorotipos vacinais por SNV.¹³³ O'Brien et al. afirmam que a compreensão da troca de sorotipos é ainda mais crítica em países de baixa renda, onde a maioria das mortes por pneumococo ocorrem.¹³⁴ Abdullahi et al. destacam a colonização da nasofaringe que ocorre ainda mais cedo na infância do que antes imaginado em países de baixa renda,¹³⁵ devendo ser tomadas medidas para correta vacinação da população infantil.

Estudos conduzidos nos EUA mostraram que os sorotipos incluídos na PCV7 permanecem responsáveis por grande parcela de PAC em adultos mesmo 10-12 anos após a introdução da PCV7 no calendário vacinal infantil.^{136,137} Pelo uso recente da PCV13 em crianças, o efeito de rebanho não seria suficiente ainda para proteger adultos com alto risco para doenças pneumocócicas e idosos, que só estariam protegidos se fossem estes vacinados.⁹³

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Verificar semelhanças e diferenças entre os sorotipos causadores de DPI em pacientes internados em hospital terciário em relação à morbi-mortalidade.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o perfil epidemiológico de pacientes internados em hospital terciário com DPI;
- Mensurar os diferentes agravos responsáveis por DPI na população estudada;
- Avaliar a sorotipagem dos pneumococos responsáveis por DPI em população internada em hospital terciário de Porto Alegre;
- Mensurar a cobertura vacinal teórica das cepas de pneumococo em relação às vacinas anti-pneumocócicas conjugada 13-valente e polissacarídea-23.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal, com análise descritiva e analítica.

4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

Pacientes internados no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL/PUCRS) que apresentaram identificação laboratorial de *Streptococcus pneumoniae* em líquido nobre, de janeiro de 2005 até julho de 2016.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes que necessitaram de internação hospitalar no Hospital São Lucas da PUCRS no período de janeiro de 2005 até julho de 2016 com positividade para pneumococo em líquido estéril.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes atendidos ambulatorialmente, pacientes com amostra extraviada ou cepas mortas.

4.5 PROCEDIMENTOS

Foram pesquisados os exames culturais positivos para *Streptococcus pneumoniae* nos registros do Laboratório de Microbiologia do HSL, analisada a sensibilidade antimicrobiana, e após uma revisão no prontuário do paciente para coletar seguintes

dados: data de baixa, data de nascimento, sexo, diagnóstico, número de internações prévias, possíveis fatores de risco (presença de comorbidades cardiovasculares, pneumológicas, reumatológicas, gastroenterológicas, oncológicas, nefrológicas, HIV/AIDS, tabagismo, etilismo) e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica (VM), necessidade de traqueostomia e mortalidade. Os casos identificados foram encaminhados ao Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, via Laboratório Central do Estado (LACEN), para realização da sorotipagem. Este trabalho faz parte do projeto Sistema de Redes de Vigilância (SIREVA), capítulo Brasil.

4.5.1 AMOSTRAS

Foram avaliados isolados clínicos de *S. pneumoniae*, recuperados de pacientes do Hospital São Lucas da PUCRS. As amostras foram processadas de acordo com as técnicas preconizadas para cada tipo de material, cultivadas em estufa a 35° C (± 1) em Ágar sangue de carneiro (Biomérieux®) e mantidas em atmosfera de microaerofilia (estufa a 5% de CO₂) por 24-48h.

4.5.2 IDENTIFICAÇÃO

Para realização do método de Gram o esfregaço do material em lâmina era exposto ao ar ambiente para secagem, coberto por violeta genciana por 1 minuto e lavado com água corrente. Após, coberto por lugol por 1 minuto e nova lavagem, seguida de processo de descoloramento com álcool acetona até visível remoção de coloração na lâmina. A lâmina era então coberta com fucsina de Gram, mantida por 30 segundos, seguida de lavagem com água corrente e posterior secagem com papel filtro. Os germes gram positivos são então vistos à microscopia com coloração roxa e as bactérias gram negativas, vermelhas.

Após o crescimento de colônias suspeitas de pneumococo, era realizada a prova da optoquina (5ug) em Ágar Muller Hinton Sangue (Biomérieux®), ou por automação, Vitek 2 (Biomérieux®) para a confirmação.

Para realização da prova da optoquina era preparada suspensão do isolado em solução salina 0,85% estéril com densidade ótica de 0,08 a 0,1 ao comprimento de onda de 0,625mm (ou correspondente da escada de McFarland), posteriormente semeando a suspensão em placa de ágar sangue de carneiro a 5%. Após a absorção da suspensão pelo meio de cultura, colocava-se disco de optoquina na superfície do meio semeado, sendo incubado por 18-24h a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ e a 5-7% de CO_2 . Procedia-se então à leitura do halo de inibição do crescimento bacteriano, com halo $\geq 14\text{mm}$ indicando cultura sensível à optoquina, identificando *Streptococcus pneumoniae*.¹³⁸

4.5.3 TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos testados são: ceftriaxone, eritromicina, penicilina, sulfametoxazol-trimetoprim, oxacilina e vancomicina, através do método de Kirby Bauer em Ágar Muller Hinton Sangue (Biomérieux®). Foram considerados sensíveis à penicilina todos os casos que apresentaram halo de inibição superior ou igual a 20mm para oxacilina (1ug). Aqueles que tiveram halo inferior ou igual a 19 mm para este antibiótico foram submetidos a realização de E-test de penicilina para determinação da MIC.

Os critérios para determinação dos antibióticos a serem testados, bem como de interpretação dos halos de inibição e de sensibilidade ou resistência à penicilina após realização de E-test seguiram instruções do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).¹³⁹

4.5.4 SOROTIPAGEM

A sorotipagem foi realizada pela reação de Neufeld-Quellung,¹⁴⁰ utilizando antissoros policlonais.¹⁴¹ A reação ocorreu quando os anticorpos (antissoros) ligaram-se especificamente a certos locais da cápsula do pneumococo, aumentando o tamanho da cápsula, facilitando a visualização bacteriana ao microscópio.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através dos programas SPSS (versão 21.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA). Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais; quantitativas simétricas pela média e o desvio padrão; quantitativas assimétricas pela mediana, mínimo e máximo. A comparação de dados quantitativos foi realizada por análise de homogeneidade de variância (Teste de Cochran). Para dados nominais foi utilizado o teste de McNemar. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número 56187816.5.0000.5336. A identidade dos pacientes foi preservada e não está relatada na pesquisa.

7. RESULTADOS

Dentre as 118 cepas isoladas de líquidos nobres de pacientes internados no HSL/PUCRS entre 2005 e 2016, 19 não foram sorotipadas (6 não chegaram ao LACEN e 13 estavam inviáveis ao chegar ao Instituto Adolfo Lutz) e 99 foram sorotipadas e analisadas, conforme diagrama abaixo:

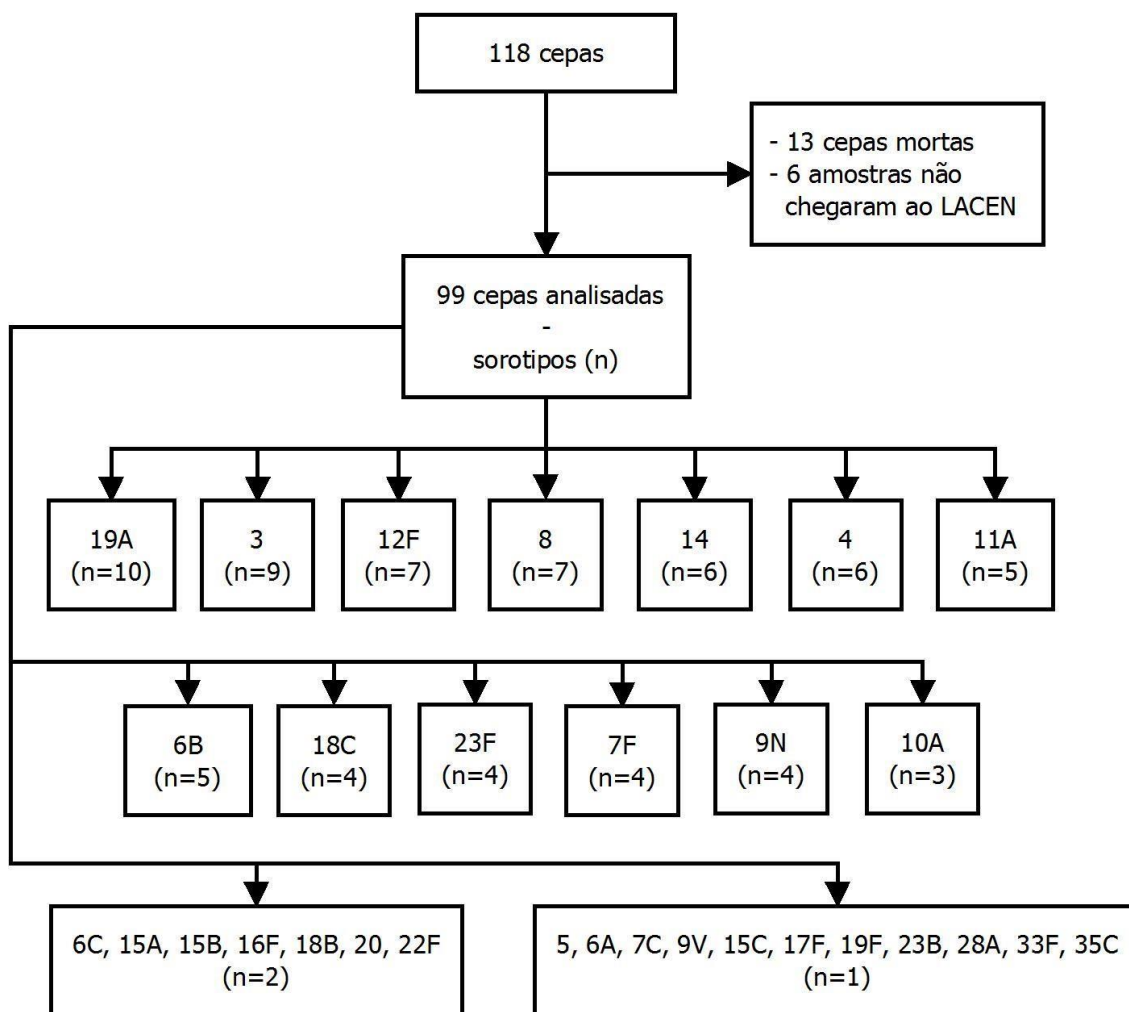


Diagrama 1: Análise de sorotipos na população estudada

A população foi em sua maioria masculina (n = 58; 58,6%), com idade mediana de 55 (P25-P75 31-71). O agravo mais frequente foi pneumonia (n= 75; 75,8%), seguido de meningite (n = 13; 13,1%). A cultura mais prevalente foi a de sangue (n = 84; 84,8%), seguida da de líquido cefalorraquidiano (LCR – n = 14; 14,1%). A mortalidade global foi de 31,1% (n = 31 casos). Pacientes imunossupressos (HIV e/ou neoplasias e/ou uso de corticóide e/ou uso de imunossupressores) corresponderam a 25,3% (n = 25) da

amostra. Na população estudada, 16,5% (n = 16) possuía comorbidades pneumológicas e 47,5% (n = 46) já tinha alguma internação hospitalar prévia. Houve necessidade de internação em UTI em 35,4% (n = 35) dos casos e de VM em 23,2% (n = 23). O tempo de internação (mediana) foi de 10 dias (P25-P75 5-19), conforme Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis – n (%)	n=99
Idade (anos)*	55 (32-71)
Gênero masculino	58 (58,6)
Agravo principal	
Pneumonia	75 (75,8)
Meningite	13 (13,1)
Mastoidite/ Abscesso abdominal	2 (2,0)
Desconhecido/outros	10 (10,1)
Mortalidade	31 (31,3)
Material	
HMC	84 (84,8)
LCR	14 (14,1)
Líquido abdominal/Outros	4 (4,0)
Comorbidades clínicas	
Onco	12 (12,1)
Cardio	37 (37,4)
Pulmonar	16 (16,2)
Gastro	12 (12,1)
Neuro	19 (19,2)
Reumato	3 (3,0)
Endocrino	21 (21,2)
Renal	11 (11,1)
Imunossupressão**	25 (25,3)
Uso de drogas	
Lícitas	
Tabagismo	
Sim	19 (19,2)
Não	40 (40,4)
Ex-tabagista	4 (4,0)
Ignorado	36 (36,4)
Etilismo	
Sim	3 (3,0)
Não	64 (64,6)
Ignorado	32 (32,3)
Ilícitas	2 (2,0)
Internações prévias	46 (47,5%)
Internação em UTI	35 (35,4)
Utilização de VM	23 (23,2)
Traqueostomia	2 (2,0)
Tempo de internação*	10 (5-19)

*mediana (P25-P75); **imunossupressão: HIV e/ou neoplasia e/ou uso de corticóide e/ou uso de imunossupressores

Ao comparar-se a presença de comorbidades como fator de risco para mortalidade, internação em UTI, utilização de VM ou de traqueostomia, não houve significância estatística (conforme Tabela 2). A tabela contempla apenas os casos em que o desfecho esteve presente.

Tabela 2 – Desfechos conforme comorbidades

Variáveis – n (%)	Sem comorbidades (n=20)	Com comorbidades (n=79)	p
Mortalidade	3 (15,0)	28 (36,4)	0,120
Necessidade de UTI	6 (30)	29 (36,7)	0,765
Necessidade de VM	3 (15,0)	20 (25,3)	0,093
Traqueostomia	1 (5,0)	1 (1,3)	0,075

Também não se encontrou significância estatística ao separar-se a população em sem comorbidades, apenas uma comorbidade ou com duas ou mais comorbidades conforme exibido na Tabela 3 abaixo, em relação aos desfechos de interesse (mortalidade, necessidade de UTI, necessidade de VM, traqueostomia). Novamente, a tabela contempla apenas os casos em que o desfecho esteve presente.

Tabela 3 – Desfechos conforme frequência de comorbidades*

Variáveis – n (%)	Sem comorbidades (n=20)	Uma comorbidade (n=33)	Duas ou mais comorbidades (n=44)	p
Mortalidade	3 (15,0)	13 (39,4)	15 (34,1)	0,167
Necessidade de UTI	6 (30)	14 (41,2)	15 (33,3)	0,659
Necessidade de VM	3 (15,0)	10 (29,4)	10 (22,2)	0,258
Traqueostomia	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0,226

*2 pacientes sem informação

A Tabela 4 traz as cepas separadas por sorotipo, além de agrupá-las conforme a faixa etária: < 18 anos e ≥ 18 anos de idade. Os sorotipos 19A, 3, 12F e 8 foram os mais prevalentes, correspondendo a 33,4% (n = 33) da amostra total. Não houve diferença estatística em relação à faixa etária entre os sorotipos (p = 0,276).

Tabela 4 – Sorotipos conforme distribuição de faixa etária (p=0,276)

Sorotipos – n (%)	Amostra total (n=99)	< 18 anos (n=15)	≥ 18 anos (n=84)
19A	10 (10,1)	4 (26,7)	6 (7,1)
3	9 (9,1)	0 (0,0)	9 (10,7)
12F	7 (7,1)	0 (0,0)	7 (8,3)
8	7 (7,1)	1 (6,7)	6 (7,1)
14	6 (6,1)	2 (13,3)	4 (4,8)
4	6 (6,1)	0 (0,0)	6 (7,1)
11A	5 (5,1)	1 (6,7)	4 (4,8)
6B	5 (5,1)	3 (20,0)	2 (2,4)
18C	4 (4,0)	0 (0,0)	4 (4,8)
23F	4 (4,0)	0 (0,0)	4 (4,8)
7F	4 (4,0)	1 (6,7)	3 (3,6)
9N	4 (4,0)	0 (0,0)	4 (4,8)
10A	3 (3,0)	0 (0,0)	3 (3,6)
15A	2 (2,0)	1 (6,7)	1 (1,2)
15B	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
16F	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
18B	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
20	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
22F	2 (2,0)	1 (6,7)	1 (1,2)
6C	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
Outros *	11 (11,1)	1 (6,7)	10 (11,9)

*1 caso de cada sorotipo (5, 6A, 7C, 9V, 15C, 17F, 19F, 23B, 28A, 33F, 35C)

Ao agrupar-se alguns dos sorotipos conforme a literatura em maior (3, 6A, 6B, 8, 19F, 23F) e menor (6C, 23A, 35B, 35F) mortalidade, não houve diferença significativa na amostra ($p = 1$).⁴³

A Tabela 5 traz o número de óbitos conforme os sorotipos. Devido ao n pequeno, não foi possível concluir que a mortalidade foi diferente entre as cepas.

Tabela 5 – Mortalidade conforme sorotipos mais prevalentes

Sorotipos	Óbito n (%)	Não óbito n (%)
19A	1 (3,2)	9 (13,6)
3	2 (6,5)	7 (10,6)
12F	3 (9,7)	4 (6,1)
8	2 (6,5)	5 (7,6)
14	4 (12,9)	2 (3,0)
4	2 (6,5)	4 (6,1)
11A	0 (0,0)	5 (7,6)
6B	1 (3,2)	4 (6,1)
18C	1 (3,2)	3 (4,5)
23F	2 (6,5)	2 (3,0)
7F	1 (3,2)	3 (4,5)
9N	2 (6,5)	2 (3,0)
10A	2 (6,5)	1 (1,5)
15A	1 (3,2)	1 (1,5)
15B	1 (3,2)	1 (1,5)
16F	0 (0,0)	2 (3,0)
18B	2 (6,5)	0 (0,0)
20	0 (0,0)	2 (3,0)
22F	0 (0,0)	2 (3,0)
6C	2 (6,5)	0 (0,0)

* 2 pacientes sem informação

Na figura a seguir (Figura 1) apresenta-se a frequência dos sorotipos na amostra estudada (em percentual). Os sorotipos com apenas 1 caso (5, 6A, 7C, 9V, 15C, 17F, 19F, 23B, 28A, 33F, 35C) não foram representados na imagem.

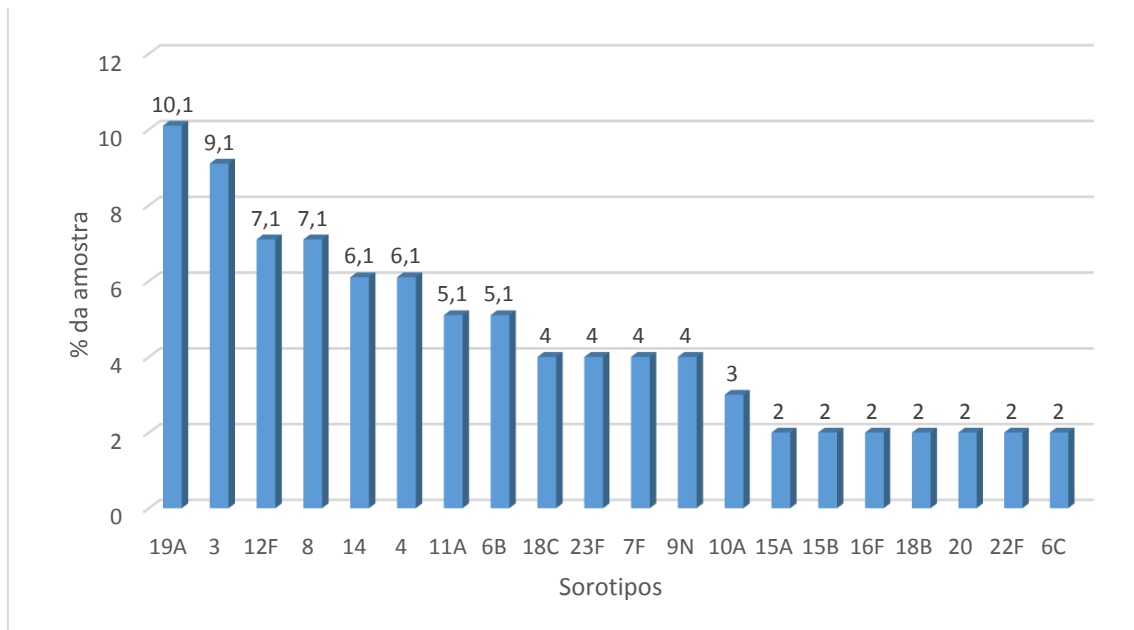


Figura 1 – Frequência de sorotipos na amostra estudada

A Tabela 6 evidencia a resistência antimicrobiana apresentada pelas cepas. Os pneumococos desta amostra apresentaram 100% (n = 99) de sensibilidade à vancomicina e 91,9% (n = 91) e à penicilina parenteral. Houve 27,3% (n = 27) de casos de resistência à sulfa, sendo que 1 caso não foi testado para este antibiótico.

Tabela 6 – Sensibilidade dos pneumococos na amostra aos antimicrobianos estudados

Variáveis	n=99
Penicilina Parenteral – n (%)	
Sensível	91 (91,9)
Intermediário	4 (4,0)
Resistente	4 (4,0)
Vancomicina – n (%)	
Sensível	99 (100)
Sulfa*– n (%)	
Sensível	63 (63,6)
Intermediário	8 (8,1)
Resistente	27 (27,3)
Levofloxacino – n (%)	
Sensível	98 (99,0)
Intermediário	1 (1,0)
Eritromicina - n(%)	
Sensível	85 (85,9)
Intermediário	1 (1,0)
Resistente	13 (13,1)

*Não testado: n = 1 (1,0%)

A Figura 2 representa o teste de Cochran, evidenciando diferença significativa entre os antimicrobianos quanto à sensibilidade ($p < 0,001$). Através do teste de comparações múltiplas (teste de McNemar), observou-se que as cepas apresentaram menor sensibilidade à sulfa e maior sensibilidade à vancomicina e ao levofloxacino (ressaltando que estes não foram diferentes estatisticamente da penicilina parenteral).

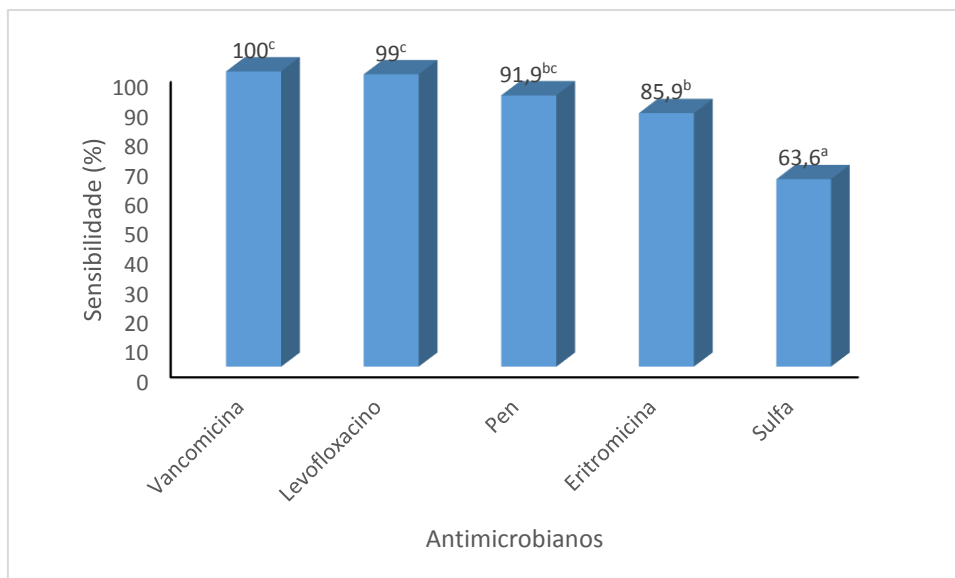


Figura 2 – Sensibilidade dos pneumococos na amostra aos antimicrobianos estudados

^{a,b,c} Letras iguais não diferem pelo teste de McNemar a 5% de significância

A Tabela 7 apresenta a cobertura vacinal teórica das vacinas PCV13 (conjugada PCV13) e PPV23 (polissacarídea 23-valente) e a combinação das duas em relação a mortalidade, apresentando um p de 0,703, não significativo.

Tabela 7 – Cobertura vacinal teórica

Coberturas das Vacinas	Amostra total* (n=99)	Óbito (n=31)	Não óbito (n=66)	p
Apenas Vacina 13	2 (2,0)	1 (3,2)	1 (1,5)	0,703
Apenas Vacina 23	34 (34,3)	10 (32,3)	24 (36,4)	
Vacina 13 + Vacina 23	50 (50,5)	15 (48,4)	35 (53,0)	
Sem cobertura	13 (13,1)	5 (16,1)	6 (9,1)	

*2 com desfecho desconhecido

8. DISCUSSÃO

Este estudo reforça-se a necessidade de política intensiva de vacinação anti-pneumocócica, não só na população infantil, mas na população adulta com comorbidades e idosa, com intuito de reduzir a morbimortalidade ainda muito alta da DPI, especialmente em países em desenvolvimento.⁷⁹

Foi possível verificar que não houve diferença estatística entre os sorotipos encontrados na amostra, em relação a: mortalidade, presença ou não de comorbidades, necessidade de VM, necessidade de UTI.

Esse estudo demonstra que a epidemiologia da DPI é mais comum na população economicamente ativa (mediana de idade de 55 anos) e no gênero masculino (58,6%, n = 58), quando se avaliou pacientes atendidos em hospital terciário com necessidade de internação hospitalar. São dados de um hospital universitário, responsável por drenar parte das DPI de uma cidade polo do RS, tendo sido possível avaliar a sorotipagem de pneumococos de 83,89% da amostra total (perda de 16,1% para cepas mortas ou extravio de amostras entre laboratórios).

Em relação à resistência antimicrobiana apresentada pelas cepas, 100% foram sensíveis à vancomicina, e 91,1% à penicilina parenteral. A resistência à sulfa foi de 27,3%, sendo que 1 dos casos não foi testado para este antibiótico.

Como já exposto em outros trabalhos,^{62,63,67} o agravo mais frequente de DPI foi PAC (75,8%), sendo que o pneumococo foi mais comumente isolado em hemoculturas (84,8%). Ao ser avaliada a influência das comorbidades em relação à mortalidade e necessidade de UTI e/ou VM, não houve diferenças significativas. A mortalidade global neste estudo foi de 31,1%.

O tratamento de doença pneumocócica (invasiva ou não) segue baseado em antimicrobianos. O diferencial para conseguir reduzir a alta morbi-mortalidade^{7,75,76} e o alto custo sócio-econômico⁶ da doença passa obrigatoriamente pela prevenção.

As vacinas anti-pneumocócicas possuem mecanismos de ação diferentes, desencadeando respostas imunológicas diferentes. As vacinas atualmente disponíveis no mercado têm demonstrado bons resultados, com redução de hospitalizações^{2,63,107} e óbitos¹⁰⁸ em muitos países.

A possibilidade de vacinar a população a partir dos 18 anos de idade com vacina anti-pneumocócica tenta expandir a imunização para pacientes que eram antes apenas protegidos pelo efeito de rebanho.^{92,109}

Uma questão ainda a ser respondida é se seria possível substituir a PPV23 pela PCV13 em adultos, considerando que mesmo sem o maior número de sorotipos, por produzir mais anticorpos (longo prazo), a PCV13 seria melhor para a população adulta também.^{93,142} Alguns autores discordam desta posição, enfatizando que os estudos para análise da custo-efetividade de vacinar adultos com a PCV13 ao invés da PPV23 assumiram que nenhuma prevenção para PAC seria alcançada com uso de PPV23 em adultos, e que o efeito de rebanho ganho com o uso da PCV13 em crianças seria mínimo.¹⁰⁰

A partir da introdução das vacinas anti-pneumocócicas no calendário vacinal infantil observou-se mudança da epidemiologia da DPI de alguns sorotipos vacinais para sorotipos não vacinais. Seria plausível então aceitar que a proporção de casos de DPI por sorotipos presentes nas vacinas irá mudar com a PCV13 em relação a PPV23 como ocorreu com a PCV7 em relação a PPV23.³⁷

Dos casos estudados, apenas 13% não estariam teoricamente cobertos pelas vacinas PCV13 e PPV23, o que aponta para a necessidade de prevenção nesse grupo.

Se esta vacinação para população adulta será realizada com a vacina PPV23 ou com a conjugada PCV13 ainda não há consenso, como também não há seguimento suficiente de vacinação com a PPV23 na população idosa e com a conjugada PCV13 na população infantil para verificação de mudanças globais de sorotipos em DPI.

A cobertura vacinal teórica das vacinas PPV23 e da combinação PCV13 + PPV23 seria de 34,3% e de 50,5% respectivamente em nosso estudo. Os sorotipos causadores de DPI nesta amostra estariam cobertos em mais da metade dos casos pela combinação das vacinas, podendo ter sido eventualmente evitadas internações hospitalares e óbitos destes pacientes. Neste estudo não foi encontrada significância estatística ($p = 0,73$), provavelmente relacionado ao número amostral relativamente pequeno ($n = 99$).

9. CONCLUSÕES

A partir dos resultados deste estudo, nos permite afirmar:

- em relação ao sorotipos, os mais comuns em ordem de frequência foram 19A, 3, 12F, 8, 14 e 4; o sorotipo 19A foi o mais comum (10,1% da amostra geral), independentemente da faixa etária; e o sorotipo com maior mortalidade foi o 14 (66% de óbitos);
- a mortalidade global foi de 31,1%;
- PAC foi a principal apresentação de DPI;
- a recuperação do pneumococo foi mais comum em hemocultura;
- não houve diferença significativa entre a população estudada em relação a presença ou não de comorbidades, a necessidade de VM/UTI;
- a cobertura vacinal teórica na amostra foi de 34,3% para PPV23 isoladamente e de 50,5% para a PCV13 e PPV23 associadas, isto é, se estes pacientes tivessem sido vacinados é possível que não desenvolvessem DPI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):404-406. doi:10.1513/AnnalsATS.201311-405PS.
2. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369(2):155-163. doi:10.1056/NEJMoa1209165.
3. Pinkbook | Pneumococcal | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>. Accessed March 30, 2016.
4. TabNet Win32 3.0: Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>. Accessed September 26, 2016.
5. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Rio Grande do Sul. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10rs.def>. Accessed March 30, 2016.
6. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-79. doi:10.1136/thx.2009.129502.
7. Burgos J, Luján M, Larrosa MN, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: the importance of pneumococcal serotypes. *Eur Respir J*. 2014;43(2):545-553. doi:10.1183/09031936.00050413.
8. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, et al. The problem of early mortality in pneumococcal pneumonia: A study of risk factors. *Eur Respir J*. 2015;46(2):561564.
9. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: A meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(1):48-58.
10. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Polysaccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(1):27-35. doi:10.5863/1551-6776-21.1.27.
11. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine Epidemiology: Efficacy, Effectiveness, and the Translational Research Roadmap. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1607-1610. doi:10.1086/652404.
12. Caierao J, Hawkins P, Sant'anna FH, et al. Serotypes and genotypes of invasive *Streptococcus pneumoniae* before and after PCV10 implementation in southern Brazil. *PLoS One*. 2014;9(10). doi:10.1371/journal.pone.0111129.
13. Jardim JR, Rico G, de la Roza C, et al. [A comparison of moxifloxacin and amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in Latin

- America: results of a multicenter clinical trial]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:387-393.
14. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: Etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest*. 2000;118(5):1344-1354. doi:10.1378/chest.118.5.1344.
 15. Díaz A, Barria P, Niederman M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: The increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest*. 2007;131(3):779-787. doi:10.1378/chest.06-1800.
 16. Salton MRJ, Kim K-S. *Structure*.; 1996. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413343>. Accessed February 6, 2017.
 17. Kocur M, Bergan T, Mortensen N. DNA Base Composition of Gram-positive Cocci. *J Gen Microbiol*. 1971;69(2):167-183. doi:10.1099/00221287-69-2-167.
 18. Martin EL, MacLeod RA. Isolation and chemical composition of the cytoplasmic membrane of a gram-negative bacterium. *J Bacteriol*. 1971;105(3):1160-1167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4100834>. Accessed February 6, 2017.
 19. Píkis A, Campos JM, Rodríguez WJ, Keith JM. Optochin resistance in *Streptococcus pneumoniae*: mechanism, significance, and clinical implications. *J Infect Dis*. 2001;184(5):582-590. doi:10.1086/322803.
 20. Dubos R, Avery OT. Decomposition of the capsular polysaccharide of pneumococcus type III by a bacterial enzyme. *J Exp Med*. 1931;54(1):51-71. doi:10.1084/jem.54.1.51.
 21. Avery OT., Dubos R. The protective action of a specific enzyme against type III *Pneumococcus* infection in mice. *J Exp Med*. 1931;54(1):73-89. doi:10.1084/jem.54.1.73.
 22. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: Invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):4-15. doi:10.3346/jkms.2013.28.1.4.
 23. Calix JJ, Porambo RJ, Brady AM, et al. Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among *Streptococcus pneumoniae* serotype 20 strains: Discovery of a new pneumococcal serotype. *J Biol Chem*. 2012;287(33):27885-27894. doi:10.1074/jbc.M112.380451.
 24. Hostetter MK. Serotypic variations among virulent pneumococci in deposition and degradation of covalently bound C3b: implications for phagocytosis and antibody production. *J Infect Dis*. 1986;153(4):682-693. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3950449>. Accessed February 18, 2017.
 25. Nelson AL, Roche AM, Gould JM, Chim K, Ratner AJ, Weiser JN. Capsule enhances pneumococcal colonization by limiting mucus-mediated clearance. *Infect Immun*. 2007;75(1):83-90. doi:10.1128/IAI.01475-06.

26. Wartha F, Beiter K, Albiger B, et al. Capsule and d-alanylated lipoteichoic acids protect *Streptococcus pneumoniae* against neutrophil extracellular traps. *Cell Microbiol.* 2007;9(5):1162-1171. doi:10.1111/j.1462-5822.2006.00857.x.
27. Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenges. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(1):5-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175991>. Accessed June 12, 2016.
28. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis.* 2003;187(9):1424-1432. doi:10.1086/374624.
29. Sá-Leão R, Pinto F, Aguiar S, et al. Analysis of invasiveness of pneumococcal serotypes and clones circulating in Portugal before widespread use of conjugate vaccines reveals heterogeneous behavior of clones expressing the same serotype. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1369-1375. doi:10.1128/JCM.01763-10.
30. Takala a K, Vuopio-Varkila J, Tarkka E, Leinonen M, Musser JM. Subtyping of common pediatric pneumococcal serotypes from invasive disease and pharyngeal carriage in Finland. *J Infect Dis.* 1996;173(1):128-135. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8537649>.
31. Müller-Graf CDM, Whatmore AM, King SJ, et al. Population biology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from oropharyngeal carriage and invasive disease. *Microbiology.* 1999;145(11):3283-3293.
32. Enright MC, Spratt BG. Multilocus sequence typing. *Trends Microbiol.* 1999;7(12):482-487. doi:10.1016/S0966-842X(99)01609-1.
33. LLULL D, LÓPEZ R, GARCÍA E. Clonal Origin of the Type 37 *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist.* 2000;6(4):269-275. doi:10.1089/mdr.2000.6.269.
34. Robinson DA, Edwards KM, Waites KB, Briles DE, Crain MJ, Hollingshead SK. Clones of *Streptococcus pneumoniae* isolated from nasopharyngeal carriage and invasive disease in young children in central Tennessee. *J Infect Dis.* 2001;183(10):1501-1507. doi:10.1086/320194.
35. Enright MC, Spratt BG. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: Identification of clones associated with serious invasive disease. *Microbiology.* 1998;144(11):3049-3060. doi:10.1099/00221287-144-11-3049.
36. MLST - Home. <http://www.mlst.net/>. Accessed February 19, 2017.
37. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6):854-864. doi:10.1093/cid/cit800.
38. Shak JR, Vidal JE, Klugman KP. Influence of bacterial interactions on pneumococcal colonization of the nasopharynx. *Trends Microbiol.* 2013;21(3):129-135. doi:10.1016/j.tim.2012.11.005.

39. Straume D, Stamsås GA, Håvarstein LS. Natural transformation and genome evolution in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Genet Evol.* 2015;33(1432):371-380. doi:10.1016/j.meegid.2014.10.020.
40. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(2):83-93. doi:10.1016/S14733099(05)01280-6.
41. Weinberger DM, Trzcinski K, Lu YJ, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathog.* 2009;5(6). doi:10.1371/journal.ppat.1000476.
42. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA M, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2010;51(6):692-699. doi:10.1086/655828.
43. Weil-Olivier C, Gaillat J. Can the success of pneumococcal conjugate vaccines for the prevention of pneumococcal diseases in children be extrapolated to adults? *Vaccine.* 2014;32(18):2022-2026. doi:10.1016/j.vaccine.2014.02.008.
44. Weiser JN, Kapoor M. Effect of intrastrain variation in the amount of capsular polysaccharide on genetic transformation of *Streptococcus pneumoniae*: implications for virulence studies of encapsulated strains. *Infect Immun.* 1999;67(7):3690-3692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10377162>. Accessed February 18, 2017.
45. Sanchez CJ, Hinojosa CA, Shivshankar P, et al. Changes in capsular serotype alter the surface exposure of pneumococcal adhesins and impact virulence. *PLoS One.* 2011;6(10). doi:10.1371/journal.pone.0026587.
46. Keller LE, Robinson DA, McDaniel LS. Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae*: Emergence and Pathogenesis. *mBio.* 2016;7(2):1-12. doi:10.1128/mBio.01792-15.
47. Allegrucci M, Sauer K. Characterization of colony morphology variants isolated from *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *J Bacteriol.* 2007;189(5):2030-2038. doi:10.1128/JB.01369-06.
48. Moscoso M, García E, López R. Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae*: role of choline, extracellular DNA, and capsular polysaccharide in microbial accretion. *J Bacteriol.* 2006;188(22):7785-7795. doi:10.1128/JB.00673-06.
49. Jedrzejewski MJ. Pneumococcal Virulence Factors : Structure and Function. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65(2):187-207. doi:10.1128/MMBR.65.2.187.
50. Bone RC. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Crit Care Med.* 1991;19(7):973-976. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824030>. Accessed February 18, 2017.

51. Gonsalves WI, Cornish N, Moore M, Chen A, Varman M. Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11):3482-3485. doi:10.1128/JCM.02107-08.
52. Iroh Tam P-Y, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Metaanalysis. *Hosp Pediatr.* 2015;5(6):324-336. doi:10.1542/hpeds.2014-0138.
53. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(10):1222-1225. doi:10.1043/15432165(2005)129[1222:TIBCCA]2.0.CO;2.
54. Opota O, Croxatto A, Prod'homme G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: State of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):313-322. doi:10.1016/j.cmi.2015.01.003.
55. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010;14(3):e197-e209. doi:10.1016/j.ijid.2009.05.010.
56. Tali-Maamar H, Laliem R, Bentchouala C, et al. Reprint of: Serotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Algeria from 2001 to 2010. *Vaccine.* 2012;30(SUPPL. 6):G25-G31. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.019.
57. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS One.* 2013;8(4). doi:10.1371/journal.pone.0060273.
58. Ciapponi A, Elorriaga N, Rojas JJ, et al. Epidemiology of Pediatric Pneumococcal Meningitis and bacteremia in Latin America and the Caribbean: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(9):971-978. doi:10.1097/INF.0000000000000363.
59. Morrill HJ, Caffrey AR, Noh E, LaPlante KL. Epidemiology of pneumococcal disease in a national cohort of older adults. *Infect Dis Ther.* 2014;3(1):19-33. doi:10.1007/s40121-014-0025-y.
60. Chan J, Wong J, Saginur R, Forster AJ, van Walraven C. Epidemiology and outcomes of bloodstream infections in patients discharged from the emergency department. *CJEM.* 2015;17(1):27-37. doi:10.2310/8000.2013.131349.
61. Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):57-65. doi:10.1183/09059180.00008911.

62. Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2012;7-14. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x.
63. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 5:45-51. doi:10.1111/14690691.12461.
64. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *Jama.* 2005;294(16):2043-2051. doi:294/16/2043 [pii]\r10.1001/jama.294.16.2043 [doi].
65. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Relev epid émiologique Hebd / Sect d 'hygiène du Secretariat la Société et é des Nations = Wkly Epidemiol Rec / Heal Sect Secr Leag Nations.* 2008;83(42):373-384. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18927997>. Accessed August 26, 2016.
66. Lai C-C, Lin S-H, Liao C-H, Sheng W-H, Hsueh P-R. Decline in the incidence of invasive pneumococcal disease at a medical center in Taiwan, 2000-2012. *BMC Infect Dis.* 2014;14:76. doi:10.1186/1471-2334-14-76.
67. Stamboulian D, Vazquez H, Confalonieri V. Multicenter Retrospective Study on Streptococcus pneumoniae Serotypes isolated from Adult Patients with Invasive Pneumococcal Disease in Latin America. 2014. <https://idsa.confex.com/idsa/2014/webprogram/Paper47038.html>. Accessed January 20, 2017.
68. Alanee SRJ, McGee L, Jackson D, et al. Association of Serotypes of Streptococcus pneumoniae with Disease Severity and Outcome in Adults: An International Study. *Clin Infect Dis.* 2007;45(45):46-51. doi:10.1086/518538.
69. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(5). doi:10.1371/journal.pmed.1000081.
70. Jansen AGSC, Rodenburg GD, van der Ende A, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 2009;49(2):e23-e29. doi:10.1086/600045.
71. Sjöström K, Spindler C, Ortqvist a, et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis.* 2006;42:451-459. doi:10.1086/499242.
72. Chang DH, Bednarczyk RA, Becker ER, et al. Trends in U.S. hospitalizations and inpatient deaths from pneumonia and influenza, 1996-2011. *Vaccine.* 2016;34(4). doi:10.1016/j.vaccine.2015.12.003.

73. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis.* 2000;182(3):840-847. doi:10.1086/315760.
74. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1835-1842. doi:10.1164/ajrccm.159.6.9808049.
75. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (British Ed.)* 2012;380(9859):2095-2128. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
76. Naucler P, Darenberg J, Morfeldt E, Ortqvist A, Henriques Normark B. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax.* 2013;68(6):571-579. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203106.
77. Brown AO, Millett ERC, Quint JK, Orihuela CJ. Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(7):739-745. doi:10.1164/rccm.201411-1951PP.
78. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Rio Grande do Sul. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10rs.def>. Accessed August 4, 2016.
79. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN, CAPO authors. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med.* 2013;107(7):1101-1111. doi:10.1016/j.rmed.2013.04.003.
80. Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):881-885. doi:10.1016/j.cmi.2015.06.007.
81. Steel HC, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/490346.
82. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010;14(10):e852-6. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.2262.
83. Wunderink RG, Yin Y. Antibiotic Resistance in Community-Acquired Pneumonia Pathogens. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(6):829-838. doi:10.1055/s0036-1593753.

84. Corrêa RDA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601. doi:10.1590/S1806-37132009000600011.
85. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. In: Eliakim-Raz N, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. doi:10.1002/14651858.CD004418.pub4.
86. Lopardo G, Basombrío A, Clara L, et al. Neumonía adquirida de la comunidad en adultos. Recomendaciones sobre su atención. *Med*. 2015;75(4):245-257.
87. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1312-1323. doi:10.1056/NEJMoa1406330.
88. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt H-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):419. doi:10.1186/s12879-0151147-x.
89. Flego KL, Truman G, Sheppard V, Gilmour RE. Invasive pneumococcal disease in western Sydney, 2002-2010. *N S W Public Health Bull*. 2011;22(11-12):219-221. doi:10.1071/NB11012.
90. Hung IFN, Tantawichien T, Tsai YH, Patil S, Zotomayor R. Regional epidemiology of invasive pneumococcal disease in Asian adults: Epidemiology, disease burden, serotype distribution, and antimicrobial resistance patterns and prevention. *Int J Infect Dis*. 2013;17(6):e364-e373. doi:10.1016/j.ijid.2013.01.004.
91. Welte T, Torres A ND (2012) C and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in ET 67: 71–79. . Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 67 71–79.
92. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-1125. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1408544>.
93. Esposito S, Principi N. Pneumococcal vaccines and the prevention of community-acquired pneumonia. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;2-7. doi:10.1016/j.pupt.2014.02.003.
94. Durando P, Faust SN, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(SUPPL.1):1-9. doi:10.1111/1469-0691.12320.
95. Pitsiou GG, Kioumis IP. Pneumococcal vaccination in adults: Does it really work? *Respir Med*. 2011;105(12):1776-1783. doi:10.1016/j.rmed.2011.07.008.
96. *Manual de Normas de Vacinação.*; 2001.

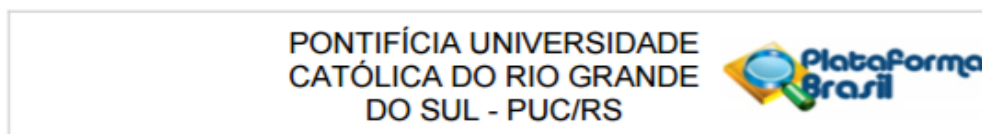
- http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_normas_vac.pdf. Accessed January 2, 2017.
97. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1453-1460.
 98. *Bula Vacina Pneumocócica 23-Valente*. <http://www.sanofipasteur.com.br/ckfinder/userfiles/files/Bula-Pneumo-23.pdf>. Accessed January 2, 2017.
 99. Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: Prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine*. 2004;22(8):927-946. doi:10.1016/j.vaccine.2003.09.027.
 100. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;1:CD000422. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub3.
 101. Fedson DS, Guppy MJ. Pneumococcal vaccination of older adults: Conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(6):1382-1384. doi:10.4161/hv.24692.
 102. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The Potential Role for Protein-Conjugate Pneumococcal Vaccine in Adults: What Is the Supporting Evidence? *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):633-640. doi:10.1093/cid/ciq207.
 103. Sociedade Brasileira de Imunização. Utilização das diferentes vacinas conjugadas contra o pneumococo. 2002. <http://www.sbp.com.br/pdfs/Norma-PCV-SBIm-eSBP22-%282%29.pdf>.
 104. Haber M, Barskey A, Baughman W, et al. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. *Vaccine*. 2007;25(29):5390-5398. doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.088.
 105. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(SUPPL. 3):16-20. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02726.x.
 106. *Bula Vacina Pneumocócica 10-valente (conjugada)*. <http://www.vacinar.com.br/userfiles/file/Bulas/Synflorix - Pneumo 10 - GSK.pdf>. Accessed January 2, 2017.
 107. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, et al. Impact of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014;32(35):4495-4499. doi:10.1016/j.vaccine.2014.06.042.
 108. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A nested case-control study using nationwide pneumonia morbidity and mortality surveillance data. *PLoS One*. 2016;11(4):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0153141.

109. *Summary of Opinion - Prevenar 13*.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500143813.pdf. Accessed November 2, 2016.
110. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: A time series analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5). doi:10.1016/S2213-2600(14)70032-3.
111. Lee KY, Tsai MS, Kuo KC, et al. Pneumococcal vaccination among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(12):3700-3710. doi:10.4161/hv.32247.
112. Nunes MC, Madhi S a. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(2):161-173. doi:18432 [pii]\n10.4161/hv.18432.
113. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al. Pneumococcal serotypes in adult noninvasive and invasive pneumonia in relation to child contact and child vaccination status. *Thorax*. 2014;69(2):168-173. doi:10.1136/thoraxjnl-2013203987.
114. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1455-1463. doi:10.1056/NEJMoa051642.
115. Contreras CL, Verani JR, Lopez MR, et al. Incidence of hospitalized pneumococcal pneumonia among adults in Guatemala, 2008-2012. *PLoS One*. 2015;10(10). doi:10.1371/journal.pone.0140939.
116. Hanage WP. Serotype Replacement in Invasive Pneumococcal Disease: Where Do We Go from Here? *J Infect Dis*. 2007;196(9):1282-1284. doi:10.1086/521630.
117. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):805-813. doi:10.1086/650573.
118. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):250-254. doi:10.1097/01.inf.0000202137.37642.ab.
119. Thomas MF, Sheppard CL, Guiver M, et al. Emergence of pneumococcal 19A empyema in UK children. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1070-1072. doi:10.1136/archdischild-2012-301790.
120. Regev-Yochay G, Lipsitch M, Basset A, et al. The pneumococcal pilus predicts the absence of Staphylococcus aureus co-colonization in pneumococcal carriers. *Clin Infect Dis*. 2009;48(6):760-763. doi:10.1086/597040.

121. Calendário de Vacinação da SBP 2016.
<http://www.sbp.com.br/src/uploads/2012/12/Calendrio-de-Vacinacao-da-SBP2016.pdf>. Accessed October 17, 2016.
122. CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO.
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-oministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>. Accessed October 17, 2016.
123. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-1746. doi:10.1056/NEJMoa022823 [doi].
124. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: A cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9862):214-222. doi:10.1016/S0140-6736(12)61854-6.
125. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoiner EI, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: A matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-471. doi:10.1016/S2213-2600(14)70060-8.
126. *Nota Informativa Nº 149*.
http://www.cvpvacinas.com.br/pdf/nota_informativa_149.pdf. Accessed October 17, 2016.
127. Birth-18 Years Immunization Schedule | CDC.
<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>. Accessed October 17, 2016.
128. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33 Suppl 2(1):S140-51. doi:10.1097/INF.000000000000082.
129. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Lee BY, Zimmerman RK. Modeling of cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination strategies in U.S. Older Adults. *Am J Prev Med*. 2013;44(4):373-381. doi:10.1016/j.amepre.2012.11.035.
130. Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson LA. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥50years. *Vaccine*. 2012;30(36):5437-5444. doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.076.
131. Caya CA, Boikos C, Desai S, Quach C. Dosing regimen of the 23-valent pneumococcal vaccination: A systematic review. *Vaccine*. 2015;33(11):13021312. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.060.

132. Loo JD, Conklin L, Deloria Knoll M, et al. Methods for a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33 Suppl 2:S182-7. doi:10.1097/INF.0000000000000085.
133. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-Specific Changes in Invasive Pneumococcal Disease after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction: A Pooled Analysis of Multiple Surveillance Sites. *PLoS Med.* 2013;10(9). doi:10.1371/journal.pmed.1001517.
134. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009;374(9693):893-902. doi:10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
135. Abdullahi O, Karani A, Tigoi CC, et al. The prevalence and risk factors for pneumococcal colonization of the nasopharynx among children in Kilifi District, Kenya. *PLoS One.* 2012;7(2). doi:10.1371/journal.pone.0030787.
136. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine *Streptococcus pneumoniae* serotypes in US adults aged ≥ 50 years with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2013;208(11):1813-1820. doi:10.1093/infdis/jit506.
137. Pride MW, Huijts SM, Wu K, et al. Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(8):1131-1141. doi:10.1128/CVI.00064-12.
138. Pikis a, Campos JM, Rodriguez WJ, Keith JM. Optochin resistance in *Streptococcus pneumoniae*: mechanism, significance, and clinical implications. *J Infect Dis.* 2001;184(5):582-590. doi:10.1086/322803.
139. Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão: Norma Aprovada – Oitava Edição. 23(1). http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/clsi/clsi_OPASM2-A8.pdf. Accessed February 20, 2017.
140. Sorensen UBS. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol.* 1993;31(8):2097-2100.
141. Henrichsen J. The pneumococcal typing system and pneumococcal surveillance. *J Infect.* 1979;1:31-37. doi:10.1016/S0163-4453(79)80029-8.
142. Hollingsworth R, Isturiz R. Pneumococcal vaccination of older adults: Conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9(6):1382-1384. doi:10.4161/hv.24692.

ANEXO A – OFÍCIO CEP Nº



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características microbiológicas do Streptococcus pneumoniae em pacientes internados por doença pneumocócica invasiva em hospital terciário.

Pesquisador: JOSÉ MIGUEL CHATKIN

Versão: 1

CAAE: 56187816.5.0000.5336

Instituição Proponente: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTENCIA

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 044538/2016

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Características microbiológicas do Streptococcus pneumoniae em pacientes internados por doença pneumocócica invasiva em hospital terciário, que tem como pesquisador responsável JOSÉ MIGUEL CHATKIN, foi recebido para análise ética no CEP Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUC/RS em 17/05/2016 às 15:31.

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características microbiológicas do Streptococcus pneumoniae em pacientes internados por doença pneumocócica invasiva em hospital terciário.

Pesquisador Responsável: JOSÉ MIGUEL CHATKIN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56187816.5.0000.5336

Submetido em: 13/05/2016


Instituição Proponente: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTENCIA

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_696359

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

23/02/2017

ScholarOne Manuscripts

 [Jornal Brasileiro de Pneumologia](#)[# Home](#)[/ Author](#)[○ Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Manuscript ID

JBPNEU-2017-0058

Title

COBERTURA VACINAL ANTI-PNEUMOCÓCICA TEÓRICA - ANÁLISE DE SOROTIPOS DE PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO

Authors

Dullius, Cynthia

Zani, Luciana

Chaktin, José Miguel

Date Submitted

23-Feb-2017

[Author Dashboard](#)