

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

BÁRBARA CAROLINE DIAS NAVES  
CAMILA VALE PORTO

**COMPARAÇÃO ENTRE A CIRCULAÇÃO DE CEPAS DE  
*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, CASOS DE PNEUMONIA ADQUIRIDA  
NA COMUNIDADE EM CRIANÇAS, ANTES E APÓS A IMPLEMENTAÇÃO  
DA VACINA PNEUMOCÓCICA, NO ESTADO DO PARÁ.**

Belém  
2019

BÁRBARA CAROLINE DIAS NAVES  
CAMILA VALE PORTO

**COMPARAÇÃO ENTRE A CIRCULAÇÃO DE CEPAS DE  
*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, CASOS DE PNEUMONIA ADQUIRIDA  
NA COMUNIDADE EM CRIANÇAS, ANTES E APÓS A IMPLEMENTAÇÃO  
DA VACINA PNEUMOCÓCICA, NO ESTADO DO PARÁ.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Ciências  
da Saúde da Universidade Federal  
do Pará para obtenção de grau de  
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof<sup>a</sup> Maria Cleonice  
Aguiar Justino.

Belém

2019

BÁRBARA CAROLINE DIAS NAVES  
CAMILA VALE PORTO

**COMPARAÇÃO ENTRE A CIRCULAÇÃO DE CEPAS DE  
*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, CASOS DE PNEUMONIA ADQUIRIDA  
NA COMUNIDADE EM CRIANÇAS, ANTES E APÓS A IMPLEMENTAÇÃO  
DA VACINA PNEUMOCÓCICA, NO ESTADO DO PARÁ.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Ciências  
da Saúde da Universidade Federal  
do Pará para obtenção de grau de  
Bacharel em Medicina.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dra. Maria Cleonice Aguiar Justino  
Universidade Federal do Pará – UFPA  
Orientadora

---

Profa. Dra. Aurimery Gomes Chermont  
Universidade Federal do Pará - UFPA  
Examinadora Interna

---

Prof. Dra. Joelma Karin Sagica Fernandes Paschoal  
Universidade Federal do Pará - UFPA  
Examinadora Interna

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

Aos meus pais, que lutaram ao meu lado para que esse sonho fosse realizado. Aos meus familiares e amigos, por todo o apoio e carinho a mim dedicados.

Bárbara Caroline Dias Naves

À Deus, à minha família, ao meu noivo e aos meus amigos, por serem meu porto seguro, por acreditarem em mim e não me deixarem desistir.

Camila Vale Porto

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Cleonice Aguiar por nos acolher e ajudar em todo o desenvolvimento do trabalho. Admiramos seu empenho e agradecemos pela oportunidade de aprender ao seu lado;

As professoras Joelma Paschoal e Aurimery Chermont por aceitarem nosso convite para participarem da banca examinadora e por contribuírem no aprimoramento do trabalho;

As nossas famílias e amigos, pelo apoio incondicional em cada etapa de nossa jornada acadêmica.

## RESUMO

**Introdução:** A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) tem como principal agente etiológico bacteriano o *Streptococcus pneumoniae*. No Brasil, foram registradas cerca de 34.000 internações por doenças pneumocócicas, entre 2004 e 2006, e a pneumonia pneumocócica representou 64,8% dessas hospitalizações. A vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) foi implementada na rotina de vacinação das crianças brasileiras de até 2 anos de idade em março de 2010, sendo o Brasil o primeiro país a introduzir a vacina no Programa Nacional de Imunização. **Objetivos:** O presente estudo tem por objetivo comparar a circulação de cepas de *S. pneumoniae* causadores de PAC, caracterizar as cepas invasivas por susceptibilidade a antibióticos e estimar o impacto no número de internações e óbitos provocados por PAC, em crianças entre 1 mês e 35 meses de idade, antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no Estado do Pará. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo, de caráter retrospectivo e de base populacional. No período anterior à introdução da vacina PCV10, os casos de PAC foram captados por meio de vigilância ativa diária, realizada em oito hospitais públicos e privados, em toda a região de Belém, onde foram avaliados resultados de isolamento bacteriano. Para efeitos de comparação com informações do período pós-vacinal, abrangendo as características das cepas de *S. pneumoniae* circulantes no Brasil, foram consultados os dados disponíveis no Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis por Pneumonias e Meningites Bacterianas (SIREVA II – Brasil). Os dados referentes às internações e óbitos causados por PAC no Estado do Pará foram obtidos por meio do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). **Resultados:** Em Belém, no período anterior à introdução da vacina PCV10, o sorotipo 14 foi predominante, representando 63,6% dos isolados. Os outros sorotipos encontrados foram 23B, 23F, 3 e 6B. Após a implementação da vacina houve redução do sorotipo 14, 6B e 23F e aumento significativo do 19A. Os sorotipos 3 e 6C se mantiveram entre os mais detectados. Em Belém, em 45,5% dos casos isolados através de vigilância ativa, no período pré-vacinal, foi observada resistência ao antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim, assim como à levofloxacina e à tetraciclina. No período pós-vacinal, os dados também revelaram maior resistência ao antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim, assim

como à eritromicina. Os dados de internações por pneumonia em crianças de 0 a 4 anos, no Estado do Pará, mostraram uma redução acentuada do número de hospitalizações, no período posterior a implantação da vacina PCV10, principalmente até o ano de 2016. **Conclusão:** A circulação de cepas de *S. pneumoniae* causando PAC, apresentou mudança no período posterior à implementação da vacina PCV-10, sendo observada diminuição da circulação de cepas caracterizadas como 14, 6B e 23F, presentes na PCV-10, e identificou-se aumento da prevalência dos sorotipos 19A e 3, que não estão incluídos na vacina. A resistência antimicrobiana das cepas de *S. pneumoniae* se manteve, especialmente contra o antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim. Houve redução acentuada do número de internações por PAC, porém modesta redução da mortalidade infantil, no estado do Pará. As maiores reduções de mortalidade por PAC, no Brasil, ocorreram em populações de baixa renda.

Palavras-chave: pediatria, pneumonia e vacina

## ABSTRACT

**Introduction:** Community-acquired pneumonia (CAP) has *Streptococcus pneumoniae* as its main bacterial etiological agent. In Brazil, about 34,000 hospitalizations for pneumococcal diseases were registered between 2004 and 2006, and pneumococcal pneumonia accounted for 64.8% of these hospitalizations. The 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) was implemented in routine vaccination of Brazilian children up to 2 years of age in March 2010, with Brazil being the first country to introduce the vaccine into the National Immunization Program. **Objective:** The objective of this study was to compare the circulation of *S. pneumoniae* strains causing CAP, to characterize invasive strains by susceptibility to antibiotics and to estimate the impact on the number of hospitalizations and deaths caused by CAP in children between 1 month and 35 months before and after the implementation of the 10-valent pneumococcal vaccine in the State of Pará. **Methodology:** This is a descriptive, retrospective and population-based study. In the period prior to the introduction of the PCV10 vaccine, PAC cases were collected through daily active surveillance, performed in eight public and private hospitals throughout the region of Belém, where bacterial isolation results were evaluated. For the purposes of comparison with post-vaccination information, covering the characteristics of strains of *S. pneumoniae* circulating in Brazil, data available from the System of Surveillance Networks of Agents Responsible for Bacterial Pneumonias and Meningitis (SIREVA II - Brazil) were consulted. Data on admissions and deaths caused by PAC in the State of Pará were obtained through the SUS Hospital Information System (SIH / SUS). **Results:** In Belém, before the introduction of the PCV10 vaccine, serotype 14 was predominant, representing 63.6% of the isolates. The other serotypes found were 23B, 23F, 3 and 6B. After the implementation of the vaccine there was reduction of serotype 14, 6B, 23F and significant increase of 19A. Serotypes 3 and 6C remained among the most detected. In Belém, resistance to the antibiotic sulfamethoxazole-trimethoprim, levofloxacin and tetracycline was observed in 45.5% of the cases isolated through active surveillance in the pre-vaccine period. In the post-vaccination period, the data also showed greater resistance to the antibiotic sulfamethoxazole-trimethoprim, as well as to erythromycin. Data from hospitalizations for pneumonia in children aged 0 to 4 years in the State of

Pará showed a marked reduction in the number of hospitalizations in the period after the implantation of the PCV10 vaccine, mainly until the year 2016.

**Conclusion:** Circulation of *S. pneumoniae* strains causing CAP, presented a change in the period after the implementation of the PCV-10 vaccine, with a decrease in the circulation of strains characterized as 14, 6B and 23F, present in PCV-10, there was an increase in the prevalence of serotypes 19A and 3, which are not included in the vaccine. The antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* strains remained, especially against the antibiotic sulfamethoxazole-trimethoprim. There was a marked reduction in the number of hospitalizations for PAC, but a modest reduction in infant mortality in the state of Pará. The greatest reductions in PAC mortality in Brazil occurred in low-income populations.

Key words: pediatrics, pneumonia and vaccine

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
1.1. OBJETIVOS.....	13
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
2.1. HISTÓRICO.....	14
2.2. ESTRUTURA DOS MICROORGANISMOS.....	14
2.3. EPIDEMIOLOGIA .....	15
2.4. PATOGÊNESE .....	16
2.5. QUADRO CLINICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	17
2.6. DIAGNÓSTICO.....	17
2.7. TRATAMENTO .....	19
2.8. PREVENÇÃO .....	20
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>24</b>
3.1. DESENHO DO ESTUDO .....	24
3.2. CASUÍSTICA .....	24
<b>3.2.1. População do estudo</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2.2. Critérios de inclusão e exclusão</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2.3. Duração do estudo</b> .....	<b>25</b>
3.3. MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS .....	26
<b>3.3.1. Coleta de amostras referente ao período de 2006 a 2007</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3.2. Coleta de dados referente ao período de 2012 a 2017 (SIREVA II – Brasil)</b> .....	<b>27</b>
<b>3.3.3. Coleta de dados referente ao número de hospitalizações e óbitos no período de 2007 a 2018 (SIH/SUS)</b> .....	<b>27</b>
3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
3.5. ASPECTOS ÉTICOS .....	28
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>29</b>
4.1. RESULTADOS DA VIGILÂNCIA ATIVA DE PAC EM BELÉM, PARÁ, NO PERÍODO ANTERIOR À INTRODUÇÃO DA VACINA PCV10.....	29
4.2. RESULTADO DA COLETA DE DADOS SOBRE CIRCULAÇÃO DE CEPAS DE S. PNEUMONIAE NO BRASIL, NO PERÍODO POSTERIOR À INTRODUÇÃO DA VACINA PCV10 .....	31

4.3.	RESULTADOS DA COLETA DE DADOS SOBRE INTERNAÇÕES E ÓBITOS CAUSADOS POR PAC, NO ESTADO DO PARÁ, NO PERÍODO ANTERIOR À INTRODUÇÃO DA VACINA PCV10.....	35
4.4.	RESULTADOS DA COLETA DE DADOS SOBRE INTERNAÇÕES E ÓBITOS CAUSADOS POR PAC, NO ESTADO DO PARÁ, NO PERÍODO POSTERIOR À INTRODUÇÃO DA VACINA PCV10.....	36
4.5.	COBERTURA VACINAL .....	37
5.	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>39</b>
6.	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>44</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>45</b>
	<b>APÊNDICE A</b> .....	<b>51</b>
	<b>APÊNDICE B</b> .....	<b>53</b>
	<b>APÊNDICE C</b> .....	<b>54</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) tem como principal agente etiológico bacteriano o *Streptococcus pneumoniae*, com mais de 91 sorotipos que acometem crianças e adultos. Globalmente, estima-se 13,8 milhões de casos novos por ano, o que faz da PAC a maior causa de morbidade dentre as doenças causadas por esse patógeno (SILVA et al., 2016).

Outras doenças causadas pelo *S. pneumoniae* também são causas de morbidade e mortalidade em crianças, com destaque para a otite média, a meningite e a bacteremia, especialmente em menores de três anos de idade (MOREIRA et al., 2016 e KOLIOU et al., 2018).

A colonização da nasofaringe tem muita influência no desenvolvimento de doença invasiva, contribuindo para a transmissão interpessoal e disseminação de patógenos na comunidade (KOLIOU et al., 2018). Essa colonização assintomática e sua transmissão são mais acentuadas, especialmente, entre as crianças de até 2 anos de idade (MENEZES et al., 2016 e WOUTERS et al., 2017).

Nos países em desenvolvimento, a estimativa global da incidência de PAC é de 0,29 episódios por criança por ano, em crianças de 1 a 5 anos de idade (SILVA et al., 2016). A incidência de doença pneumocócica invasiva em países desenvolvidos é estimada em 8 a 34 casos a cada cem mil habitantes, com taxa de mortalidade variando de 10% a 30% (SONG, NAHM e MOSELEY, 2013).

Nas Américas, os casos de PAC em crianças menores de cinco anos que requerem hospitalização correspondem a 20-40% do total de internações (SILVA et al., 2016). Na América Latina, anualmente, ocorrem cerca de 3.600 casos de meningite, 14.000 de bacteremia e 300.000 de pneumonia associada a pneumococos (CAIERÃO et al., 2014).

No Brasil, foram registradas cerca de 34.000 internações por doenças pneumocócicas, entre 2004 e 2006 e a pneumonia pneumocócica representou 64,8% dessas hospitalizações (SANTOS et al., 2013 e SILVA et al., 2016).

As principais fontes de óbitos evitáveis por vacina são as doenças pneumocócicas, especialmente a PAC, que representa cerca de 11% de todas as mortes em crianças menores de cinco anos, excluindo mortes neonatais e/ou HIV positivas (NEVES et al., 2013).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), ações globais de prevenção contra a doença pneumocócica representam uma prioridade. Administradas para crianças em um cronograma multidosado, as vacinas conjugadas pneumocócicas são incluídas nos Programas Nacionais de Imunização de 135 países, os quais representam mais de 60% dos países do mundo (SCHUCK-PAIM, 2019).

Ainda assim, quase 50% (66,6 milhões) das crianças no mundo não receberam a vacina, por viverem em países que não adotaram a anti-pneumocócica em seus programas de imunizações, dos quais 59% são países em desenvolvimento (OLIVEIRA, 2017).

A vacina conjugada 10-valente (PCV10) obteve pré-qualificação pela OMS em 2009 e foi implementada na rotina de vacinação das crianças brasileiras de até 2 anos de idade em março de 2010, sendo o Brasil o primeiro país a introduzir a vacina no Programa Nacional de Imunização (KUPEK e VIEIRA, 2016).

Juntamente com a transição epidemiológica resultante de condições socioeconômicas melhoradas no país, a PCV10 pode ter promovido mudanças nas características clínicas e epidemiológicas da PAC e da Doença Invasiva em crianças de até 5 anos (SBPT e SBP, 2011).

A PCV10 contém dez sorotipos de *S. pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) escolhidos pelo Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, através de pesquisas por vigilância laboratorial do pneumococo em toda a América Latina, no período de 2000 a 2008, por serem estes os mais prevalentes no país (KUPEK e VIEIRA, 2016).

A vacinação tem evidente impacto na faixa etária de 6 a 11 meses de idade e, no segundo ano pós-vacinação destes, demonstra impacto nas crianças com menos de 6 meses de idade, que não foram vacinadas, caracterizando provavelmente uma proteção indireta que atinge também crianças e adultos não vacinados (OLIVEIRA, 2017).

Em um país onde existem populações carentes e muito vulneráveis às infecções pneumocócicas, a vacinação infantil representa um importante avanço para a saúde pública, com grande impacto na redução de morbidade e mortalidade por doença causada pelo agente (OLIVEIRA, 2017).

### **1.1 OBJETIVOS**

- Comparar a circulação de cepas de *S. pneumoniae* causadores de PAC em crianças, antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no Estado do Pará.
- Caracterizar as cepas invasivas de *S. pneumoniae* por susceptibilidade a antibióticos, antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará.
- Estimar o impacto no número de internações e óbitos provocados por pneumonia adquirida na comunidade, antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 HISTÓRICO

A pneumonia tem sido relatada e observada desde a civilização grega. Ao longo da história foi ganhando importância, sendo descrita como a principal causa de morte da população no final dos anos 1800 e início de 1900. O *S. pneumoniae* foi descoberto em 1881 por Louis Pasteur e George Sternberg, a partir do isolamento de bactérias diplococos alongadas da saliva (BLASI et al., 2007 e CHOW, 2018).

Posteriormente, em 1883, essas bactérias foram associadas à pneumonia lobar, porém, apenas após o desenvolvimento da coloração de gram, em 1884, o *S. pneumoniae* foi diferenciado dos demais tipos de bactérias recém descobertos (CDC, 2015).

As vacinas pneumocócicas começaram a ser estudadas em 1911, no entanto, o interesse pelas pesquisas diminuiu após o surgimento da penicilina, pois ela se tornou o principal componente do tratamento das doenças bacterianas causadas pelo *S. pneumoniae*. A partir da década de 1960, a resistência a esse antimicrobiano foi sendo descrita e investigada, dificultando a resolução dessas infecções (CDC, 2015).

Os esforços para produção de uma vacina eficaz retornaram e em 1977 a primeira vacina pneumocócica foi licenciada nos Estados Unidos. Em 2000, foi licenciada a primeira vacina pneumocócica conjugada (CDC, 2015). No Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente chegou em 2010, sendo o primeiro país da América Latina a introduzi-la no seu Programa Nacional de Imunização (MOREIRA et al., 2016).

### 2.2 ESTRUTURA DO MICROORGANISMO

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma bactéria gram-positiva, capsulada, que se apresenta em mais de 90 sorotipos imunologicamente diferentes, de importância epidemiológica mundial na distribuição das doenças pneumocócicas invasivas como pneumonia bacterêmica, meningite, sepse, artrite e não-invasivas, como sinusite, otite média aguda, conjuntivite, bronquite e pneumonia (FIOCRUZ, 2014).

Os sorotipos descritos do pneumococo são identificados pela composição da sua cápsula polissacarídea, com dois antígenos: o ácido

teicoico e o ácido lipoteicoico. Sua nomenclatura pode ser classificada pelo sistema dinamarquês ou americano. Esses sorotipos são divididos em 46 grupos ou tipos numerados de 1 a 48 (os números 26 e 30 não estão em uso) (FREIRE, 2002).

As bactérias do *S. pneumoniae* geralmente são identificadas em diplococos, mas também podem se apresentar individualmente ou em cadeias curtas. A cápsula polissacarídea é determinante na patogenicidade do microorganismo. A partir de 2011, foram documentados 92 sorotipos a partir da sua reação com antíseros específicos. A maioria produz doença grave, e existem cerca de 10 mais comuns que são responsáveis por 62% das doenças invasivas no mundo (CDC, 2015).

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA

As doenças pneumocócicas são a principal causa de morbidade e mortalidade infantil no mundo, especialmente em países de baixa renda, mesmo sendo evitáveis por vacina. O Brasil faz parte dos 15 países com maior incidência de pneumonia; entre os anos 2000 e 2008 a taxa média de hospitalizações por ano devidas à PAC foi de 2.100 / 100.000 habitantes, 45% dos casos em crianças menores de 5 anos, causadas por *S. pneumoniae* (NEVES et al., 2013).

No Brasil, em 2016, a pneumonia foi causa de 886 óbitos infantis, de acordo com o DataSUS (SBP, 2018). Em 2010, uma pesquisa sobre a ocorrência de doenças pneumocócicas invasivas em vários locais brasileiros revelou que a maioria dos casos correspondeu a meningite (65,1%), seguida de pneumonia (20,5%) e bacteremia (11,2%) (NEVES et al., 2013).

O *S. pneumoniae* se tornou a principal causa de meningite bacteriana em crianças menores de 5 anos, após o declínio do *Haemophilus influenzae*, nos EUA. Em crianças menores de dois anos de idade, a doença invasiva por pneumococo mais comum é a bacteremia sem foco de infecção conhecido, que corresponde a 70%. Pneumonia é a causa de 12 a 16%. Os óbitos estimados foram de 200 crianças a cada ano (CDC, 2015).

Os sorotipos do *S. pneumoniae* que causam doença variam de acordo com a idade, tipo de doença, gravidade, região geográfica e período. No

mundo, antes da introdução das vacinas, a doença pneumocócica era causada em mais de 70% dos casos pelos sorotipos 6 e 11, em crianças (WHO, 2012).

De acordo com estudos sobre as doenças pneumocócicas, diversos fatores influenciam na sua incidência. A presença de doença falciforme e comprometimento imunológico aumentam o risco em até 50 vezes de doença invasiva. Há aumento das taxas em grupos étnicos específicos, como os nativos do Alasca, afro-americanos, indígenas americanos, e crianças que frequentam creches tem o risco aumentado em duas a três vezes (CDC, 2015).

## 2.4 PATOGÊNESE

O ser humano é o único hospedeiro natural do pneumococo, colonizando de maneira assintomática a nasofaringe de adultos e, principalmente, de crianças de até 3 anos, resultando em uma importante forma de transmissão horizontal do patógeno, a transmissão interpessoal (LEITE, 2014).

Esporadicamente, esta colonização resulta em invasão dos pulmões, sangue ou ouvido médio e a partir de então há a propensão para que ocorram as doenças invasivas, que se caracterizam pela instalação do micro-organismo em regiões antes estéreis como o sangue, o líquido, ou os líquidos pleural, sinovial e pericárdico (LEITE, 2014).

O *S. pneumoniae* não possui reservatório em animais, existindo apenas na nasofaringe humana, com transmissão proveniente de outros humanos. Múltiplos fatores influenciam sua colonização, destacando-se entre eles a susceptibilidade do indivíduo e a virulência das estirpes (SONG, NAHM e MOSELEY, 2013).

A resposta imune do hospedeiro local desempenha um papel regulador importante na colonização de agentes patogênicos na nasofaringe e as baixas taxas de transmissão em adultos sugerem a existência de proteção imunológica após exposição prévia. Sorotipos pouco imunogênicos tendem a colonizar por períodos mais longos (SONG, NAHM e MOSELEY, 2013).

O papel mais importante na patogênese do *S. pneumoniae* diz respeito às cápsulas pneumocócicas, implicando no desenvolvimento da vacina. A distribuição de sorotipos de cápsulas pneumocócicas varia geograficamente e

temporariamente em termos de transporte nasofaríngeo, patogenicidade e apresentação clínica (SONG, NAHM e MOSELEY, 2013).

## **2.5 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

A doença pneumocócica pode se apresentar sob diferentes síndromes clínicas: pneumonia, bacteremia e meningite, sendo a pneumonia a mais comum (CDC, 2015).

O quadro clínico da PAC consiste em tosse, febre, taquipneia, tiragens subcostais, crepitações, dor torácica, hipoxemia e sintomas sistêmicos associados. Segundo a OMS, classifica-se como pneumonia grave aquela que se dá em crianças de dois meses a cinco anos, associada à tiragem subcostal. Quando a criança também possui outros sinais de gravidade, classifica-se como pneumonia muito grave (SBP, 2018).

Os sinais de gravidade da PAC dividem-se de acordo com a faixa etária. Em menores de dois meses considera-se frequência respiratória maior de 60 incursões por minuto, tiragem subcostal, febre alta ou hipotermia, recusa do seio materno por mais de três mamadas, sibilância, estridor em repouso, letargia, sonolência anormal ou irritabilidade excessiva (SBP, 2018).

Já em maiores de dois meses, considera-se tiragem subcostal, estridor em repouso, recusa de líquidos, convulsão, alteração do sensório e vômito incoercível (SBP, 2018).

Os dois principais diagnósticos diferenciais da PAC são a síndrome infecciosa e a insuficiência respiratória aguda, a qual deve ser sempre investigada em casos de febre sem sinais de foco pulmonar à radiografia, com ênfase no exame físico e nos dados epidemiológicos. Dentro das causas de insuficiência respiratória aguda, a bronquiolite viral aguda, a traqueobronquite aguda e a crise de asma são os principais diagnósticos diferenciais (SBP, 2018).

## **2.6 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico correto e a intervenção precoce com terapêutica adequada são os pontos fundamentais para reduzir a mortalidade e as complicações pela Pneumonia Adquirida na Comunidade.

O diagnóstico de PAC deve ser suspeitado sempre que houver a presença de tosse, taquipneia sem sibilância e febre (JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA, 2007). O diagnóstico clínico com exame físico completo, deve sempre anteceder qualquer exame laboratorial ou radiológico.

A radiografia de tórax não deve ser solicitada rotineiramente para realização de diagnóstico de pneumonia em crianças sem sinais de gravidade ou necessidade de tratamento hospitalar, já que não há evidências que altere a conduta e resultados obtidos (SBP, 2018).

A radiografia de tórax tem como indicações a dúvida diagnóstica (embora radiografia sem alterações não exclua pneumonia e radiografia alterada pode ser interpretada como normal), a pneumonia com hipoxemia, desconforto respiratório, entre outros sinais de gravidade; a falha terapêutica em 48 a 72h ou se piora progressiva, para verificar se há complicações como empiema, pneumotórax ou escavação; no paciente hospitalizado (em PA e perfil). Se boa resposta clínica após tratamento, não deverá ser realizada para controle (SBP, 2018).

Frente a necessidade de realização da radiografia de tórax, o padrão radiográfico mais frequente nas PACs são as opacidades alveolares. Estas podem ser homogêneas, acompanhadas de broncograma aéreo, caracterizando achado de consolidação (PINHEIRO e OLIVEIRA, 2007).

Podem apresentar-se também como imagens intersticiais, reticulares ou reticulonodulares, e padrão tumoral, situação conhecida como “pneumonia redonda”. As imagens alveolares podem apresentar escavações ou derrame pleural, achados associados a maior gravidade do quadro (PINHEIRO e OLIVEIRA, 2007).

Há mais de 20 anos a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a valorização da queixa de tosse e taquipneia como sugestivo de pneumonia em menores de 5 anos, normas adotadas no mesmo período pelo Ministério da Saúde do Brasil. Na prática clínica a associação destes sintomas a parâmetros objetivos é utilizada na classificação da gravidade, como já descrito anteriormente (JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA, 2007).

Em relação aos exames complementares, apesar de não serem essenciais, estes podem auxiliar o processo diagnóstico. A hemocultura, assim como a pesquisa viral em secreções respiratórias são recomendadas para

definição do agente etiológico em todos os pacientes hospitalizados por PAC. Além destes, o teste de aglutinação do látex para a pesquisa de antígenos do pneumococo e do *H. influenzae* tipo B no líquido pleural ou urina, pode ser utilizado até cerca de cinco dias após o início da antibioticoterapia (SBP, 2018).

Dosagens de proteína C-reativa, procalcitonina, velocidade de hemossedimentação e contagem de leucócitos, são testes inespecíficos e pouco têm valor na definição da etiologia da PAC, podendo sugerir infecção bacteriana quando os valores forem muito elevados, ao que tudo indica, acima do percentil 90. Em pacientes hospitalizados com piora clínica progressiva ou necessidade de internação em CTI, deve-se lançar mão de testes mais invasivos como broncoscopia ou biópsia pulmonar (SPB, 2018).

A pesquisa de Gram e a cultura do escarro não são recomendadas rotineiramente em consequência da dificuldade de obtenção e da interpretação na criança devido à contaminação por germes da orofaringe. A presença de um único tipo de bactéria pode sugerir o diagnóstico (JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA, 2007).

## **2.7 TRATAMENTO**

Para estabelecer uma conduta na PAC em crianças e lactentes, é imperativa a classificação da gravidade da afecção através de critérios clínicos. Considera-se como principais sinais de gravidade achados como tiragem subcostal, dificuldade de ingestão de líquidos, gemência, batimentos de asa de nariz e cianose central (SBP, 2018).

Outros critérios a serem considerados são a presença de febre acima de 38,5°C, sinais sistêmicos de infecção, como aumento do tempo de enchimento capilar e  $SpO_2 < 92\%$ , são indicações formais de hospitalização por PAC (SBP, 2018).

As principais indicações de internação em CTI para crianças e lactentes diagnosticadas com PAC são sepse e insuficiência respiratória. A necessidade de cuidados intensivos é sustentada quando o paciente se mantém incapaz de manter uma  $SpO_2 > 92\%$  com  $FiO_2 > 0,6$ ; quando há aumento da taquicardia ou taquipneia associada a dificuldade respiratória grave, fadiga, apneia e respiração irregular (SBP, 2018).

O início do tratamento da pneumonia geralmente se dá de forma empírica, pois os exames realizados com objetivo de isolar o agente necessitam de um tempo maior que o disponível para sua conclusão. Para a escolha do antimicrobiano considera-se a epidemiologia da doença, o que inclui a clínica e a faixa etária do paciente somada a fatores regionais (JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA, 2007).

A primeira escolha no tratamento ambulatorial da PAC, em crianças de 2 meses a cinco anos, é a amoxicilina na dose de 50 mg/kg/dia dividida em 2 ou 3 tomadas. O tratamento com macrolídeos em crianças acima de 5 anos é indicado quando há suspeita de pneumonia atípica. Na maioria dos casos, o tratamento convencional com amoxicilina é o mais eficaz (SBPT e SBP, 2011).

Quando o paciente apresenta condições de receber tratamento domiciliar, um retorno deve ser marcado após 24 a 72h do início da terapêutica instalada ou se houver piora clínica, em qualquer momento. À frente de uma evolução favorável, manter a medicação até 7 dias. Se houver piora ou ausência de resposta, a internação hospitalar deve ser considerada (SBPT e SBP, 2011).

A OMS recomenda, em crianças de 2 a 59 meses de idade, o tratamento de pneumonia sem tiragem subcostal com amoxicilina oral na dose já mencionada; enquanto que o tratamento da pneumonia grave deve ser realizado com ampicilina parenteral (50mg/kg/dose) de 6/6 horas ou penicilina cristalina (150.000U/kg/dia) a cada 6 horas; nos menores de 2 meses de idade, deve ser associado à gentamicina (7,5mg/kg/dia) a cada 12 horas ou amicacina (15mg/kg/dia) de 12 em 12 horas (SBP, 2018).

Como segunda opção por via oral deve ser realizada a associação da amoxicilina com inibidores da beta-lactmase. Além disso, recomenda como tratamento da pneumonia atípica o uso de azitromicina (10mg/kg/dia), dose única diária por 5 dias ou claritromicina (7,5mg/kg/dose) a cada 12 horas durante 10 dias (SBP, 2018).

## **2.8 PREVENÇÃO**

A implementação da vacinação representa uma das maiores conquistas para a saúde pública em todo mundo no último século, por ser considerada

uma das medidas de prevenção mais seguras e com melhor relação custo-efetividade para os sistemas de saúde e para o indivíduo (SARTORI, 2016).

A OMS estima que aproximadamente 2,5 milhões de mortes por ano são prevenidas pela vacinação infantil no mundo; sendo assim, recomenda a implementação de Programas Nacionais de Imunização, uma vez que esses programas estarão adequados às políticas de saúde de cada país (SARTORI, 2016).

Com o intuito de reduzir as desigualdades de acesso à vacinação infantil, a organização Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI) em parceria com a OMS convoca instituições públicas e privadas a atuar em diversos países que possuam altas taxas de mortalidade infantil no incentivo à imunização, e desde sua criação estima-se que mais de sete milhões de mortes no mundo causadas por hepatite B, coqueluche, sarampo, doença pneumocócica, polio, diarreia por rotavírus e febre amarela foram evitadas (SARTORI, 2016).

Ademais, um estudo conduzido nos países em atuação da GAVI revelou que por efeito da vacinação nesses países é previsto um aumento taxa de sobrevivência de cinco por 1.000 habitantes em 2005 para 16 por 1.000 habitantes em 2020 (SARTORI, 2016).

No início da década de 2000 foram introduzidas pela primeira vez as vacinas antipneumocócicas no mundo. A partir da avaliação da eficácia destas, somada ao avanço do campo da imunogenicidade, evidencia-se sua primordial importância no âmbito do controle e prevenção das doenças pneumocócicas invasivas, que ocupam o primeiro lugar das causas de morte evitáveis por vacinação (GRANDO et al., 2015).

O papel mais importante na patogênese do *S. pneumoniae* diz respeito às cápsulas pneumocócicas, implicando no desenvolvimento da vacina. A distribuição de sorotipos de cápsulas pneumocócicas varia geograficamente e temporariamente em termos de transporte nasofaríngeo, patogenicidade e apresentação clínica (SONG, NAHM e MOSELEY, 2013).

Noventa e três diferentes tipos capsulares de *S. pneumoniae* foram detectados. Um seleto grupo de sorotipos é responsável pela maioria das doenças invasivas, principalmente nas crianças. Alguns sorotipos

demonstraram resistência à penicilina, como os 6B, 6A, 9V, 14, 15A, 19F, 23F e 19A, chamados "sorotipos pediátricos" (SANTOS et al., 2013).

A serotipagem é necessária para monitorar as tendências epidemiológicas após a introdução de vacinas conjugadas de polissacarídeos específicos de sorotipo, que incluem sorotipos comumente encontrados em transporte e doença (SANTOS et al., 2013).

A primeira vacina pneumocócica conjugada, que inclui 7 sorotipos vacinais distintos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), apresentou eficácia de aproximadamente 80% na prevenção dos casos de doença invasiva pelos sorotipos vacinais em todo o mundo, demonstrando assim desempenho satisfatório (GRANDO et al., 2015).

A implementação da vacina conjugada pneumocócica 7-valente (PCV7) gerou alterações nos sorotipos circulantes de *Streptococcus pneumoniae* e diminuição da incidência de doença pneumocócica invasiva (DPI) em todo o mundo. Desde então foram notados aumentos nas incidências de doenças causadas por sorotipos não-PCV7 (SANTOS et al., 2013).

As novas vacinas conjugadas PCV10 e PCV13 foram introduzidas para substituir o PCV7 e expandir a cobertura de proteção. A vigilância contínua é crucial para monitorar a eficácia da vacina e a reposição do serotipo em diferentes regiões geográficas (SANTOS et al., 2013).

A formulação 10-valente (PCV10) inclui, além dos sorotipos PCV7, sorotipos 1, 5 e 7F e a vacina conjugada 13-valente (PCV13), inclui todos os sorotipos PCV10 mais o 3, 6A e 19A. Relatórios iniciais disponíveis apontam para a eficácia dessas vacinas de valência expandida contra os sorotipos incluídos nas suas formulações (KUPEK e VIEIRA, 2016).

A partir de recomendações da OMS baseadas em estudos de eficácia da PCV7, foi aprovada a implantação da PCV10, que trouxe perspectivas para o controle da doença pneumocócica no Brasil, destacando o país como o precursor na implantação da vacina no Serviço Público de Saúde, representado pelo Sistema Único de Saúde (SANTORI, 2016).

Em 2010, a PCV-10 foi disponibilizada no calendário de vacinação brasileiro, para as crianças com dois anos ou menos, sendo recomendadas três doses, aos dois, quatro e seis meses de idade, e um reforço entre 12 e 15 meses. Em 2011, observou-se redução de 30% no número de casos de

meningite pneumocócica para crianças dessa mesma faixa etária (SBPT e SBP, 2011).

De acordo com a portaria número 14 do Diário Oficial da União, de 1º de março de 2019, a vacina PCV-13 foi incorporada ao Programa Nacional de Imunização para pacientes de alto risco acima de 5 anos de idade (vivendo com HIV/AIDS, oncológicos, transplantados de medula óssea e de órgãos sólidos), tornando-a disponível no Sistema Único de Saúde - SUS.

A PCV-23 já estava disponível nos Centros de Referência Imunobiológicos Especiais (CRIE), com indicações específicas, em crianças (com 2 anos de idade ou mais) e adultos imunocompetentes com doença pulmonar ou cardiovascular crônica grave, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, diabetes mellitus insulino dependente, cirrose hepática, fístula liquórica; e em crianças (com 2 anos de idade ou mais) e adultos, com asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatias, imunodeficiência congênita ou adquirida, pessoas HIV+ e doentes com AIDS (SECRETARIA DE SAÚDE, 2019).

A incidência de doenças em áreas em desenvolvimento deve ser monitorada após a introdução de vacinas para investigar seus efeitos sobre a prevalência da doença. De acordo com a OMS, o impacto da PCV deve ser cuidadosamente monitorizado como parte de um sistema de vigilância de sentinela de rotina (SANTOS et al., 2013).

A queda nas incidências de hospitalizações e óbitos de crianças de até dois anos com meningites bacterianas é justificada também por outras iniciativas preventivas do governo federal, como a oferta das vacinas contra as meningites por *Neisseria meningitidis* (meningococo) e *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), além da PCV10. Todas fazem parte do calendário básico do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e são ofertadas no SUS (SBPT e SBP, 2011).

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo descritivo, de caráter retrospectivo e de base populacional. A realização da pesquisa tem como local Belém e sua região Metropolitana.

No período anterior à introdução da vacina PCV10 (2006 e 2007), os casos de PAC foram captados por meio de vigilância ativa diária, realizada em oito hospitais públicos e privados, em toda a região de Belém, onde foram avaliados resultados de isolamento bacteriano, realizados na Seção de Bacteriologia, por ocasião do estudo realizado no Instituto Evandro Chagas (IEC) em parceria com a GlaxoSmithKline (GSK) intitulado “Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in cases of paediatric community-acquired pneumonia in Belém, Brazil, before the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine”. Para efeitos de comparação com informações do período pós-vacinal (2012 e 2017), abrangendo as características das cepas de *S. pneumoniae* circulantes no Brasil, foram consultados os dados disponíveis no Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis por Pneumonias e Meningites Bacterianas (SIREVA II – Brasil).

Os dados referentes às internações e óbitos causados por PAC no Estado do Pará, antes e após a implementação da PCV10 (2007 a 2018), foram obtidos por meio do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

#### **3.2 CASUÍSTICA**

##### **3.2.1 População do estudo**

No período anterior à introdução da vacina PCV10 (2006 e 2007), a população-alvo da vigilância ativa para pneumonia adquirida na comunidade incluiu crianças com idade entre um mês ( $\geq 28$  dias) até 35 meses, com suspeita clínica de PAC, de acordo com o protocolo do estudo.

Os dados disponíveis no SIREVA II abrangeram uma população de crianças com idade de 0 a 59 meses, diagnosticadas com PAC causada por *S. pneumoniae*, em todo o território brasileiro, no período posterior à introdução da vacina (2012 a 2017). Os dados disponíveis do SIH/SUS referentes às

internações e óbitos causados por PAC incluem crianças com idade de 0 a 4 anos, no Estado do Pará, durante o período de 2007 a 2018. Não foi possível obter a estratificação na faixa etária até 35 meses - a mesma do período pré-vacinação - devido limitações dos sistemas.

### **3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão preconizados pela pesquisa desenvolvida pelo Instituto Evandro Chagas, para vigilância ativa de PAC causada por *S. pneumoniae*, no período anterior à introdução da vacina PCV10, abrangeram crianças com idade entre 28 dias e 35 meses, de gênero feminino ou masculino, no momento da coleta de fluido corporal geralmente estéril.

Tais crianças deviam ser residentes na área de vigilância por pelo menos 90 dias, ou desde o nascimento (se idade entre 28 e 90 dias), antes da coleta do material. Foram excluídas do estudo crianças com idade menor que 28 dias ou maior que 35 meses e 30 dias, e crianças residentes na área de vigilância de PAC por menos de 90 dias.

Para a presente pesquisa, os critérios de inclusão dos dados do SIREVA II englobaram crianças com idade de 0 a 59 meses de gênero feminino ou masculino, diagnosticadas com PAC causada por *S. pneumoniae*, no Brasil. Excluíram-se as crianças fora da faixa etária descrita ou diagnosticadas com PAC causada por outro agente etiológico.

Os critérios de inclusão dos dados do SIH/SUS englobaram crianças com idade entre 0 e 4 anos, de gênero feminino ou masculino, hospitalizadas por PAC no Estado do Pará. Excluíram-se as crianças fora da faixa etária descrita.

### **3.2.3 Duração do estudo**

O levantamento de dados da pesquisa abrangeu o período compreendido entre 2006 e 2018.

### 3.3 MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

#### 3.3.1 Coleta de amostras referente ao período de 2006 a 2007 (estudo desenvolvido pelo IEC)

Todas as crianças com suspeita clínica de PAC ou com síndrome febril e radiografia torácica realizada em um dos centros de vigilância, coletaram amostras de rotina. Estas amostras incluíram sangue e/ou outros fluidos corporais, que podem incluir líquido cefalorraquidiano, derrame pleural, líquido sinovial, líquido peritoneal ou líquido pericárdico.

Sempre que possível, os soros foram obtidos de todos os casos suspeitos de PAC no momento em que a radiografia torácica era solicitada (ou dentro de 12 horas após a hospitalização), e idealmente antes da administração da primeira dose de antibiótico.

A manipulação de todas as amostras coletadas para isolamento, identificação de *S. pneumoniae* e cultivo estava de acordo com os protocolos padrão do laboratório local [Instituto Evandro Chagas (IEC), Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil]. Uma vez identificadas as cepas como *S. pneumoniae*, a cultura foi enviada ao Laboratório de Referência (Eurofins Medinet Inc., EUA) para confirmação, teste de sensibilidade antimicrobiana e sorotipagem capsular.

Todas as amostras de sangue e outros fluidos corporais foram inoculados em frascos de cultura de sangue, seguidos por uma incubação utilizando um sistema de cultura de sangue totalmente automatizado monitorizado continuamente durante cerca de 5-7 dias ou até a amostra ser considerada positiva.

As culturas automatizadas positivas (ou outros tipos de cultura) foram subcultivadas por plaqueamento em placas de chocolate e ágar de sangue e incubadas aerobicamente com 5-10% de CO<sub>2</sub> a 35°C durante 48 horas. A identificação das colônias de cocos gram-positivos do *S. pneumoniae* efetivou-se no laboratório local do IEC, essencialmente como descrito no Manual de Microbiologia Clínica [1995] ou utilizando a diferenciação de sistema automatizada: Vitek2 (BioMerieux®, France).

Preparou-se todas as cepas positivas presuntivas de *S. pneumoniae* em meio de leite desnatado ou outro meio de crio-conservação e armazenadas

a -20°C ou -70°C e sub-cultivadas em ágar sangue e chocolate, uma vez tendo a confirmação da data de remessa para o laboratório de referência.

Submeteram-se os isolados confirmados de *S. pneumoniae* a testes de sensibilidade aos antimicrobianos de acordo com as diretrizes do CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) de 2007 [CLSI, 2012]. O padrão de sensibilidade antibiótica foi avaliado contra: penicilina, clindamicina, cloranfenicol, eritromicina, rifampicina, tetraciclina, sulfametoxazol-trimetoprim e levofloxacina usando o método de disco-difusão (Oxoid, Cambridge, UK).

### **3.3.2 Coleta de dados referente ao período de 2012 a 2017 (SIREVA II - Brasil)**

Entre 2012 e 2017, período posterior à introdução da vacina, obteve-se os dados sobre as características fenotípicas e moleculares das cepas de *S. pneumoniae* nos estados brasileiros, através da vigilância nacional de base laboratorial, realizada pelo Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis por Pneumonias e Meningites Bacterianas (SIREVA II – Brasil).

O Instituto Adolfo Lutz faz parte dessa rede, coordenada pela Organização Panamericana de Saúde, WDC, integrando a rede global IB-VPD (Global Invasive Bacterial Vaccine Preventable Diseases) da Organização Mundial da Saúde.

### **3.3.3 Coleta de dados referente ao número de hospitalizações e óbitos do período de 2007 a 2018 (SIH/SUS)**

Os dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) têm como finalidade registrar os atendimentos de internações hospitalares financiadas pelo SUS, a fim de gerar relatórios que servirão como base para o pagamento dos estabelecimentos de saúde por seus gestores.

## **3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados obtidos foram analisados pelo Biostat 5.0 e a representação foi realizada em quadros, tabelas e gráficos. No período anterior à introdução da vacina PCV10 as características demográficas (idade, sexo, raça, altura e peso) foram tabuladas e os valores médios de idade, altura e peso (incluindo o desvio padrão) dos participantes determinados. O presente estudo utilizou

como fonte para obtenção das informações os bancos de dados de instituições governamentais, não implicando em nenhuma mudança de conduta ou intervenção para os pacientes, sem qualquer malefício aos envolvidos na pesquisa.

### **3.5 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará sob CAAE: 85505317.4.0000.0018 e número do Parecer: 2.673.462 (Apêndice A) e utilizou como fonte para obtenção das informações os bancos de dados de instituições governamentais, não implicando em nenhuma mudança de conduta ou intervenção para os pacientes, sem qualquer malefício aos envolvidos na pesquisa.

Como benefício o estudo propõe o desenvolvimento de análises estatísticas que visam o estabelecimento da epidemiologia do *S. pneumoniae* e da importância da Vacina Pneumocócica 10-valente para o cenário de saúde paraense.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Resultados da vigilância ativa de PAC em Belém, Pará, no período anterior à introdução da vacina PCV10 (2007 a 2009)

Foram examinadas 46.489 crianças, com idade entre 1 e 35 meses, nos locais de vigilância, dos quais 2.866 (6,2%) foram considerados suspeitos de casos de PAC. Amostras de fluidos corporais normalmente estéreis, principalmente sangue, foram obtidos de 1.380 casos suspeitos de PAC, dos quais 11 isolados de *S. pneumoniae* foram recuperados. O sorotipo 14 foi predominante, representando 63,6% dos isolados. Desfechos clínicos favoráveis foram relatados para a maioria (97,3%) das crianças com suspeita de PAC (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais dos casos de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) registrados entre crianças com idade < 3 anos em Belém, Pará, Brasil.

Características	Categorias	N = 2866	
		N	%
Coleta de amostras	Não	1486	51.8
	Sim	1380	48.2
Presença de SP	Não	1369	99.2
	Sim	11	0.8
Sorotipo de SP	14	7	63.6
	23B	1	9.1
	23F	1	9.1
	3	1	9.1
	6B	1	9.1
Tipo de FCNE	Sangue	1378	99.9
	LCR	0	0.0
	Líquido pleural	2	0.1
Resultado	Recuperado	2789	97.3
	Com sequelas	1	0.0
	Morte	3	0.1
	Desconhecido	73	2.5

N = número total de casos; SP = *S. pneumoniae*; FCNE = Fluido Corporal Normalmente Estéril

Fonte: pesquisa dos autores

Em relação à susceptibilidade antimicrobiana para os 11 isolados de *S. pneumoniae*, a resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim foi observada em 5

(45,5% dos isolados), a maioria relacionada ao sorotipo 14 e envolvendo crianças na faixa etária de 21 a 30 meses. As cepas do sorotipo 14 também foram resistentes à levofloxacina e resistentes à tetraciclina em pacientes com 21 e 7 meses, respectivamente. Não foi detectada resistência aos antibióticos testados em 4 cepas pneumocócicas incluindo os sorotipos 3, 14, 23B e 23F (Quadro 1).

Quadro 1 - Distribuição do sorotipo pneumocócico de acordo com idade e resistência antimicrobiana em crianças em Belém, Pará, Brasil.

<b>Idade (meses)</b>	<b>Serotipo</b>	<b>Resistência antibiótica</b>
4	3	Não detectado
8	14	Não detectado
21	14	Levofloxacino
27	14	Sulfametoxazol-Trimetoprim
16	23B	Não detectado
30	6B	Sulfametoxazol-Trimetoprim
16	23F	Não detectado
7	14	Tetraciclina
21	14	Sulfametoxazol-Trimetoprim
24	14	Sulfametoxazol-Trimetoprim
25	14	Sulfametoxazol-Trimetoprim

Fonte: pesquisa dos autores

Quanto aos sintomas apresentados, observou-se que a maioria dos pacientes desenvolveu febre (temperatura axilar  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ), apresentou um padrão consolidado na radiografia torácica e valores superiores a 40 mg/mL na análise da PCR. O tempo médio de internação hospitalar foi de sete dias (variação de 4 a 12 dias).

Todos esses pacientes se recuperaram completamente após o tratamento antimicrobiano. Dos seis pacientes para os quais a informação sobre o tratamento estava disponível, cinco receberam ampicilina intravenosa administrada como terapia antibiótica única ou combinada (Quadro 2).

Quadro 2 - Parâmetros clínicos avaliados em 11 casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) segundo o sorotipo entre crianças com idade < 3 anos em Belém, Pará, Brasil.

Soro-tipo	Temperatura axilar (°C)	Padrão de raio-x de tórax	PCR (mg/L)	Hospitalização (dias)	Antibiótico-terapia
3*	39.0	Normal	48	ND	Cefalexina
14*	38.2	Normal	96	ND	NA
14	40.0	Consolidado	96	11	NA
14	38.3	Consolidado	96	6	Ampicillina
14	ND	Consolidado	14	7	NA
14	40.0	Consolidado	96	7	NA
14	38.3	Consolidado	96	12	Ampicillina+ Gentamicina+ Ceftriaxone+ Amicacina
14	41.0	Consolidado	NR	8	Ampicillina
6B	41.0	Não consolidado	96	4	Penicillina
23B	38.0	Normal	24	5	Ampicillina
23F	36.6	Não consolidado	6	5	Ampicillina+ Gentamicina

\*, Pacientes não hospitalizados; ND: Não disponível; NR = Não realizado

Fonte: pesquisa dos autores

#### 4.2 Resultados da coleta de dados sobre circulação de cepas de *S. pneumoniae* no Brasil, no período posterior à introdução da vacina PCV10 (2012-2017)

Os dados sobre a circulação das cepas de *S. pneumoniae*, no período de 2012 a 2017, foram obtidos a partir do SIREVA II - Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis por Pneumonias e Meningites

Bacterianas, do Instituto Adolfo Lutz. A faixa etária disponível para estudo englobava crianças de 0 a 59 meses. Nesse período evidenciou-se redução da quantidade de cepas isoladas (Tabela 2).

Tabela 2 – Número de cepas invasivas de *S. pneumoniae* em casos de pneumonia, em crianças de 0 a 59 meses no Brasil.

<b>ANO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>2012</b>	51	25,9
<b>2013</b>	28	18,2
<b>2014</b>	29	20,1
<b>2015</b>	18	12,9
<b>2016</b>	28	18,7
<b>2017</b>	19	21,6

Fonte: pesquisa dos autores, SIREVA II - Brasil

Nos anos de 2012 a 2017, o maior número de cepas foi encontrado em hemocultura, seguido pelo líquido cefalorraquidiano. Também foram analisados o líquido pleural e outros líquidos estéreis, como secreções de abscessos e líquido ascítico (Tabela 3).

Tabela 3 – Número de cepas invasivas por fonte de isolamento, em crianças de 0 a 59 meses no Brasil.

<b>ANO</b>	<b>Fonte de isolamento</b>									
	<b>Hemocultura</b>		<b>LCR</b>		<b>Líquido pleural</b>		<b>Outros líquidos estéreis</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>2012</b>	106	53,8	70	35,5	20	10,2	1	0,5	197	18,6
<b>2013</b>	81	52,6	58	37,7	12	7,8	3	1,9	154	14,9
<b>2014</b>	83	57,6	50	34,7	10	6,9	1	0,7	144	13,8
<b>2015</b>	79	56,4	48	34,3	8	5,7	5	3,6	140	16,2
<b>2016</b>	77	51,3	56	37,3	15	10	2	1,3	150	17,5
<b>2017</b>	88	19,4	50	18,5	10	45,5	1	11,1	149	19,8

Fonte: pesquisa dos autores, SIREVA II - Brasil

Os sorotipos mais encontrados em 2012 foram o 3, 14 e 19A. Nos demais anos, houve redução significativa do sorotipo 14, 6B e 23F e aumento

do 19A. Os sorotipos 3 e 6C se mantiveram entre os mais prevalentes (Quadro 3).

Quadro 3 – Distribuição dos sorotipos capsulares das cepas invasivas mais prevalentes em crianças de 0 a 59 meses no Brasil.

Sorotipo	ANO					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>3</b>	28	16	10	12	9	18
<b>6C</b>	8	13	6	10	8	15
<b>6B</b>	12	7	4	0	1	0
<b>8</b>	2	4	3	2	4	4
<b>10A</b>	-	4	3	5	7	4
<b>14</b>	28	4	2	2	0	5
<b>15A</b>	3	7	0	2	2	5
<b>16F</b>	2	2	0	1	2	6
<b>19A</b>	19	19	37	40	47	48
<b>23B</b>	2	1	5	3	4	5
<b>23F</b>	11	3	2	3	2	1

Fonte: pesquisa dos autores, SIREVA II - Brasil

Em todos os anos, foi registrada maior resistência aos antibióticos sulfametoxazol-trimetoprim e eritromicina. Já o cloranfenicol, a ceftriaxona e a penicilina apresentaram mais eficácia no combate ao pneumococo. Todas as cepas analisadas foram suscetíveis à Vancomicina. Os casos analisados são de quadros não meningites (Tabela 4).

Tabela 4 – Suscetibilidade do *S. pneumoniae* a diferentes antimicrobianos em casos de doença invasiva, exceto meningite, no Brasil.

ANO	Antibiótico	Suscetível		Intermediário		Resistente	
		n	%	N	%	N	%
2012	Penicilina	98	92,5	8	7,5	0	0,0
	Ceftriaxona	104	98,1	2	1,9	0	0,0
	Eritromicina	166	84,3	0	0,0	31	15,7
	Sulfametoxazol-trimetoprim	108	54,8	16	8,1	73	37,1
	Cloranfenicol	197	100,0	-	-	0	0,0
2013	Penicilina	82	89,1	10	10,8	0	0,0
	Ceftriaxona	88	95,7	4	4,3	0	0,0
	Eritromicina	119	77,3	0	0,0	35	22,7
	Sulfametoxazol-trimetoprim	83	53,9	14	9,1	57	37,0
	Cloranfenicol	153	99,4	-	-	1	0,6
2014	Penicilina	71	81,6	16	18,3	0	0,0
	Ceftriaxona	78	89,7	9	10,3	0	0,0
	Eritromicina	102	71,3	0	0,0	41	28,7
	Sulfametoxazol-trimetoprim	79	55,2	11	7,7	53	37,1
	Cloranfenicol	142	100,0	-	-	0	0,0
2015	Penicilina	68	80	17	20	0	0,0
	Ceftriaxona	70	82,4	15	17,6	0	0,0
	Eritromicina	94	67,1	0	0,0	46	32,9
	Sulfametoxazol-trimetoprim	56	40,0	22	15,7	62	44,3
	Cloranfenicol	131	98,5	-	-	2	1,5
2016	Penicilina	73	83,9	14	16,1	0	0,0
	Ceftriaxona	80	91,9	7	8,1	0	0,0
	Eritromicina	91	61,1	0	0,0	58	38,9
	Sulfametoxazol-trimetoprim	66	44,3	12	8,1	71	47,7
	Cloranfenicol	147	98,7	-	-	2	1,3
2017	Penicilina	82	91,1	8	8,9	0	0,0
	Ceftriaxona	85	94,5	5	5,5	0	0,0
	Eritromicina	78	53	0	0,0	69	47
	Sulfametoxazol-trimetoprim	74	50	10	6,7	64	43,3
	Cloranfenicol	145	97,9	-	-	3	2,1

Fonte: pesquisa dos autores, SIREVA II - Brasil

### 4.3 Resultados da coleta de dados sobre internações e óbitos causados por PAC, no Estado do Pará, no período anterior à introdução da vacina PCV10 (2007 a 2009)

Registrou-se um total de 68.660 internações por pneumonia no estado do Pará, no período anterior à introdução da vacina PCV10. Os dados foram obtidos a partir do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), cuja faixa etária disponível para análise de comparação corresponde a menores de 4 anos de idade (Quadro 4).

As cidades com maior número de internações foram Belém e Ananindeua. A capital do estado registrou 13.638 internações e Ananindeua registrou 6.147. As cidades de Altamira e Bragança também aparecem entre as principais.

Quadro 4 – Total de internações por pneumonia no estado do Pará, em crianças de 0 a 4 anos, no período anterior à introdução da vacina conjugada pneumocócica 10-valente (PCV10).

<b>ANO</b>	<b>NÚMERO DE INTERNAÇÕES</b>
<b>2007</b>	24.899
<b>2008</b>	21.517
<b>2009</b>	22.244
<b>TOTAL</b>	68.660

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Notas: Situação da base de dados nacional em 29/04/2016, dados de janeiro de 2015 até março de 2016 sujeitos a retificação. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/mipa.def>

No período anterior à introdução da vacina PCV10, o total de óbitos por pneumonia, no Estado do Pará, foi de 295 (Quadro 5). A cidade que registrou o maior número foi Belém (126 óbitos), seguido de Santarém, Bragança e Breves.

Quadro 5 – Total de óbitos por pneumonia no estado do Pará, em crianças de 0 a 4 anos, no período anterior à introdução da vacina conjugada pneumocócica 10-valente (PCV10).

<b>ANO</b>	<b>NÚMERO DE ÓBITOS</b>
<b>2007</b>	107
<b>2008</b>	90
<b>2009</b>	98
<b>TOTAL</b>	295

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

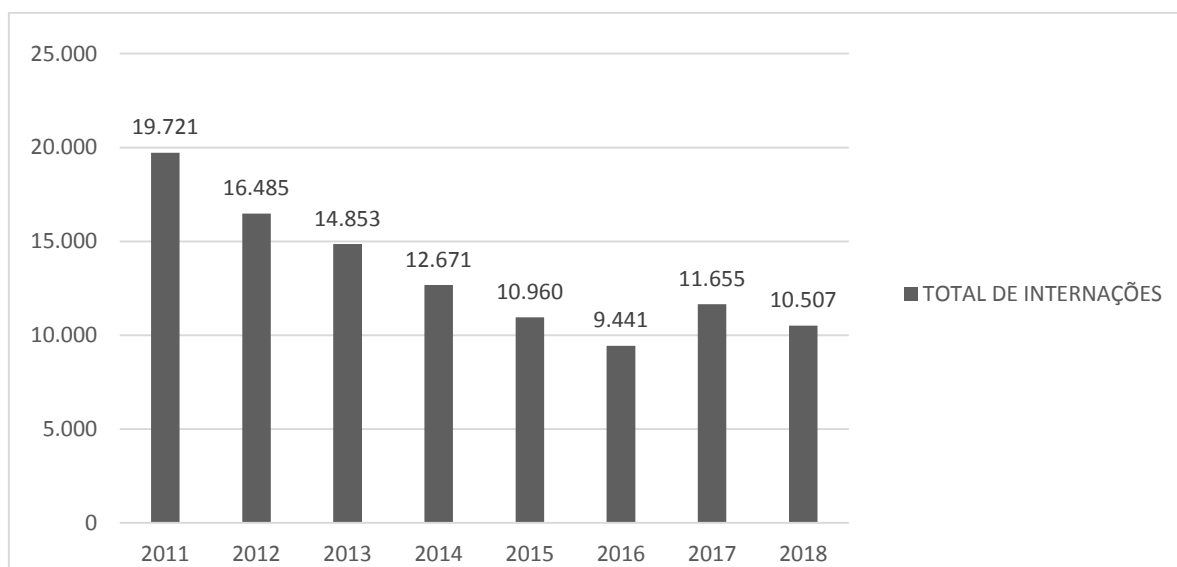
Notas: Situação da base de dados nacional em 29/04/2016, dados de janeiro de 2015 até março de 2016 sujeitos a retificação. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/mipa.def>

#### 4.4 Resultados da coleta de dados sobre internações e óbitos causados por PAC, no Estado do Pará, no período posterior à introdução da vacina PCV10 (2011 a 2018)

Os dados sobre hospitalizações e óbitos por PAC foram obtidos a partir do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), cuja faixa etária disponível para análise de comparação corresponde a menores de 4 anos de idade.

A partir do ano de 2011 foi observada redução progressiva do número de internações por PAC no estado do Pará. Em 2017 houve aumento desse índice, seguido de redução em 2018. As cidades com maior número de hospitalizações foram Belém e Ananindeua. Municípios como Altamira, Bragança, Castanhal e Breves também registraram altos índices nesse período (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Total de internações por pneumonia no estado do Pará, em crianças de 0 a 4 anos, no período posterior à introdução da vacina conjugada pneumocócica 10-valente (PCV10).



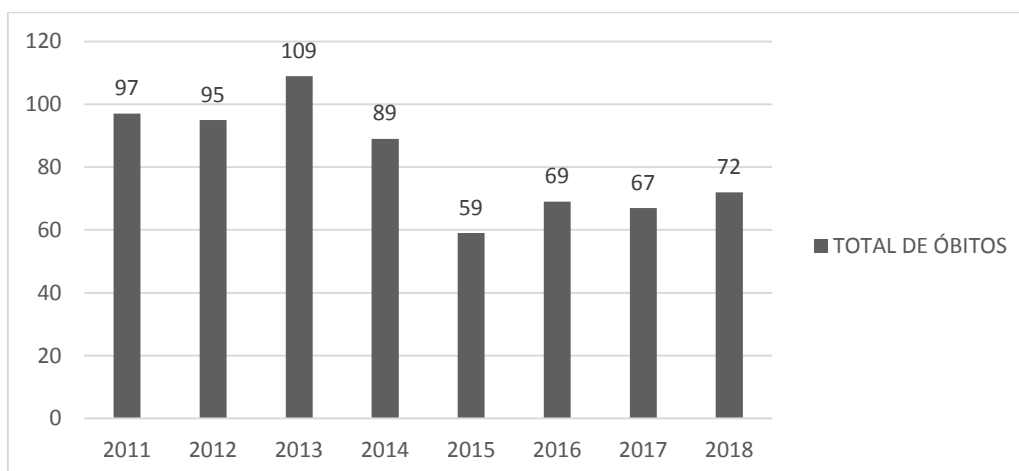
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Notas: Situação da base de dados nacional em 29/04/2016.

Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nipa.def>

No período posterior à introdução da vacina PCV10, o maior número de óbitos ocorreu no ano de 2013 (109 óbitos), com redução nos anos seguintes. Em 2018 houve aumento desse índice, com 72 óbitos registrados. As cidades com maiores registros de mortes foram Belém, Breves, Redenção e Bragança (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Total de óbito por pneumonia no estado do Pará, em crianças de 0 a 4 anos, no período posterior à introdução da vacina conjugada pneumocócica 10-valente (PCV10).



Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Notas: Situação da base de dados nacional em 29/04/2016.

Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nipa.def>

#### 4.5 Cobertura vacinal

Em 2010, ano de implementação da vacina PCV10, os maiores índices de cobertura vacinal ocorreram nas regiões Sudeste e Sul, enquanto os menores valores foram descritos nas regiões Norte e Nordeste (Tabela 6).

Nos anos seguintes (2011 a 2013), houve um aumento da cobertura vacinal em todas as regiões, porém, em 2014 as médias reduziram, incluindo a média nacional. Entre 2016 e 2018, houve redução de 6,9 pontos na região Norte e 11,85 pontos no Brasil. A região Norte se manteve com o menor índice em todos os anos analisados (Tabela 5).

Tabela 5 – Cobertura da vacina conjugada pneumocócica 10-valente (PCV10) no Brasil.

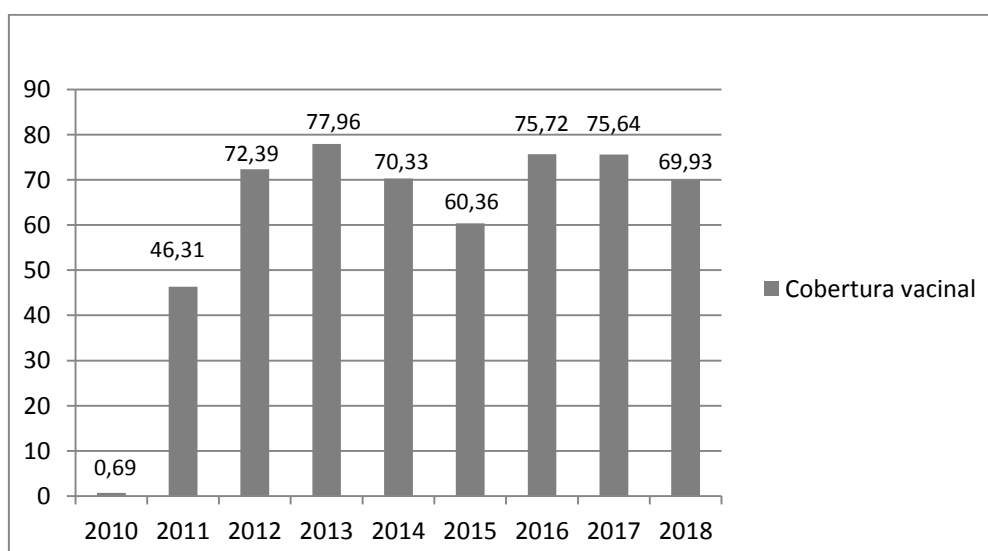
Ano	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul	Brasil
2010	8,22	10,97	21,61	36,16	32,61	24,02
2011	59,41	74,67	87,40	87,50	95,63	81,65
2012	77,07	86,67	91,49	90,31	94,29	88,39
2013	79,66	90,27	101,60	95,92	100,66	93,57
2014	76,56	89,60	101,42	97,67	97,90	93,45
2015	75,00	93,29	92,76	99,01	98,44	94,23
2016	85,80	92,16	104,59	96,93	96,71	95,00
2017	83,06	88,70	92,70	94,18	91,16	90,92
2018	78,96	84,41	85,81	82,17	85,14	83,15

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Data de atualização dos dados: 21/12/2018

Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?zni/cnv/cpniuf.def>

No estado do Pará, no ano de implementação da vacina (2010), o índice de cobertura vacinal descrito foi de 0,69. Houve aumento das taxas nos anos de 2011 a 2013, seguido de redução em 2014 e 2015. Entre 2016 e 2018 foi registrada redução de aproximadamente 6 pontos na taxa de cobertura para o imunizante (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Cobertura vacinal da vacina conjugada pneumocócica 10-valente (PCV10) no estado do Pará



Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Data de atualização dos dados: 21/12/2018

Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?zni/cnv/cpniuf.def>

## 5. DISCUSSÃO

O objetivo inicial do presente estudo era comparar os dados sobre a circulação de cepas de pneumococo, obtidos na vigilância ativa de PAC em Belém, antes da introdução da vacina PCV10, com os dados regionais do LACEN (Laboratório Central) do Estado do Pará, após a introdução da vacina, porém, os dados fornecidos por tal órgão foram inconsistentes e sem valor de comparação, devido à amostragem pequena, uso apenas de líquido cefalorraquidiano como material de estudo e ausência de análise de sorotipos.

Diante disso, os dados de comparação foram obtidos pelo SIREVA II - Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis por Pneumonias e Meningites Bacterianas, do Instituto Adolfo Lutz, cuja base de dados é nacional.

Uma limitação do trabalho foi a não uniformização da faixa etária estudada, devido às idades diferentes encontradas nas bases de dados. O estudo de vigilância ativa de PAC, em Belém, analisou crianças de 1 a 35 meses, já o estudo do SIREVA – II englobou crianças de 0 a 59 meses e os dados do SIH/SUS utilizou a faixa etária de 0 a 4 anos.

No município de Belém, no período anterior à introdução da vacina PCV10, a maior parte dos casos analisados no estudo de vigilância ativa de PAC (99,9%) foi obtida em amostras de sangue, assim como nos estudos do período pós-vacinal, no Brasil, onde o maior número de cepas também foi encontrado em hemoculturas.

O padrão ouro para definir doença pneumocócica é o isolamento do pneumococo em cultura e o material biológico mais frequentemente usado é o sangue, apesar da difícil positividade das hemoculturas em crianças (MEDEIROS et al., 2017).

Na cidade de Belém, no período anterior à introdução da vacina PCV10, o sorotipo 14 foi predominante, representando 63,6% dos isolados. Os outros sorotipos encontrados foram 23B, 23F, 3 e 6B (9,1% cada). No ano de 2012, dois anos após a inclusão da vacina, os sorotipos 14 e 3 permaneceram entre os mais prevalentes do Brasil, juntamente ao sorotipo 19A. Nos anos subsequentes, houve redução do sorotipo 14, 6B, 23F e aumento significativo do 19A. Os sorotipos 3 e 6C se mantiveram entre os mais detectados.

A formulação 10-valente (PCV10) inclui, além dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, presentes na vacina hepta-valente, os sorotipos 1, 5 e 7F. Já a vacina conjugada 13-valente (PCV13), inclui também o 3, 6A e 19A (KUPEK e VIEIRA, 2016). Dentre os sorotipos que estão incluídos na vacina, observou-se diminuição da circulação de cepas caracterizadas como 14, 6B e 23F.

Identificou-se aumento da prevalência dos sorotipos 19A e 3, presentes apenas na PCV13. Não há dados de redução de mortalidade que corroborem com a troca da vacina 10-valente pela 13-valente no Programa Nacional de Imunizações. Porém, em março de 2019, a vacina PCV-13 foi incorporada ao Programa Nacional de Imunização para pacientes de alto risco acima de cinco anos de idade, demonstrando a importância de estudos sobre as mudanças na circulação de cepas bacterianas.

Dados sobre a caracterização das cepas circulantes de pneumococo, em estudos realizados em Niterói e São Paulo, antes da introdução da vacina PCV 10, também revelaram predominância dos sorotipos 14, 3, 6B e 23F. Após 2010, estudos em São Paulo e no Brasil também revelaram redução do sorotipo 14 e crescimento do sorotipo 3, além de permanência dos sorotipos 6C e 19A (NEVES et al., 2013; MEDEIROS et al., 2017; BRANDILENONE et al., 2018).

Na cidade de Belém, em 45,5% dos casos isolados através de vigilância ativa, no período anterior à introdução da vacina PCV10, foi observada resistência ao antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim. Também se observou resistência à levofloxacina e à tetraciclina, ambas relacionadas ao sorotipo 14. Não foi detectada resistência aos antibióticos testados em quatro cepas pneumocócicas incluindo os sorotipos 3, 14, 23F e 23B.

Os dados de resistência pneumocócica antimicrobiana no Brasil, no período posterior à introdução da vacina PCV10, também revelaram resistência ao antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim, assim como à eritromicina. Foram descritos casos de susceptibilidade ao cloranfenicol, ceftriaxona e penicilina. Todas as cepas analisadas foram suscetíveis à vancomicina.

Estudos realizados nas cidades de Salvador e Niterói também observaram maior resistência das cepas de pneumococo ao antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim. Em ambos foi descrita resistência à penicilina,

relacionada principalmente aos sorotipos 14 e 23F. Em Niterói, todas as cepas isoladas foram susceptíveis a clindamicina, levofloxacino, rifampicina e vancomicina. Poucos casos de resistência a tetraciclina e ao cloranfenicol foram descritos (NEVES et al., 2013; MENEZES et al., 2016).

Algumas variações na frequência de resistência e susceptibilidade antimicrobiana podem ocorrer, de acordo com a região do país em estudo. Isso pode refletir as diferenças geográficas e as diferenças de metodologia utilizadas nas investigações (MENEZES et al., 2016).

Os dados de internações por pneumonia em crianças de 0 a 4 anos, no Estado do Pará, coletados através do Sistema de Informações Hospitalares do SUS, nos períodos anterior e posterior a implantação da vacina PCV10 mostraram uma redução acentuada do número de hospitalizações, principalmente até o ano de 2016.

No ano de 2007 foram registradas em torno de 25.000 internações pelo pneumococo, com queda progressiva até atingir o marco de 9.441 internações em 2016, representando uma diminuição de mais de 60% dos casos. De 2010 a 2013, a cobertura vacinal da PCV-10 aumentou em todos os estados brasileiros, inclusive no Pará.

Na cidade de Recife, observou-se uma diminuição da incidência de PAC em crianças menores de dois anos, chegando a 28,4%, entre 2010 e 2013 (LIMA et al., 2015). No Estado de Minas Gerais houve redução em 19% nas hospitalizações por PAC em crianças menores de um ano de idade, entre 2007 e 2013 (SILVA et al., 2016).

A redução das hospitalizações por PAC pode ser associada a melhores condições sanitárias, aumento da renda familiar e aumento da proteção vacinal. Em Minas Gerais, houve crescimento da cobertura da vacina PCV-10, que passou de 52,7% a 103,1%, entre 2010 e 2013 (SILVA et al., 2016).

No Estado do Pará, a partir de 2016, o número de hospitalizações por PAC, em crianças de 0 a 4 anos voltou a crescer, sendo registrado um aumento de 18,9%. Em 2018 houve discreta redução, porém com índices ainda superiores a 2016. Tal fato pode ser relacionado à diminuição da cobertura vacinal, iniciada no mesmo período.

Em uma escala nacional, entre os anos de 2016 e 2018 as taxas de cobertura vacinal sofreram importante declínio, invariavelmente atingindo todas

as regiões, entrando em destaque a região Centro-Oeste, que apresentou uma redução de 17,95 pontos percentuais, em comparação a média do país, que registrou uma diminuição de 11,85. Na região Norte a queda apresentada foi de 6,9 pontos.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) brasileiro é reconhecido por promover a vacinação gratuita de 19 imunógenos, e vem tornando-se cada vez mais complexo, tanto pelo aumento do número de vacinas fornecidas quanto pela diversificação dos esquemas vacinais (SATO, 2018).

A redução das coberturas vacinais do calendário infantil entre 2015 e 2017, em todo o país, revela a dimensão do problema. Segundo dados do Ministério da Saúde/PNI, as vacinas contra a poliomielite, rotavírus, hepatite B ao nascer (<1 mês de idade), meningococo C, a Pentavalente e a 1ª dose de tríplice viral tiveram suas taxas diminuídas. A cobertura da vacina conjugada pneumocócica 10-valente reduziu de 94,2% para 86,3% (REIS, 2018).

Muitos fatores relacionam-se entre si contribuindo para a queda da cobertura vacinal: contexto político e econômico de fragilidade; falsa sensação de segurança pela erradicação de doenças imunopreveníveis devido ao sucesso do PNI; crescente movimento anti-vacinas, inclusive com divulgação de informações falsas sobre ausência de efetividade das vacinas e reações adversas inexistentes, além de questões operacionais atuais na rede de serviços do SUS (REIS, 2018).

Movimentos anti-vacina ganharam força no mundo todo especialmente após a publicação em 1998 em importante revista na área médica, um trabalho associando a vacina tríplice viral a ocorrência de autismo. Estudos posteriores refutaram esta conexão, porém a informação já teria se disseminado e logo após ressurgiram surtos de sarampo na Europa (FAPESP, 2018).

Os óbitos por pneumonia em crianças de até 4 anos no Pará não foram considerados fidedignos devido ao escasso número de dados registrados pelo DATASUS, em decorrência do problema de subnotificação dos casos que atinge todo o estado.

Na maioria dos municípios do estado do Pará não houve nenhuma notificação de óbito em crianças desta faixa etária por doença pneumocócica durante vários anos. Sendo assim, a maior parte dos registros advém da capital e cidades maiores. Entre 2007 e 2014 houve manutenção da média de óbitos

(entre 89 e 109). Em 2015 houve redução significativa, chegando a 59 óbitos registrados, porém, este número voltou a aumentar discretamente nos anos subsequentes.

Entre 1980 e 2010, antes da introdução da vacina PCV10, a mortalidade infantil por pneumonia reduziu cerca de 90% no Brasil, passando de 147 para 16,1 mortes por ano a cada 100.000 crianças menores de 5 anos. Este fato está relacionado ao desenvolvimento socioeconômico do país, incluindo melhorias de habitação, educação, nutrição e acesso aos cuidados de saúde e medicamentos (SCHUCK-PAIM et al., 2019).

Após a introdução da PCV10, foi detectada modesta redução da mortalidade infantil por pneumonia a nível nacional, comparando estudos de Santa Catarina e do Chile, observaram-se maiores benefícios no país vizinho, com redução de 11% e 72%, respectivamente (KUPEK et al., 2016; DIAZ et al., 2016; SCHUCK-PAIM et al., 2019).

Contudo, as maiores reduções no Brasil (16-24%) ocorreram em populações menos privilegiadas, de regiões com baixa escolaridade materna, onde o acesso aos cuidados de saúde é escasso. É provável que o poder da vacina pneumocócica para salvar a vida de crianças seja maior em países menos desenvolvidos, nos quais a mortalidade por pneumonia ainda é alta (SCHUCK-PAIM et al., 2019).

Os dados obtidos nesta pesquisa foram apresentados no XX Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica ocorrido em Salvador, Bahia, no período de 14 a 17 de novembro de 2018 (Apêndice B) e originaram um artigo que será submetido à revista *Journal of Tropical Pediatrics* (Apêndice C).

## 6. CONCLUSÃO

A circulação de cepas de *S. pneumoniae* causando PAC, apresentou mudança no período posterior à implementação da vacina PCV-10, quando comparada ao período que a antecedeu, ocorrendo uma diminuição da circulação de cepas caracterizadas como 14, 6B e 23F, presentes na PCV-10. Entretanto, identificou-se aumento da prevalência dos sorotipos 19A e 3, que não estão incluídos na vacina.

A resistência antimicrobiana das cepas de *S. pneumoniae* na era pré-vacinal e pós-vacinal se manteve, especialmente contra o antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim. A susceptibilidade das cepas aos derivados da penicilina persistiu após a implementação da vacina PCV-10.

Houve redução acentuada do número de internações por PAC, porém modesta redução da mortalidade infantil, após a implementação da vacina PCV-10, no estado do Pará. As maiores reduções de mortalidade por PAC, no Brasil, ocorreram em populações com baixa renda, onde o acesso aos cuidados de saúde é escasso, demonstrando a importância dessa vacina para os países em desenvolvimento, onde a mortalidade infantil ainda é elevada.

## REFERÊNCIAS

BLASI, F.; ALIBERTI, S.; PAPPALETTERA, M. et al. 100 years of respiratory medicine: Pneumonia. **Respiratory Medicine**, v 101, p. 875-881, 2007.

BRANDILEONE, M. C; ALMEIDA, S; MINAMISAVA, R. et al. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **Vaccine**, v 36, p. 2559–2566, 2018.

CAIERÃO, J; HAWKINS, P; SANT'ANNA, F. H. et al. Serotypes and Genotypes of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil. **Plos One**, v. 9, p 10, 2014.

CDC. **Immunology and vaccine-preventable diseases – Pink Book – Pneumococcal Disease**, 2015.

CHOW, S. História da pneumonia. **News Medical Life Sciences**, 2018.

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**, v 11, 2016.

FREIRE, H. B. M. Infecções pneumocócicas: considerações atuais. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 1, 2002.

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (FAPESP). **As razões da queda da vacinação**, 2018. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/08/17/as-razoes-da-queda-na-vacinacao/>. Acesso em 19 de março de 2019.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014. **Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos**. Disponível em: [www.bio.fiocruz.br](http://www.bio.fiocruz.br). Acesso em 13 de agosto de 2017.

GRANDO, Indianara Maria et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children up to two years of age in Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 31, p. 276-284, 2015.

JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria. **Thorax**, v. 57, n. 1, p. i1-24, 2007.

KOLIOU, M. G; ANDREOU, K; LAMNISOS, D. et al. Risk factors for carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children. **BMC Pediatrics**, v. 18, p.144, 2018.

KUPEK E, VIEIRA ILV. O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. **Cad Saude Publica**, v 32, 2016.

LEITE, C.R. **Caracterização clínica e bacteriológica dos casos de doença invasiva por pneumococo, após implementação universal da vacina pneumocócica conjugada 10- valente em Salvador**. Salvador, 2014.

LIMA, E.; MELLO, M.; ALBUQUERQUE, M. et al. Clinical and epidemiological characteristics of severe community-acquired pneumonia in children after introduction of the 10-valent pneumococcal vaccine. **Pediatric Health Medicine and Therapeutics**, v.6, p. 131-138, 2015.

MEDEIROS, Marta Inês Cazentini et al. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in the northeast macro-region of São Paulo state/Brazil after the introduction of conjugate vaccine. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 590, 2017.

MENEZES, A. P; AZEVEDO, J; LEITE, M. et al. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* among Children in an Urban Setting in Brazil prior to PCV10 Introduction. **Vaccine**, v. 34(6), p.791–797, 2016.

MOREIRA, M; CINTRA, O; HARRIAGUE, J. et al., Impact of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian routine childhood national immunization program. **Vaccine**, v. 34, p. 2766-2778, 2016.

NEVES, F.P; PINTO, T. C; CORRÊA, M. A. et al. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. **BMC Infectious Diseases**, 2013.

OLIVEIRA, D. S. Distribuição de meningite pneumocócica no Brasil e distribuição e análise espacial de meningite pneumocócica no Estado de São Paulo, no período pré (2005 a 2009) e pós vacinação infantil (2011 a 2013). Tese de Doutorado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de doenças Infecciosas e Parasitárias. São Paulo, 2017.

PINHEIRO, B. V; OLIVEIRA, J. C. A. **Pneumonia adquirida na comunidade**, 2007. Disponível em: <http://www2.unifesp.br/dmed/pneumo/Download/Pneumonia%20Adquirida%20na%20Comunidade.pdf>. Acesso em 19 de março de 2019.

REIS, V. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA. **Nota Oficial**, 2018. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/notas-oficiais-abrasco/abrasco-divulga-nota-alertando-sobre-queda-da-cobertura-vacinal-no-brasil/36235/>. Acesso em 19 de março de 2019.

SANTOS, S. R; PASSADORE, L. F; TAKAGI, E. H. et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. **Vaccine**, v. 31, p. 6150-6154, 2013.

SARTORI, ANA LUCIA. Uso de banco de dados administrativos para avaliação da adesão ao esquema recomendado para a vacina pneumocócica conjugada 10- valente e impacto nas otites em crianças de Goiânia, Goiás. Universidade

Federal de Goiás - Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública xvii, 136 f.: il. Goiás, 2016.

SATO, Ana Paula Sayuri. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil?. **Revista de saude publica**, v. 52, p. 96, 2018.

SCHUCK-PAIM, Cynthia et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 2, p. e249-e256, 2019.

SECRETARIA DE SAÚDE. **Indicações para o uso de imunobiológicos especiais para os CRIEs.** Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=540>. Acesso em: 15 de março de 2019.

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2012.

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2013.

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2014.

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Informação da**

**vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2015.

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2016.

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2017.

SILVA, S. R.; MELLO, L. M.; SILVA, A. S. et al. Impact of the pneumococcal 10-valent vaccine on reducing hospitalization for community-acquired pneumonia in children. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34(4), p. 418-424, 2016.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO – SINAN. **Tabela de óbitos e incidência de meningite de 2010-2016.** Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/06/tabela-obitos-e-secidencia-de-meningite-2010-a-2016.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Pneumonia adquirida na Comunidade na Infância**, n. 3, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Pneumonia adquirida na comunidade: diagnóstico e tratamento das complicações.** Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011.

SONG, J. Y; NAHM, M. H; MOSELEY, M. A. Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations,

and Antibiotic Resistance. **Journal of Korean Medical Science**, v. 28, p. 4-15, 2013.

SZTAJNBOK, D. C.N. Meningite bacteriana aguda. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v. 13, n. 2, p. 72-76, 2012.

WHO (World Health Organization). **Weekly epidemiological record**, n. 14, v. 87, p. 129–144, 2012.

WOUTERS, I; HEIRSTRAETEN, L. V; DESMET, S. et al. Nasopharyngeal *S. pneumoniae* carriage and density in Belgian infants after 9 years of pneumococcal conjugate vaccine programme. **Vaccine**, v. 36, p. 15–22, 2016.

## APÊNDICE A

UFPA - INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** COMPARAÇÃO ENTRE A CIRCULAÇÃO DE CEPAS DE S. PNEUMONIAE, CASOS DE PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE E DE DOENÇA INVASIVA EM CRIANÇAS, DE 1 MÊS A 35 MESES DE IDADE, ANTES E APÓS A IMPLEMENTAÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA, NO ESTADO DO PARÁ.

**Pesquisador:** Maria Cleonice Aguiar Justino

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 85505317.4.0000.0018

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal do Pará

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.673.462

#### Apresentação do Projeto:

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma bactéria gram-positiva de importância epidemiológica mundial na distribuição das doenças pneumocócicas invasivas como pneumonia bacterêmica, meningite, sepsis e artrite. As doenças pneumocócicas são a principal causa de morbidade e mortalidade infantil no mundo, especialmente em países de baixa renda. No ano de 2010, a vacina conjugada 10-valente (PCV10) foi implementada no Brasil, no Programa Nacional de Imunização, e pode ter promovido mudanças nas características clínicas e epidemiológicas da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e da Doença Invasiva (DI) em crianças de até 5 anos. Esse estudo visa comparar a circulação de cepas de *S. pneumoniae* causando pneumonia adquirida na comunidade, com consolidação alveolar confirmada radiologicamente, e doença invasiva em crianças entre 1 mês e 35 meses de idade, inclusive, antes e após a implementação da Vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará, a fim de analisar se houve diminuição na incidência de ambas as patologias e avaliar o impacto da vacina no cenário da saúde, considerando as modificações obtidas desde a sua introdução.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Comparar a circulação de cepas de *S. pneumoniae* causando pneumonia

adquirida na comunidade, com consolidação alveolar confirmada radiologicamente, e doença invasiva em crianças entre 1 mês e 35 meses de idade, inclusive, antes e após a implementação da Vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará.

**Objetivo Secundário:** - Comparar a incidência de doença invasiva causada por *H. influenzae* em crianças entre 1 mês e 35 meses, inclusive, antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará.- Comparar os sorotipos de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* que causam doença invasiva, antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará.- Caracterizar as cepas invasivas de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* por susceptibilidade a antibióticos, antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará.- Estimar a incidência de pneumonia adquirida na comunidade com infiltrados não-aveolares na radiografia de tórax, antes e após a

### Continuação do Parecer: 2.673.462

implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará.- Determinar a incidência de pneumonia adquirida na comunidade com infiltrados não-alveolares associados à Proteína C Reativa elevada (PCR > 40mg/L), antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10valente, no estado do Pará.- Comparar a incidência de pneumonia adquirida na comunidade com consolidação alveolar na radiografia de tórax ou com infiltrados não alveolares associados à proteína C reativa elevada (PCR > 40mg/L), antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10valente, no estado do Pará.- Estimar a incidência de casos de pneumonia adquirida na comunidade hospitalizados associados à co-infecção do vírus sincicial respiratório, antes e após a implementação da vacina pneumocócica 10-valente, no estado do Pará.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente estudo irá utilizar como fonte para obtenção das informações os bancos de dados de instituições governamentais, não implicando em nenhuma mudança de conduta ou intervenção para os pacientes, sem qualquer malefício aos envolvidos na pesquisa. Benefícios: Como benefício o estudo propõe o desenvolvimento de análises estatísticas que visam o estabelecimento da epidemiologia do S. pneumoniae e da importância da Vacina Pneumocócica 10-valente para o cenário de saúde paraense.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo encaminhado dispõe de metodologia e critérios definidos conforme resolução 466/12 do CNS/MS.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados contemplam os sugeridos pelo sistema CEP/CONEP.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer, SMJ.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1030590.pdf	15/03/2018 14:12:30		Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodeaceiteorientador.pdf	15/03/2018 14:08:34	Camila Vale Porto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	5.pdf	24/01/2018 00:01:10	Camila Vale Porto	Aceito
Parecer Anterior	4.pdf	24/01/2018 00:00:38	Camila Vale Porto	Aceito
Declaração do Patrocinador	3.pdf	24/01/2018 00:00:03	Camila Vale Porto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	2.pdf	23/01/2018 23:58:56	Camila Vale Porto	Aceito
Folha de Rosto	20171125091549.pdf	23/01/2018 23:57:26	Camila Vale Porto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	1.pdf	23/01/2018 23:54:51	Camila Vale Porto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoTCC.pdf	27/11/2017 21:23:00	Camila Vale Porto	Aceito

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

## APÊNDICE B – Pôster apresentado no XX Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica



**80 ANOS**  
DE CONTRIBUIÇÃO À CIÊNCIA E À SAÚDE

PE-029

### DISTRIBUIÇÃO DE SOROTIPOS E SUSCEPTIBILIDADE ANTIMICROBIANA DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EM CASOS DE PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE PEDIÁTRICA EM BELÉM, PARÁ, ANTES DA INTRODUÇÃO DA VACINA CONJUGADA.

Autor(es): Maria Cleonice Aguiar Justino<sup>1</sup>; Francisco Luzio de Paula Ramos<sup>1</sup>; Camila Vale Porto<sup>2</sup>; Bárbara Caroline Dias Naves<sup>2</sup>; Alexandre da Costa Linhares<sup>1</sup>  
1. INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS, BELÉM-PA-BRASIL; 2. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, BELÉM-PA-BRASIL.

#### INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil em todo o mundo e *S. pneumoniae* pode representar quase 20% dos episódios graves de PAC. Desde a incorporação da vacina pneumocócica conjugada (PCV10) ao Programa Nacional de Imunização (PNI), estudos avaliaram a distribuição de *S. pneumoniae* antes e depois da introdução de vacinas em algumas regiões, mas faltam dados para a região norte do País.

#### OBJETIVOS

Determinar a prevalência de PAC radiologicamente confirmada com consolidação alveolar em crianças de um mês a 35 meses, em Belém, Pará, antes da incorporação da vacina pneumocócica conjugada (PCV10) no Brasil. Determinar a distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e o padrão de sensibilidade aos antibióticos das cepas prevalentes nessa região.

#### METODOLOGIA

Entre novembro de 2006 e outubro de 2007 foi realizado um estudo prospectivo e populacional em oito hospitais públicos e privados em Belém, Pará, que representavam mais de 80% das internações por PAC na faixa etária pediátrica. Foram coletadas amostras de sangue e líquido pleural de participantes atendidos com suspeita de PAC, isoladas por cultura automatizada em Bact-Alert, seguido de semeadura em placas de Agar chocolate e Agar sangue, concluindo a identificação pelo teste de sensibilidade à optoquina e da bilissolubilidade. Posteriormente, os isolados de *S. pneumoniae* foram sorotipados pela reação de NeufeldKellung e o padrão de resistência a antibióticos foi avaliado. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas/SVS/MS e o consentimento informado obtido dos pais/responsáveis em até 30 dias após a radiografia de tórax.

#### RESULTADOS

No total, 2.866 pacientes foram considerados suspeitos de PAC com radiografia de tórax apresentando consolidação alveolar em 669 (23,3%) crianças. Amostras de sangue foram obtidas de 1.380 (48,3%) participantes, resultando em isolamento de *S. pneumoniae* em 11 (0,8%) desses pacientes (Quadro 1). Cepas de pneumococo do sorotipo 14 foram predominantes, correspondendo a 63,7% (7/11); sorotipos adicionais incluíram 3, 23B, 6B e 23F (Figura 1). A resistência ao trimetoprim-sulfametoxazol foi observada em 5 (45,5%) casos, dos quais 4 eram sorotipo 14 (Tabela 1). As cepas de *S. pneumoniae* isoladas em Belém apresentavam-se resistentes ao trimetoprim-sulfametoxazol, em quase 50% dos casos. Nove pacientes gravemente doentes com infecção pneumocócica foram hospitalizados com tempo médio de permanência de 7 dias e recuperação completa após tratamento antibiótico apropriado (Tabela 2).

Quadro 1 – Características gerais dos casos de Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) registrados entre crianças <3anos em Belém, Pará, Brasil.

Características	Categorias	N = 2866	
		n	%
Coleta de amostras biológicas	Não	1486	51,8
	Sim	1380	48,2
Presença de SP	Não	1369	99,2
	Sim	11	0,8
Sorotipo de SP	14	7	63,6
	23B	1	9,1
	23F	1	9,1
	3	1	9,1
	6B	1	9,1
	6B	1	9,1
Tipo de amostra biológica coletada	Sangue	1378	99,9
	LCR	0	0,0
	Líquido pleural	2	0,1
Raio-X tórax	Não	0	0,0
	Sim	2666	100
Conclusão do Raio-X tórax	Padrão consolidado	669	23,3
	Padrão não consolidado	741	25,9
	Normal	1380	48,2
	Não elegível	76	2,7

N = Número total de casos; SP = *S. pneumoniae*; LCR: Líquido cefalorraquidiano.

Figura 1 – Distribuição de sorotipos de Pneumococo entre crianças < 3 anos em Belém, Pará, Brasil (N=11)

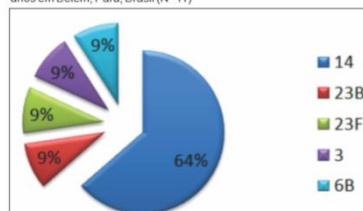


Tabela 1 – Distribuição de sorotipos de Pneumococo de acordo com faixa etária e resistência antimicrobiana entre crianças < 3 anos em Belém, Pará, Brasil.

Idade (meses)	Sorotipo	Resistência antibiótica
4	3	Não detectada
8	14	Não detectada
21	14	Levofloxacina
27	14	Sulfametoxazol-Trimetoprim
16	23B	Não detectada
30	6B	Sulfametoxazol-Trimetoprim
16	23F	Não detectada
7	14	Tetraciclina
21	14	Sulfametoxazol-Trimetoprim
24	14	Sulfametoxazol-Trimetoprim
25	14	Sulfametoxazol-Trimetoprim

Tabela 2 – Parâmetros clínicos avaliados em 11 casos de PAC de acordo com o sorotipo em crianças < 3 anos em Belém, Pará, Brasil.

Sorotipo	Temperatura axilar (°C)	Padrão R-X tórax	Proteína C Reativa (mg/L)	Hospitalização (dias)	Tratamento antibiótico
3*	39,0	Normal	48	NA	Cefalexina
14*	39,2	Normal	96	NA	NA
14	40,0	Consolidado	96	11	NA
14	38,3	Consolidado	96	6	Ampicilina
14	NA	Consolidado	14	7	NA
14	40,0	Consolidado	96	7	NA
14	38,3	Consolidado	96	12	Ampicilina+ Gentamicina+ Ceftriaxona+ Levofloxacina+ Amoxicilina
14	41,0	Consolidado	NR	8	Ampicilina
6B	41,0	Não-consolidado	96	4	Penicilina
23B	38,0	Normal	24	5	Ampicilina
23F	38,6	Não-consolidado	6	5	Ampicilina+ Gentamicina

\* Pacientes não hospitalizados; NA = Não se aplica; NR = Não realizado

#### CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que em nossa região, antes da introdução da vacina anti-pneumocócica PCV10, casos graves de PAC estavam frequentemente associados com *S. pneumoniae* com predomínio do sorotipo 14, embora os sorotipos 3, 6B, 23B e 23F também fossem detectados; ressalte-se que os sorotipos 3 e 23B não estão contidos na composição da vacina. Uma proporção significativa (~23%) dos casos de PAC exibindo padrão radiológico consolidado foi detectada, resultando em uma taxa de 119,9 casos por 100.000 crianças/mês. Estes resultados parecem encorajadores o bastante para justificar novos estudos sobre a circulação atual dos sorotipos de *S. pneumoniae* em nossa região após a introdução do PCV10 no calendário vacinal brasileiro.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fischer-Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Butta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet* 2013;381:1405-16.  
Paradisi F, Corti G, Cinielli R. *Streptococcus pneumoniae* as an agent of nosocomial infection: treatment in the era of penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl4:34-42.  
Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Sber GER. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use. part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-21.  
Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa Jr V, Brandilene MCC, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine* 2012;30:1901-9.



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
GOVERNO FEDERAL

**APÊNDICE C** – Artigo para publicação na Revista Journal of Tropical Pediatrics

**Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of  
*Streptococcus pneumoniae* in cases of pediatric  
community-acquired pneumonia in Belém, Brazil,  
before the introduction of the pneumococcal conjugate  
vaccine**

Autor(es): Francisco Luzio de Paula Ramos<sup>1</sup>; Maria Cleonice Aguiar Justino<sup>1</sup>; Bárbara Caroline Dias Naves<sup>2</sup>; Camila Vale Porto<sup>2</sup>; Alexandre da Costa Linhares<sup>1</sup>.

1. INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/SVS/MS, BELÉM-PA-BRASIL; 2. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, BELÉM-PA-BRASIL.

## ABSTRACT

**Introduction:** Community-acquired pneumonia (CAP) still remains a leading cause of childhood morbidity and mortality all over the world and *S. pneumoniae* may account to nearly 20% of severe episodes of CAP. Since the incorporation of the ten-pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) into the Brazilian National Immunisation Program (NIP), a few studies have assessed the distribution of *S. pneumoniae* before and after vaccine introduction in some regions but data are lacking for the country's Northern region. A main focus of our study was to determine the distribution of *S. pneumoniae* serotypes in Belém, Pará, Northern Amazon, before the universal use of PCV10 throughout Brazil. **Methods:** Between November 2006 and October 2007 we conducted a prospective, population-based study of CAP in Belém, Pará State, Northern Brazil, with the primary objective to determine the prevalence of radiologically-confirmed CAP with alveolar consolidation in children from one month to 35 months. The samples were isolated from cultures of blood and other body fluids in Bact-Alert system, followed by sowing on plates of Chocolate Agar and Blood Agar, and the identification was concluded by means of the test of sensitivity to optoquina and bilissolubility. Subsequently the isolates of *S. pneumoniae* strains were serotyped using the Neufeld-Kellung reaction and the antibiotic resistance pattern was assessed. **Results:** Overall 2,866 patients were regarded as suspected CAP cases with a typical consolidated chest X-ray (CXR) pattern in 669 (23.3%) children. Blood samples were obtained from 1,380 (48.3%) CAP cases yielding isolation of *S. pneumoniae* in 11 (0.8%) of these patients. Pneumococcal serotype 14 strains were predominant, accounting for 63.6% (7/11) of the isolates; additional serotypes included 3, 23B, 6B and 23F. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole was observed in 5 (45.5%) of the isolates, of which 4 were serotype 14. Nine severely ill patients with pneumococcal infection were hospitalised with a mean length of stay of 7 days, all of whom having recovered completely after appropriate antibiotic treatment. **Conclusions:** Our data suggest that prior to the routine use of PCV10 in our region in 2010, severe CAP cases were often associated with *S. pneumoniae*. Pneumococcal isolates of serotype 14 were found to be predominant, although serotypes 3, 6B, 23B and 23F were also detected; of these, two (3 and 23B) serotypes do not match the composition of PCV10. These results appear sufficiently encouraging to warrant further studies on the current pneumococcal serotype distribution in our region after introduction of PCV10 into the Brazilian EPI.

**Key words:** pediatrics, pneumonia and vaccine

## INTRODUCTION

On a global scale severe pneumonia still represents a leading cause for hospital admission among children younger than 5 years living in the less developed regions of the world [1]. In general it is estimated that 12% of all pneumonia episodes progress to severe disease that requires hospitalisation. In this regard, recent estimates pointed to a world-wide occurrence of 120 million episodes of pneumonia in 2010, of which 14 million coursed with severe symptoms. In addition it was estimated that in 2011 there were 1.3 million pneumonia cases that led to death, mostly within the first 2 years of life [1].

Together with *H. influenzae* type B and influenza virus, *S. pneumoniae* currently still remains a major vaccine-preventable cause of either community-acquired or nosocomial childhood pneumonia among young children beyond the neonatal period [1, 2, 3]. Extensive systematic reviews recently conducted by Rudan et al. [2013] indicate that in 2010 *S. pneumoniae* accounted for 7% of all cases of pneumonia in children 0-4 years of age in 192 countries, while this proportion rose substantially to 18% when severe episodes were analysed. Furthermore, taking all bacterial aetiologies together *S. pneumoniae* was found to be the dominant agent (33% of cases) among children whose severe disease led to a fatal outcome. Whilst over 90 different capsular types of *S. pneumoniae* are currently recognised, only a small fraction of these serotypes are associated with the majority of invasive disease during childhood [4]. Among these so called “paediatric serotypes”, a few expressed penicillin non-susceptibility, namely assigned to the 6B, 6A, 9V, 14, 15A, 19F, 23F, and 10A types.

In Latin America a precise assessment of the burden of the pneumococcal disease is lacking for several settings, since most of available data are from laboratory-based surveillance of *S. pneumoniae* isolated from paediatric patients hospitalised namely for invasive pneumococcal disease (IPD), community-acquired pneumonia (CAP) and meningitis. In this context, a large laboratory-based surveillance was conducted from 2000 to 2005 in 10 Latin American countries (SIREVA II project), under the auspices of Pan American Health Organisation, with the aim of assessing the trends of the *S. pneumoniae* invasive disease, particularly in regards to the prevailing strains and antimicrobial susceptibility [5]. Altogether 61 distinct *S. pneumoniae* serotypes were detected across the countries, even though only 13 capsular types

accounted for about 85% of isolates, with predominance of type 14. In this study almost 40% of *S. pneumoniae* isolates were found to have greater resistance to penicillin. Data generated by this study were instrumental to healthcare decision makers in Latin America with regards to upcoming intervention measures.

In a multi-country, population-based study [The Latin American Epidemiologic Assessment of Pneumococcus (LEAP)], spanning 2007-2009 and comprising Brazil, Colombia and Costa Rica, the burden of childhood IPD and pneumonia was assessed, as well as the serotype distribution and their antimicrobial susceptibility. In the context of LEAP, the incidence of invasive pneumonia was 37.2/100,000 in Goiânia, Central-West region of Brazil [6]. Altogether, four distinct *S. pneumoniae* serotypes were found among 64 isolates from cases of IPD, including 14 (45.0%), 6B (13.3%), 18C (6.7%), and 23F (5.0%). Penicillin non-susceptibility was found in 13% of typed samples.

The PCV10, including serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, and 7, was incorporated into the Brazilian Ministry of Health's National Immunisation Program (NIP) in March 2010, recommended for use in 3 doses (2, 4 and 6 months), plus one booster at 12-15 months of age. Since then at least two studies were conducted to assess the effect of the vaccine on both the incidence of all-cause pneumonia hospitalisations [7] and the distribution of *S. pneumoniae* isolates [8]. The former study, which comprised five cities across Brazil, analysed the rates of hospitalisation among children aged 2-24 months who presented with all-cause pneumonia from January 2005 to August 2011. It was shown that the introduction of PCV10 into the public sector in Brazil has lowered significantly the rates of hospitalisation for pneumonia in Belo Horizonte (decline of 29%), Curitiba (23%), and Recife (27%), but not in Porto Alegre and São Paulo, possibly due to low vaccination coverage in these two cities.

In this study our primary objective was to determine the incidence of radiologically-confirmed community-acquired pneumonia (CAP) with alveolar consolidation in children aged less than 36 months in Belém, Northern Brazil, before the introduction of PCV10 into routine immunisation program. Additionally, we aimed to determine the serotype distribution and the antibiotic susceptibility pattern of prevailing pneumococcal strains in our region.

## **METHODS**

### **Study setting and design**

This was a prospective, population-based study of CAP conducted in eight hospitals across Belém, Pará State, a city located in the Northern tropical area of Brazil with a population of ~1,500,000 inhabitants and an annual birth cohort of ~24,000 [9, 10]. Eligible cases were captured through a daily, active surveillance for CAP which comprised eight public and private hospitals across Belém area, between November 2006 and October 2007. Overall the surveillance network accounted for greater than 80% of all paediatric admissions due to CAP in Belém.

The study was conducted in accordance with good clinical practice and all applicable regulatory requirements, including, where applicable, the Declaration of Helsinki. The protocol was reviewed and approved by the Institutional Ethics Committee of the investigational centre at Instituto Evandro Chagas, Health Surveillance Secretariat, Brazilian Ministry of Health and written informed consent was obtained from parents/legal guardians within 30 days after performance of the chest X-ray (CXR).

### **Enrolment of patients and CAP case definition**

During surveillance the targeted population included children aged between one month ( $\geq 28$  days) through 35 months, with clinical suspicion of CAP or a febrile syndrome and a CXR taken, who had been resident in the study area for at least the previous 90 days or since birth at the time the CXR was performed. All children eligible for enrolment were clinically managed according to hospitals where they were admitted. The interpretation of the chest radiographic findings was performed by an independent panel of experts, including a radiologist, based on images digitalised by means of a Vidar Scanner. A confirmed CAP was defined as a suspected case whose CXR displayed the presence of abnormal pulmonary infiltrates, as proposed by the World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators Group. The definition of a consolidated CAP included the presence of either alveolar consolidation or pleural effusion on CXR, and a non-consolidated CAP was also considered wherever CXR did not show alveolar infiltrates.

In order to assess the main clinical features of disease and previous antibiotic treatment the medical records of suspected CAP cases were routinely inspected by trained study personnel. Clinical parameters evaluated included mainly: tachypnea, chest indrawing, cough, need for oxygen, cyanosis, grunting, auscultation findings, lethargy and irritability.

### **Sample collection**

All children with clinical suspicion of CAP or having a febrile syndrome with CXR taken in one of the surveillance centres, that is a patient referred for CXR examination during the course of an acute respiratory infection (ARI) had routine samples collected. These samples comprised blood and/or other NSBFs that might include cerebrospinal fluid, pleural effusion, synovial fluid, peritoneal fluid or pericardial fluid. Whenever possible, sera were obtained from all suspected CAP cases at the time the CXR was solicited (or within 12 hours following hospitalisation), and ideally before the administration of the first dose of antibiotic, for C reactive protein (CRP) analysis. Nasopharyngeal samples were also collected for the detection of respiratory syncycial virus, as part of the local laboratory routine practices.

### **Laboratory procedures**

In this study all samples collected for isolation and identification of *S.pneumoniae* and *H. influenzae* were handled and cultured in accordance to standard protocols at the local laboratory [Instituto Evandro Chagas (IEC), Health Surveillance Secretariat, Brazilian Ministry of Health]. Once strains were identified as *S. pneumoniae* and/or *H. influenzae* the culture was sent to the Reference Laboratory (Eurofins Medinet Inc., USA) for confirmation, for the antimicrobial susceptibility test and capsular serotyping.

#### *Detection of S. pneumoniae and H. influenzae*

Blood samples and other NSBFs were inoculated in blood culture bottles followed by an incubation using a fully automated continuously monitoring licensed blood culture system for approximately 5-7 days or until the sample was found positive. Positive automated cultures (or other types of culture) were sub-cultured by plating onto chocolate and blood agar plates and incubated

aerobically with 5-10% CO<sub>2</sub> at 35°C for 48 hours. Identification of colonies of gram-positive cocci (such as *S. pneumoniae*) and gram-negative bacilli (such as *H. influenzae*) was performed at the local laboratory (IEC), essentially as described in the [Manual of Clinical Microbiology \[1995\]](#) or using an automated system differentiation: Vitek2 (BioMerieux®, France).

All *S. pneumoniae* and *H. influenzae* presumptive positive strains were prepared in a skim milk medium or other cryo-conservation medium and stored at -20°C or -70°C and sub-cultured in blood and chocolate agar was done once having confirmation of the date of shipment to the Reference Laboratory. The most representative bacterial colonies were then selected and transferred to Amies Charcoal medium for shipment at room temperature to the Reference Laboratory (Eurofins Medinet Inc., USA). At this Reference Laboratory confirmatory identification of gram-positive cocci as *S. pneumoniae* was based on inhibition by optochin and bile solubility [11]. In addition, serotyping was done according to established procedures as reported before [12, 13]. In brief, capsular serotypes of *S. pneumoniae* isolates were determined using the gold standard method known as Neufeld-Quellung reaction which included 12 antisera pools until a positive reaction was observed. Differentiation between some serotypes within groups was performed using factor antisera.

Confirmatory identification of *H. influenzae* colonies was made by factors V and X growth requirements and biochemical tests.

#### *Antimicrobial susceptibility assay*

Confirmed *S. pneumoniae* isolates were subjected to antimicrobial-susceptibility testing following the 2007 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Antibiotic sensitivity pattern was assessed against: penicillin, clindamycin, chloramphenicol, erythromycin, rifampicin, tetracycline, trimethoprin-sulfamethoxazole, and levofloxacin by using the disk-diffusion method (Oxoid, Cambridge, UK).

#### *CRP testing*

Whenever possible, CRP analysis was performed in sera from all suspected CAP cases. These sera were requested at either the time of the CXR or within 12 hours after admission and before administration of the first antibiotic dose.

The testing was done using licensed, commercially available kits in the study setting.

### *RSV testing*

Whenever possible, RSV detection was done for all hospitalised CAP cases during the entire study period. For this the direct immunofluorescence assay was carried out using specific monoclonal antibodies applied to specimen cell preparation, as described before [14].

### **Data analyses**

Demographic characteristics (age, gender, race, height and weight) were tabulated and the mean values for age, height and weight (including standard deviation) of the enrolled subjects were determined. As primary endpoint, the incidence of radiologically-confirmed cases of CAP with alveolar consolidation was calculated. In addition, incidence rates of CAP were estimated for: cases with non-alveolar infiltrates, cases with non-alveolar infiltrates with CRP  $\geq 40$  mg/L, cases with either alveolar consolidation/non-alveolar infiltrates with  $\geq 40$  mg/L, cases according to age groups and to calendar month, and cases with a positive viral diagnostic RSV test. Overall, incidence rates of CAP were computed with 95% confidence intervals (CIs) based on the Poisson distribution [15]. The denominators for calculating the incidence rates were obtained from the Brazilian census [16].

This was essentially a descriptive study where statistical analyses were performed using Fisher's exact test as appropriate and two-sided *P* values of less than 0.05 were regarded as statistically significant. All statistical analyses were performed using SAS<sup>®</sup> statistical software (version 9.1; SAS Institute Inc., Cary, NC).

### **RESULTS**

Figure 1 outlines all procedures that were involved in the surveillance for suspected, community-acquired pneumonia cases. Potential participants were primarily identified either at hospital facilities or hospitals' emergency rooms. Blood cultures, CXR and determination of C reactive protein (CRP) were routinely performed and a child was regarded as eligible to participate in the

study if an *S. pneumoniae* –positive result was yielded. In addition, suspected cases of CAP were identified at the radiology units of the participating hospitals by qualified study personnel. An informed consent was solicited wherever a suspected case of CAP was identified and the child met all eligibility requirements.

Between November 2006 and October 2007 46,489 children were screened at the surveillance sites, of whom 2,866 (6.2%) were regarded as suspected CAP cases as per definition stated above. Table 1 summarises general characteristics of these suspected CAP cases showing that CXR was performed for all individuals. Consolidated and non-consolidated patterns were reported for 669 (23.3%) and 741 (25.9%) cases, respectively, whilst a normal pattern was seen in 1,380 (48.2%) patients. NSBF samples [mostly blood; 1378 (99.9%)] were obtained from 1,380 (48.2%) suspected CAP cases, from whom 11 (0.8%) *S. pneumoniae* isolates were recovered. Serotype 14 was predominant, accounting for 63.6% (7/11) of isolates. RSV infection was detected in 242 (24.7%) of 979 children from whom a nasopharyngeal aspirate sample could be obtained. Favourable clinical outcomes were reported for the majority (2789; 97.3%) of children with suspected CAP.

Table 2 presents the antimicrobial resistance results for the 11 *S. pneumoniae* isolates according to age in months. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance was observed in 5 (45.5%) of the isolates, mostly (n = 4) related to serotype 14 and involving children aged in the range of 21 to 30 months. Serotype 14 strains were also found to be levofloxacin-resistant (n = 1) and tetracycline-resistant (n = 1) in patients aged 21 and 7 months, respectively. No antibiotic resistance could be detected in 3 pneumococcal strains including serotypes 3, 14 and 23F.

Clinical parameters evaluated in the 11 patients for whom a proven pneumococcal community-acquired pneumonia could be determined, and related *S. pneumoniae* serotypes, are presented in Table 3. Nine out of 10 patients for whom axillary temperature was taken developed fever ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ). A consolidated CXR pattern was observed in all but one of the seven patients with isolation of serotype 14 *pneumococci*. The CRP analysis in the blood of 10 patients yielded values greater than 40 mg/mL, including 7 children with values of  $\geq 48$  mg/mL. A positive CRP result was even observed in two children with a

normal and a non-consolidated CXR pattern. The mean duration of hospital stay among 9 of the 11 patients with pneumococcal infection was 7 days (range: 4 to 12 days). All of these patients recovered completely after appropriate antimicrobial treatment. Out of 6 patients for whom information on treatment was available, 5 were administered intravenous ampicillin given either as single or combined antibiotic therapy.

## DISCUSSION

Although seven years have elapsed since the implementation of PCV10 into the Brazilian NIP, there have been to date only few community-based studies which have assessed the impact of vaccination on the serotype distribution and antimicrobial susceptibility across the country. This is particularly true for the Amazon region where data are lacking even in regards to the pneumococcal strains that were circulating in the vaccine pre-implementation period. Therefore, as a first approach to fill this gap we mainly sought in this study to determine the serotype distribution and antibiotic resistance of *S. pneumoniae* isolates from cases of paediatric CAP in Belém, Northern Brazil, before vaccine implementation. Based on these data future similar, population-based studies appear warranted to assess the effect of PCV10 on the *S. pneumoniae* prevailing serotypes and antibiotic resistance in our setting.

In our study a significant proportion (~23%) of CAP cases displaying a typical consolidated pattern on the CXR were seen, translated into an incidence rate of 119.9 per 100,000 child-months. Although a straightforward comparison cannot be afforded owing to distinct methodologies between studies, our data from Belém appear similar to those of [Afonso et al.\[2013\]](#) who found a 30% rate of hospitalisation for pneumonia among children aged <2 years in other 5 cities in Brazil during the pre-vaccination period. Furthermore, [Andrade et al. \[2012\]](#) have reported typical chest radiography findings in 40% of infants and young children with clinically diagnosed pneumonia in a population-based surveillance conducted between 2007 and 2009 in Goiânia, Central west region, Brazil.

In our study we were able to isolate *S. pneumoniae* in 11 (0.8%) out of 1380 children with CAP whose NSBF (either blood or pleural fluid) could be subjected to bacteriological culture. Taken all five capsular serotypes together (3, 6B, 14, 23B and 23F) identified in our study in Belem, Brazil, type 14

appeared to have a stronger causal relationship with community-acquired pneumonia, accounting for 63.7% of the isolates. Noticeably, three of these serotypes (6B, 14 and 23F) are among those types which are globally assigned to the so-called “pediatric serotypes” – 6B, 6A, 9V, 14, 15A, 19F, 23F and 19A – , known to be associated with penicillin resistance [17].

The *S. pneumoniae* serotype distribution in our study matches partially that yielded in a previous, much broader laboratory-based surveillance for invasive pneumococcal disease conducted across 10 Latin American countries (including Brazil) during 2000-2005, where isolates comprised 13 distinct types: 14, 6A/6B, 5, 1, 23F, 19F, 18C, 19A, 9V, 7F, 3 and 4 [5]. Similarly to the results from our study in Belém, Brazil, serotype 14 was found to be predominant, accounting for 45.0% of the isolates from cases of pneumonia, meningitis, sepsis/bacteremia and other invasive disease conditions. In line with our findings in Belém, at least two other studies in Goiânia and São Paulo, Brazil, conducted during the pre-vaccination period, have demonstrated that serotype 14 was the most prevalent among infants and young children with invasive pneumococcal disease and pneumonia, followed by serotype 6B [6, 8].

Of interest in our study, while respiratory syncytial virus was detected in 23% of patients with community-acquired pneumonia (data not shown) [14], *H. influenzae* could not be identified in any of the cases. These findings are in line with those from Rudan et al. [2013], who reported RSV as the most common pathogen in community-acquired childhood pneumonia, present in around 30% of all episodes.

The antimicrobial resistance data from our study suggest that *S. pneumoniae* strains in Belém - prior to the universal introduction of PCV10 - were highly resistant to trimethoprim-sulphamethoxazole, representing almost 50% of the tested isolates and including serotypes 14 (n = 4) and 6B (1). Such an apparent high resistance to cotrimoxazole (a combination of trimethoprim and sulfamethoxazole) could potentially be due to the widespread use of these antimicrobials in our setting and all over the country. Additionally, quinolone (levofloxacin) and  $\beta$ -Lactam (tetracyclin) non-susceptibilities were found at much lower rates, both of which also associated with serotype 14 and representing each <10% of the tested isolates.

Despite of our small sample size, the apparent high resistance to cotrimoxazole identified in our study appears consistent with findings from other previous, similar investigations conducted across Brazil and elsewhere, during the pre-vaccination period. In 17 cities across China, for instance, trimethoprim/sulfamethoxazole was among the three most common antibiotics to which *S. pneumoniae* strains developed high resistance, representing 35% of the penicillin-susceptible isolates [18]. Unlike our findings, however, the prevalent Chinese serotypes were 19F, 19A, 15, 6B, 6A, and 17, none of which matching the types identified in Belém.

Similarly to our study in Belém, [Andrade et al. \[2012\]](#) have reported a high (80%) non-susceptibility rate of *S. pneumoniae* strains to trimethoprim/sulfamethoxazole among infants and young children with invasive pneumococcal disease (IPD) and pneumonia in Goiânia, Central West region of the country, during 2007-2009, before introduction of PCV10. In this study, serotype 14 was also found to account for the majority of strains, representing 45% of isolates throughout the two-year period. Conversely, however, in a study conducted between 2006 and 2012 in São Paulo, involving patients aged <15 years with invasive pneumococcal disease, a significant increase (31% to 68%) in the susceptibility to trimethoprim/sulfamethoxazole was observed after introduction of PCV10 [8]. Interestingly in this study, there was no trend in increasing susceptibility of pneumococcal isolates to beta-lactam antibiotics and others, when comparing pre- and post- vaccine introduction periods. In our pre-vaccination study in Belém we could not assess resistance to antibiotics other than trimethoprim/sulfamethoxazole, owing to the low number of pneumococcal isolates which included only one strain resistant to levofloxacin and one strain resistant to tetracycline.

Although *S. pneumoniae* is considered a major cause of paediatric pneumonia, we have shown that only 0.8% of our patients with radiologically confirmed community-acquired pneumonia had bacteremia caused by this bacterial pathogen. Likewise, in a similar pre-vaccination study conducted in the Central West region of Brazil it was found that only <1% of paediatric patients with a typical CXR pattern of pneumonia also developed bacteremia with *S. pneumoniae* [6]. Altogether these low rates of *S. pneumoniae* isolates highlights

the notion that bacteremia is not a common event in children with typical CXR features and pneumonia.

In the current study clinical parameters could be evaluated in 11 patients with proven CAP in association with (typed) *S. pneumoniae* bacteremia. In 9 of these subjects chest radiographic features (either consolidated or non-consolidated pattern) were highly suggestive of typical pneumonia and all of whom had to be hospitalised. Notably, the chest X-ray features in our 11 patients confirm previous findings that consolidation is a predominant pattern in most of bacterial pneumonias, including those caused by *S.pneumoniae*. Also in line with previous studies, our C-reactive protein analyses have shown that the majority of children had levels greater than 40 mg/mL, of whom seven yielded values of  $\geq 48$  mg/mL [19]. An additional indicator of severity in our study was the fact that most of the children with consolidated chest-X-ray were hospitalised for  $\geq 7$  days, as reported before in light of WHO clinical severity classification for PAC [20]. Interestingly to note was the fact that all 11 patients recovered completely following antimicrobial treatment, suggesting that therapeutic choices for these pneumococcal CAP cases were appropriate. As a potential evidence in support to this was the use of antibiotics administered as single or in combinations with others (cefalexin, ampicillin, gentamicin, ceftriaxone, ampicillin), to which *S. pneumoniae* resistance could not be identified in our study.

This study has a number of potential limitations that should be taken into account. In this context it should be pointed out that the hospital-based surveillance was conducted during approximately one year only, even though across eight hospitals which altogether accounted for greater than 80% of all paediatric admissions due to CAP in Belém, Brazil. It is therefore likely that data on CAP from our study cohort may be representative of the general paediatric population in our setting. Additionally, a relatively low rate of *S. pneumoniae* isolates was yielded in our study, allowing the identification of only five distinct capsular serotypes (3, 6B, 14, 23B and 23F), of which 3 (6B, 14 and 33F) are known to be present in the composition of PCV10. A long-term surveillance period (e.g. two years) would surely provide a more representative distribution pattern of pneumococcal serotypes among children with CAP in Belém area.

A number of studies conducted recently in Brazil have shown a substantial decline in hospitalisations for pneumonia following the introduction of PCV10 into the National Immunisation Program, particularly in those settings with a high vaccination coverage [6, 7, 8]. Notably, post-vaccination studies conducted in the Brazilian South and South-east regions have demonstrated a decreasing trend in the incidence of pneumococcal serotypes that are present in the composition of the PCV10. Nonetheless, no significant increase was seen in the occurrence of non-PCV10 types in cases of invasive pneumococcal disease [21, 8]. In line with pre-vaccination typing data from our study in Belém, the classical serotype 14 still remained highly prevalent early after implementation of the PCV10 in Brazil. Furthermore, post-vaccination studies in Brazil and elsewhere have reported frequent detection of the non-PCV10- related serotype 19A, leading to the hypothesis that such strains may potentially “disseminate occupying the biological niche left by vaccine serotypes” [21, 22, 23].

The fact that our study was the first dealing with the pre-vaccination incidence of PAC among paediatric, hospitalised patients in the Brazilian North region warrant further prospective, long-term surveillance during the post-vaccination period. This would allow assessing potential effects of vaccine intervention strategies on disease burden, serotype distribution and the pattern of antimicrobial susceptibility.

## REFERENCES

1. Fischer-Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Butta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The lancet* 2013;**381**:1405-16.
2. Paradisi F, Corti G, Cinelli R. *Streptococcus pneumoniae* as an agent of nosocomial infection: treatment in the era of penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect* 2001;**7 Suppl 4**:34-42.
3. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, et al. Epidemiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health* 2013;**3**: doi: 10.7189/jogh.03.010401.
4. Brito DA, Ramirez M, de Lencastre H. Serotyping *Streptococcus pneumoniae* by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:237884.
5. Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, Brandileone MCC, Brandão AP, et al. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries. A SIREVA II Project, 2000-2005. *Pediatr Infect Dis J* 2009;**28**:e265-70.
6. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa Jr V, Brandileone MCC, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine* 2012;**30**:1901-9.
7. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJC, Alencar AP, Domingues CM. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013;**19**:589-97.
8. dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, Fujii CM, Yoshioka CRM, Gilio AE, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine* 2013;**31**:6150-4.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2014. Estimativas da população dos municípios brasileiros com data de

referência em 1<sup>o</sup> de julho de 2014.  
[https://ww2.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/pdf/analise\\_estimativas\\_2014.pdf](https://ww2.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/pdf/analise_estimativas_2014.pdf). Acesso em 22/02/2018.

10. Sistema de Informações de Nascidos Vivos – SINASC. Comitê de Estatísticas Sociais. <https://ces.ibge.gov.br/base-de-dados/metadados/ministerio-da-saude/sistema-de-informacoes-de-nascidos-vivos-sinasc.html>. Acesso em 22/02/2018.
11. Manual of clinical microbiology. American Society for Microbiology. 6<sup>th</sup> Edition, Patrick R. Murray, Ed. Washington D.C., ASM Press, 1995, 1482p.
12. Austrian R. The quelling reaction, a neglected microbiologic technique. *Mt Sinai J Med* 1976;**43**:1053-9.
13. Habib M, Porter BD, Satzke C. Capsular serotyping of *Streptococcus pneumoniae* using the Quellung reaction. *J VisExp* 2014;**84**:e51208.
14. Lamarão LM, Ramos FL, Mello WA, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MCA, et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial vírus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. *BMC Infect Dis* 2012;**12**:119.
15. Daly L. Simple SAS macros for the calculation of exact binomial and Poisson confidence limits. *Comput Biol Med* 1992;**22**:351-6.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2000. Características gerais da população. Resultados da amostra. [https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao/censo2000\\_populacao.pdf](https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao/censo2000_populacao.pdf) . Acesso em 22/02/2018.
17. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use: part I. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:100-21.
18. Zhao C, Li Z, Zhang F, Zhang X, Ji P, Zeng J, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016. *BMC Infect Dis* 2017;**17**:804.
19. Nambu A, Ozawa K, Kobayashi N, Tago M. Imaging of community-acquired pneumonia: Roles of imaging examinations, imaging diagnosis of specific pathogens and discrimination from noninfectious diseases.

*World J Radiol* 2014;**28**:779-93.

20. Lima EJM, Mello MJG, Albuquerque MFPM, Lopes MIL, Serra GHC, Abreu-Lima MAS, et al. Clinical and epidemiological characteristics of severe community-acquired pneumonia in children after introduction of the 10-valent pneumococcal vaccine. *Pediatric Health Med Ther* 2015;**6**:131-8.
21. Mott M, Caierão J, da Cunha GR, Perez LRR, Matusiak R, de Oliveira POR, et al. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Int J Infect Dis* 2014;**20**:47-51.
22. van Deursen AMM, van Mens SP, Sanders EAM, Vlaminckx BJM, Melker HE, Schouls LM, et al. Invasive pneumococcal disease and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, The Netherlands, invasive pneumococcal disease sentinel surveillance laboratory group. *Emerg Infect Dis* 2012;**18**:1729-37
23. Weil-Olivier C, van der Linden M, Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. *BMC Infect Dis* 2012;**12**:207-19

## FIGURE LEGENDS

Figure1. Flow-chart of study procedures used in the surveillance of community-acquired pneumonia among children aged <3 years in Belém, Pará, Brazil

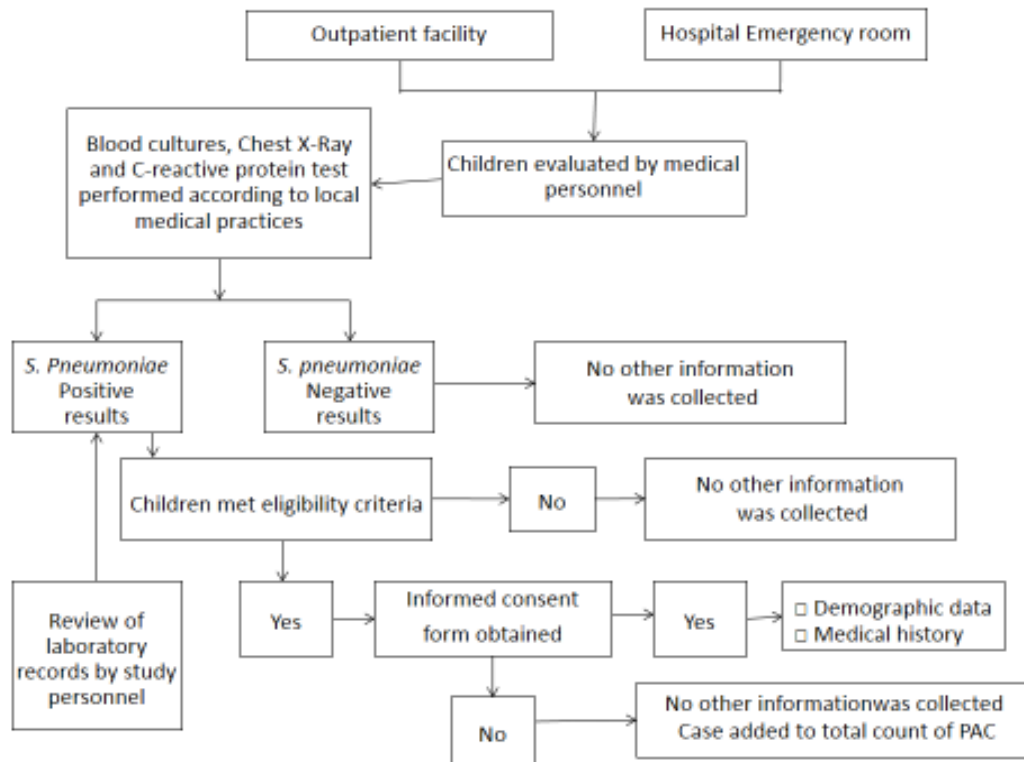


Table 1 – General characteristics of community-acquired pneumonia (CAP) cases recorded among children aged <3 years in Belém, Pará, Brazil

Characteristics	Categories	N = 2866	
		n	%
Collection of NSBF	No	1486	51.8
	Yes	1380	48.2
Presence of <i>SP</i>	No	1369	99.2
	Yes	11	0.8
Serotype of <i>SP</i>	14	7	63.6
	23B	1	9.1
	23F	1	9.1
	3	1	9.1
	6B	1	9.1
Type NSBF	Blood	1378	99.9
	Cerebrospinal fluid	0	0.0
	Pleural fluid	2	0.1
Chest X-Ray	No	0	0.0
	Yes	2866	100
Conclusion of chest X-Ray	Consolidated pattern	669	23.3**
	Non consolidated pattern	741	25.9
	Normal	1380	48.2
	Not legible	76	2.7
RSV test	No	1886	65.8
	Yes	980	34.2
RSV results	Positive	242	24.7
	Negative	737	75.2
	Unknown	0	0.0
	Missing confirm	1	0.1
Outcome	Recovered	2789	97.3
	Sequelae	1	0.0
	Death	3	0.1
	Unknown	73	2.5

N = Total number of cases; *SP* = *S. pneumoniae*; NSBF = Normally sterile body fluid; RSV =Respiratory syncycial virus; \* = Translates into an incidence rate of 119.9 per 100,000 child-months.

Table 2 – Pneumococcal serotype distribution according to age and antimicrobial resistance among children in Belém, Pará, Brazil

Age (months)	Serotype	Antibiotic resistance
4	3	Not detected
8	14	Not detected
21	14	Levofloxacin
27	14	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
16	23B	Not detected
30	6B	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
16	23F	Not detected
7	14	Tetracycline
21	14	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
24	14	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
25	14	Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Table 3 – Clinical parameters evaluated in 11 community-acquired pneumonia (CAP) cases according to serotype among children aged <3 years in Belém, Pará, Brazil

Serotype	Axillary temperature (°C)	Chest X-ray pattern	C-reactive protein (mg/L)	Hospitalisation (days)	Antibiotic treatment
3*	39.0	Normal	48	NA	Cefalexin
14*	38.2	Normal	96	NA	NA
14	40.0	Consolidated	96	11	NA
14	38.3	Consolidated	96	6	Ampicillin
14	NA	Consolidated	14	7	NA
14	40.0	Consolidated	96	7	NA
14	38.3	Consolidated	96	12	Ampicillin+ Gentamicin+ Ceftriaxone+ Amicacin
14	41.0	Consolidated	NP	8	Ampicillin
6B	41.0	Non-consolidated	96	4	Penicillin
23B	38.0	Normal	24	5	Ampicillin
23F	36.6	Non-consolidated	6	5	Ampicillin+ Gentamicin

\*, Not hospitalised patients; NA = Not available; NP = Not performed