

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS MESTRADO
ACADÊMICO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

ROXANA FLORES MAMANI

DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Rio de Janeiro

2022

ROXANA FLORES MAMANI

DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre em Ciências, sob a orientação da Profa. Dra. Cristiane da Cruz Lamas e Profa. Dra. Sandra Wagner Cardoso.

Rio de Janeiro

2022

ROXANA FLORES MAMANI

DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Dr.^a Sandra Wagner Cardoso e Dr.^a Cristiane da Cruz Lamas

Aprovado em 24 de janeiro de 2022

BANCA EXAMINADORA

Dr. Estevão Portela Nunes (Presidente)
Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Dr. André Miguel Japiassú (Membro)
Doutor em Ciências
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Dr.^a Denise Machado Medeiros (Revisora)
Doutora em Pneumologia
Universidade São Paulo

Dr.^a Lara Esteves Coelho (Suplente)
Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

A minha mãe (in memoriam) e pai,
Nemia e Tiburcio,
Que me ensinaram a ser perseverante, a lutar por aquilo que se quer,
Por me dar as forças para continuar e nunca desfalecer,
Por cuidar de mim,
À minha irmã Janneth que é minha fortaleza.

**“Quanto mais aumenta nosso
conhecimento, mais evidente
fica nossa ignorância”.**
(John F. Kennedy)

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas pela oportunidade oferecida através do curso de pós-graduação em Pesquisa Clínica de Doenças Infecciosas.

Ao corpo docente do curso de pós-graduação em Pesquisa Clínica de Doenças Infecciosas por compartilharem seus conhecimentos.

À minha estimada orientadora Profa. Dra. Cristiane da Cruz Lamas que está sempre de portas abertas para mim. Muito obrigada pela oportunidade de aprendizado, e acima de tudo pelo carinho, compreensão e apoio em todo momento, por dividir não só o trabalho, mas também alegrias, conquistas, perdas e novos desafios. Obrigada pela sua amizade.

A minha orientadora Profa. Dra. Sandra Wagner Cardoso que contribuiu para terminar meu mestrado acadêmico, pelo carinho, compreensão e constante apoio.

Aos professores Dr. Estevão Portela Nunes (Presidente), Dr. André Miguel Japiassú (Membro), Dra. Denise Machado Medeiros (Revisora), Dra. Lara Esteves Coelho (Suplente), por aceitarem participar da minha banca examinadora do mestrado. Obrigada pela troca de conhecimentos, sugestões e críticas fundamentais na finalização deste trabalho.

A Marcelo Ribeiro Alves que participou com a análise estatística dos dados, esteve sempre disponível, e tirou as dúvidas surgidas. Obrigada por compartilhar seus ensinamentos, pela paciência e disponibilidade.

A coordenadora do Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios, Profa. Dra. Maria Cristina da Silva Lourenço, e a Érica Aparecida, técnica do mesmo Laboratório, obrigada pelo conhecimento partilhado, pela amizade e atenção recebida durante o mestrado e preparação da dissertação no INI.

A Tiago de Assunção, aluno de iniciação científica, que ajudou com a coleta de dados, dedicou de seu tempo para aprender e compartilhar seus conhecimentos e habilidades.

A meu pai Tiburcio e minha mãe Nemia (está ao lado de Deus), me ensinaram a sonhar e me superar, a ser perseverante nesta vida. A minha irmã Janneth que é minha fortaleza, e meus irmãos Freddy, Edwin, e Ronald que sempre estão me apoiando.

A minhas filhas Catalina e Fernanda, em quais eu penso cada minuto de minha vida, por quem daria minha vida, tenho certeza absoluta que voltaremos a estar juntas de novo, é só tempo e confiar em Deus.

RESUMO

Doença pneumocócica invasiva (DPI) é definida como infecção confirmada por isolamento de *Streptococcus pneumoniae* em sítios estéreis. Afeta crianças, principalmente menores de 5 anos, idosos e grupos de risco, incluindo pessoas infectadas por HIV. O risco de DPI aumenta substancialmente naqueles com contagens de células CD4 menores que 200. O objetivo geral foi descrever os casos de DPI em pacientes vivendo com HIV/AIDS (PVHA) atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, no período de 2005 a 2020. Os objetivos específicos foram avaliar a incidência da DPI, a evolução clínica, laboratorial e desfechos, comparar pacientes infectados por HIV com DPI e sem DPI e identificar fatores de risco associados. Identificamos 55 episódios de DPI (casos) em 45 pacientes. A incidência média de DPI foi de 964/100.0000 pessoas por ano. Foram hospitalizados 38/45 pacientes (84,4%). Eram do sexo masculino 2/3 dos pacientes, com mediana de idade de 42 anos. A pneumonia bacteriana aconteceu em 42/55 (76,4%), a bacteremia primária em 11 (20%) e meningite em 2 (3,6%). Hemoculturas foram positivas para *S.pneumoniae* em 54/55 (98,2%). Ser etilista ($p= 0,070$), ter cirrose hepática ($p= 0,043$) e ter DPOC ($p= 0,075$) foram os fatores associados a DPI. Resistência a penicilina foi encontrada em 4/45 (8,9%), sulfametoxazol/ trimetropima em 4/45 (13,3%) e macrolídeos em 4/45 (8,9%). Dos 8 pacientes que evoluíram a óbito, 5 tinham cirrose hepática e o único hábito associado à morte foi etilismo. Os 45 episódios foram pareados com 108 controles (PVHA sem DPI). No grupo como um todo, 120/153 (78,4%) estavam em uso de terapia antirretroviral (TARV), sendo a frequência maior de uso nos casos em relação aos controles (88,9% vs. 74,1%, $p= 0,07$). A vacinação com vacina pneumocócica 23 valente (Pn23) foi documentada em 9/45 (20%) dos casos e 20/108 (18,5%) nos controles. Nas PVHA e DPI que evoluíram a óbito foram encontrados, uso de aminas, ventilação invasiva, arritmias cardíacas e insuficiência adrenal; as variáveis laboratoriais associadas a óbito foram proteína C reativa elevada, leucocitose, bastonemia elevada, ureia, creatinina, potássio, creatinofosfoquinase e TGO elevados, plaquetas e albumina sérica baixas. Conclusões: A incidência de DPI em PVHA permaneceu alta apesar do uso frequente de TARV, com taxa de vacinação baixa, o etilismo e ter cirrose hepática foram associados a DPI e PVHA, enquanto nadir de CD4 mais baixo foi associado a óbito na PVHA com DPI.

Palavras-chaves: 1. Doença pneumocócica invasiva; 2. *Streptococo pneumoniae*; 3. Pessoa vivendo com HIV; 4. Incidência; 5. Fatores associados.

ABSTRACT

Invasive pneumococcal disease (IPD) is defined as infection confirmed by isolation of *Streptococcus pneumoniae* from sterile sites. It affects children, especially those under 5 years of age, the elderly and at-risk groups including HIV-infected persons. The risk of IPD increases substantially in those with CD4 cell counts less than 200. The overall objective was to describe the cases of IPD in patients living with HIV/AIDS (PLWHA) seen at the Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, from 2005 to 2020. The specific objectives were to evaluate the incidence of IPD, clinical and laboratory features and outcomes, to compare HIV-infected patients with and without IPD, and to identify associated risk factors. We identified 55 episodes of IPD (cases) in 45 patients. The mean incidence of IPD was 964/100.0000 persons per year. A total of 38/45 patients (84.4%) were hospitalized. Males accounted for 2/3 of the patients, with a median age of 42 years. Bacterial pneumonia occurred in 42/55 (76.4%), primary bacteremia in 11 (20%) and meningitis in two (3.6%). Blood cultures were positive for *S.pneumoniae* in 54/55 (98.2%). Characteristics associated with IPD were: alcoholism ($p=0.070$), liver cirrhosis ($p=0.043$) and COPD ($p=0.075$). Resistance to penicillin was found in 4/45 (8.9%), trimethoprim/sulfamethoxazole in 4/45 (13.3%) and macrolides in 4/45 (8.9%). Of the eight patients who died, five had liver cirrhosis and the only habit associated with death was alcoholism. The 45 episodes were paired with 108 controls (PLWHA without IPD). In the group as a whole, 120/153 (78.4%) were on antiretroviral therapy (ART), with the frequency of use being higher in cases compared to controls (88.9% vs. 74.1%, $p=0.07$). Vaccination with the 23 valent vaccine was documented in 9/45 (20%) of cases and 20/108 (18.5%) of controls. In the PLWHA and IPD who died we found more often the use of amines, invasive ventilation, cardiac arrhythmias and adrenal insufficiency, the laboratory variables associated with death were elevated C-reactive protein, leukocytosis, bacteremia, urea, creatinine, potassium, creatine phosphokinase and TGO, low platelets and serum albumin. Conclusions: The incidence of IPD in PLWHA remained high despite frequent use of ART, with low vaccination rate. Alcoholism and liver cirrhosis were associated with IPD in PLWHA, while lower CD4 nadir was associated with death in PLWHA and IPD.

Keywords: 1. Invasive pneumococcal disease; 2. *Streptococcus pneumoniae*; 3. Person living with HIV; 4. Incidence; 5. Associated factors.

LISTA DE ABREVIACÕES

- aPTT Tempo de tromboplastina parcial ativada
- BAT Teste de antígeno bacteriano
- BL Beta lactâmicos
- BLM Beta lactâmico/macrolídeo
- BrCAST Comitê Brasileiro de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana
- CDC *Centers for Disease Control and Prevention*
- CID Coagulação intravascular disseminada
- CLSI *Clinical and Laboratory Standards Institute*
- CM Métodos convencionais
- CPS Estrutura do polissacarídeo capsular
- cpsB Cápsula polissacarídica B
- DFA Doença febril aguda
- DPI Doença pneumocócica invasiva
- EI Endocardite infecciosa
- EUA Estados Unidos da América
- EUCAST Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana
- HIV *Human immunodeficiency virus*
- ICT Teste imunocromatográfico rápido
- INR Razão normalizada internacional
- IO Infecção oportunista
- IOC Instituto Oswaldo Cruz
- IVDU *Intravenous drug users* (uso/ usuário de drogas intravenosas)
- KDIGO *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
- LAPCLIN/AIDS Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV/AIDS
- LBA Lavado broncoalveolar
- LCR Líquido cefalorraquidiano
- LRTI Infecções do trato respiratório inferior (*lower respiratory tract infection*)
- MIC Concentração inibitória mínima

NAATs Testes de amplificação de ácidos nucleicos (*Nucleic Acid Amplification Tests*)

NP Nasofaringe

OMS Organização Mundial de Saúde

OPAS Organização Panamericana de Saúde

OPSI Síndrome de infecção pós esplenectomia

PAC Pneumonia adquirida na comunidade

PAFR Receptor do fator de ativação plaquetária

PAM Pressão arterial média

PaO₂ Tensão arterial de oxigênio

PaO₂/FiO₂ razão entre a tensão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio PaO₂/FiO₂

PAS Pressão arterial sistólica

PCv Vacina pneumocócica conjugada

PEN R Resistência à penicilina

PEN-S Sensível a penicilina

Pn23 Vacina pneumocócica 23 valente

PNI Programa Nacional de Imunização

PVHA Pacientes vivendo com HIV/AIDS

RI Resistencia intermediária

RR Risco relativo

rtPCR- lytA PCR em tempo real visando o gene lytA

SBIIm Sociedade Brasileira de Imunizações

SERVILAB Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios

SHU Síndrome hemolítico urêmico

SIREVA Projeto Sistema Regional de Vacinas

SIRS Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SNC Sistema Nervoso Central

SOFA *Organ Failure Assessment*

ST Sorotipo vacinal

SXT Sulfametoxazol/ trimetoprima

TARV Terapia antirretroviral

TGO Transaminase oxalacética

TGP Transaminase pirúvica

TMP-SMZ Trimetoprima-sulfametoxazol

TSA Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

UDI Uso de drogas injetáveis

UTI Unidade de terapia intensiva

VPC13 Vacina pneumocócica conjugada 13-valente

VPP23 Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23 Valente

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 DEFINIÇÃO | 14 |
| 1.2 ETIOLOGIA | 14 |
| 1.3 EPIDEMIOLOGIA | 16 |
| 1.3.1 Transmissão | 16 |
| 1.3.2 Incidência | 16 |
| 1.3.3 Fatores de risco para maior incidência e mortalidade | 17 |
| 1.3.3.1 Na população geral e imunossuprimida | 17 |
| 1.3.3.2 Fatores de risco na população com HIV | 19 |
| 1.4 CLÍNICA | 21 |
| 1.4.1 Pneumonia | 21 |
| 1.4.2 Meningite | 22 |
| 1.4.3 Endocardite infecciosa | 23 |
| 1.4.4 Síndrome de Austrian | 24 |
| 1.4.5 Sinusite aguda | 25 |
| 1.4.6 Sepses | 25 |
| 1.5 DIAGNÓSTICO | 27 |
| 1.5.1 Microscopia e cultura | 28 |
| 1.5.2 Hemoculturas | 30 |
| 1.5.3 Exame do LCR | 30 |
| 1.5.4 Ensaios de detecção de antígeno | 31 |
| 1.5.5 Técnicas de detecção de ácido nucléico | 33 |
| 1.5.6 Teste de sensibilidade aos antimicrobianos | 33 |
| 1.6 TRATAMENTO | 35 |
| 1.6.1 Resistência antibiótica | 37 |
| 1.7 PROFILAXIA | 39 |
| 1.7.1 Profilaxia em pacientes com HIV | 41 |
| 2. OBJETIVO DO ESTUDO | 43 |
| 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 43 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS | 44 |
| 3.1 VARIÁVEIS DO ESTUDO | 47 |
| 3.2 ANÁLISE ESTADÍSTICA | 48 |

| | |
|--|-----------|
| 4. RESULTADOS | 50 |
| 5. DISCUSAO | 65 |
| 5.1 INCIDÊNCIA DE HIV E DPI | 65 |
| 5.2 FATORES DE RISCO DE DPI | 66 |
| 5.3 CD4, TARV e DPI | 67 |
| 5.4 ALTERAÇÕES CLÍNICO-LABORATORIAIS E DPI | 69 |
| 5.5 MORTALIDADE E DPI | 70 |
| 5.6 SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS | 72 |
| 5.7 VACINA PNEUMOCÓCICA E HIV | 74 |
| 6. CONCLUSOES | 76 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 77 |
| ANEXOS | 97 |

1 INTRODUÇÃO

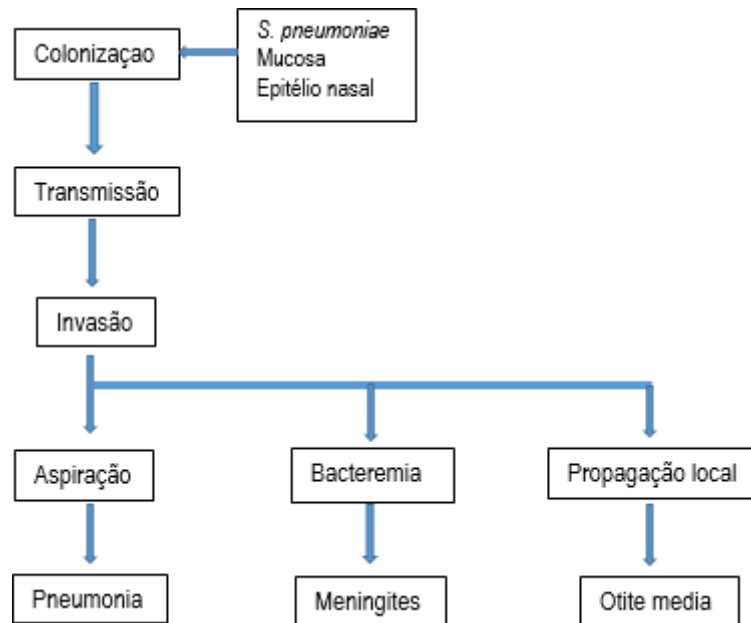
1.1 DEFINIÇÃO

Streptococcus pneumoniae é o principal agente etiológico de pneumonia comunitária, meningite, sinusite e otite média. Em presença de bacteremia, podem ocorrer complicações secundárias como endocardite, artrite, ou meningite (DOMINGUEZ et al., 2005). A doença pneumocócica invasiva (DPI) é definida como a infecção confirmada através do isolamento de *Streptococcus pneumoniae* em sítios previamente estéreis com repercussão clínica.

1.2 ETIOLOGIA

S. pneumoniae apresenta-se na forma de cocos Gram positivos, encapsulados, sendo também conhecido como pneumococo, um patógeno oportunista extracelular colonizador das superfícies mucosas do ser humano (WEISER et al., 2018). Cerca de 27-65% das crianças e 10% dos adultos são portadores da bactéria em nasofaringe, e o estado de portador envolve uma relação comensal entre a mesma e o hospedeiro (ABDULLAHI et al., 2012). A disseminação local em tecidos, a aspiração para as vias aéreas inferiores ou a disseminação na corrente sanguínea resulta em doenças infecciosas invasivas (**Fig. 1**) (BOGAERT et al., 2004).

Fig. 1 O ciclo de vida do *Streptococcus pneumoniae* e a patogênese da doença pneumocócica



Fonte: adaptado de Weiser 2018, Nat Rev Microbiol.

O pneumococo possui alta diversidade genética, sendo uma fonte importante de variação da estrutura do polissacarídeo capsular (CPS), principal determinante de virulência. Atualmente, são reconhecidos 100 sorotipos de CPS imunologicamente e estruturalmente distintos (NAHM *et al.*, 2020), mas apenas um subconjunto pequeno desses tipos é causador da doença. O CPS é reconhecido como um antígeno dependente de células T, o qual estimula uma resposta imune humoral mais eficaz (incluindo troca de classe de imunoglobulina, a maturação da afinidade e a memória imunológica) do que antígenos polissacarídeos isolados, particularmente em crianças pequenas. No entanto, a proteção oferecida pela vacina pneumocócica conjugada (PCv) é incompleta porque suas formulações atuais contêm apenas de 10 a 23 dos 100 sorotipos de CPS conhecidos (GENO *et al.*, 2015).

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu *S. pneumoniae* dentro dos 12 patógenos prioritários para a imunização. O aumento da resistência à penicilina e outros antibióticos, concomitante ao incremento na incidência de doenças causadas pela bactéria, restauraram o interesse na prevenção. O uso disseminado de vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) reduziu a doença invasiva de sorotipos com os tipos de polissacarídeo capsular incluídos na vacina (WHITNEY *et al.*, 2003). A notável capacidade de *S. pneumoniae* de remodelar seu genoma por meio da captação e incorporação de DNA exógeno de outros pneumococos ou estreptococos orais intimamente relacionados facilitou a disseminação da

resistência aos antibióticos e a evasão da imunidade induzida pela vacina (WHITNEY et al., 2003).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

1.3.1 Transmissão

A transmissão usual do pneumococo se dá através da disseminação de gotículas respiratórias a partir da nasofaringe de bebês e crianças pequenas, que atuam como o principal reservatório do organismo. Um estudo transversal nos Estados Unidos encontrou taxas de portador nasofaríngeo de 23% a 32%, com taxas mais altas em crianças mais novas, aquelas que frequentam creches e aquelas vivendo com fumantes (LEE, Grace M. et al., 2017). Em todo o mundo, taxas de 4,5% a 90,0% foram relatadas, com maiores taxas de estado de portador em países de baixa e média renda (HO et al., 2004).

1.3.2 Incidência

As taxas de incidência de DPI variam consideravelmente dependendo da faixa etária, comorbidades, status imunológico, estatus socioeconômico, localização geográfica e estado de vacinação da população estudada. Os grupos mais afetados pela DPI são crianças e idosos. Nos Estados Unidos, entre 1993 e 2003, 95,3 por 100.000 crianças menores de 5 anos desenvolveram DPI por ano, contra 40,6 por 100.000 adultos (LEXAU, 2005). Tendências semelhantes foram demonstradas em todo o mundo, embora uma incidência bimodal possa ser observada se as taxas de incidência em adultos foram subdivididas em duas: maiores de 65 anos e menores de 65 anos, sendo as taxas mais altas na coorte mais idosa (MILLER et al., 2011). Contudo, o desenvolvimento, nos últimos 20 anos, de vacinas pneumocócicas conjugadas levou a modificação da epidemiologia e distribuição do pneumococo.

S. pneumoniae é um dos mais importantes patógenos bacterianos em pessoas vivendo com HIV (vírus de imunodeficiência humana), sendo a pneumonia 10 vezes mais frequente nesses pacientes. A incidência de DPI nesta população é cerca de 46 a 100 vezes maior do que na população geral (FEIKIN et al., 2004), sendo o risco particularmente maior naqueles com CD4 < 200 células (BARRY et al., 2006; DOMINGUEZ et al., 2005). Adultos em condições de grave comprometimento imunológico, incluindo aqueles com tumores de órgãos sólidos,

neoplasias hematológicas ou HIV / AIDS, tiveram uma incidência muito alta de DPI, 23 a 48 vezes maior do que o risco da doença em adultos saudáveis. Nesse estudo, a incidência geral em adultos com HIV / AIDS foi de 422,9 casos / 100.000 pessoas, com a maior incidência em adultos de 35 a 49 anos (673,7 casos / 100.000 pessoas) (KYAW et al., 2005). No **Quadro 1**, observa-se um resumo da incidência de DPI em pacientes com HIV.

Quadro 1. Síntese de alguns estudos de incidência em Doença Pneumocócica Invasiva em pacientes com HIV.

| Primeiro autor e ano de publicação | País do estudo | Anos de inclusão | Incidência de DPI em HIV positivos |
|---|---|-------------------------|--|
| Dominguez 2005 | Catalunha, Espanha | 2001 a 2002 | 149 casos de DPI |
| Grau 2005 | Barcelona, Espanha | 1986 a 2002 | 24,1 episódios por 1000 pacientes ano na era pre-HAART para 8,2 episódios por 1000 pacientes ano na era HAART (p=0,01) |
| Siemieniuk 2011 | Canada | 2000 a 2010 | 342/100.000 pessoas. Foi reduzido para 187/100.000 após três anos da imunização com PPV-23 (p<0,01) |
| Harboe 2014 | Dinamarca | 1995 a 2010 | 304,7/100.000 pessoas ano PVHA vs 12,8 em pessoas HIV- |
| Van 2017 | Países africanos e não africanos (revisão sistemática e meta-análise) | Antes de 2017 | 331/100.000 pessoas ano países não africanos 318/100.000 pessoas ano países africanos |
| Garcia 2019 | Holanda | 2008 a 2017 | 111 casos/100.000 pacientes ano |
| Sadlier 2019 | Irlanda | 2006 a 2015 | 293/100.000 pessoas ano |

1.3.3 Fatores de risco para maior incidência e mortalidade

1.3.3.1 Na população geral e imunossuprimida

Muitos dos fatores que predispõem à DPI também predispõem ao aumento da gravidade e aumento das taxas de letalidade. A incidência de DPI por 100.000 aumentou com a idade. Embora apenas 27,3% dos casos ocorressem em pessoas com idade ≥ 65 anos, eles foram

responsáveis por 48% das mortes. A letalidade aumentou de acordo com a idade, de 9,6% para aqueles com idade entre 17-54 anos para 31,7% para aqueles com idade ≥ 75 anos (MARRIE et al., 2018). Qualquer doença crônica, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, diabetes, insuficiência cardíaca crônica, cirrose hepática e doença renal crônica, resulta em taxas mais altas de DPI (TORRES et al., 2015; ZHANG et al., 2018).

Casos de DPI foram duas vezes mais prováveis em pacientes com asma do que nos controles (BOIKOS et al., 2013; TALBOT et al., 2009). A exposição ao tabaco, seja pelo fumo ativo ou pela inalação passiva, tem uma relação proporcional com a incidência de DPI, embora o risco possa retornar ao normal se a exposição for interrompida (NUORTI et al., 2009). O uso de opióides também está associado ao aumento risco de DPI (WIESE et al., 2018). Imunossupressão por medicamentos, asplenia ou HIV, são importantes fatores de risco para DPI. Em uma população de 36 milhões de pessoas com cobertura de saúde privada nos Estados Unidos, 17% tinham um fator de risco para DPI, dos quais 36% foram classificados como imunossuprimidos (definido pela presença de câncer, transplante de órgãos, asplenia, HIV ou doença renal crônica). Entre os adultos de alto risco, as taxas de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e DPI foram aproximadamente 5,3 e 10,5 vezes as taxas em adultos saudáveis, respectivamente. As taxas de PAC e DPI para adultos com uma condição de alto risco foram 5,1 e 10,2 vezes as taxas para adultos saudáveis respectivamente, mas 6,3 e 13,4 vezes as taxas para adultos com 2 ou mais condições de alto risco, respectivamente. Adultos com doença renal crônica estavam em maior risco de PAC e DPI, em comparação com adultos saudáveis (IRR = 9,4, IRR = 21,7, respectivamente). O risco de PAC em adultos com asplenia foi 8,9 vezes o risco entre adultos saudáveis, seguido por câncer (RR = 5,0), HIV (RR = 4,1) e transplante de órgãos (RR = 3,8). O risco de DPI em adultos com HIV foi de 17,4 vezes o risco em adultos saudáveis, seguido por asplenia (RR = 11,6), câncer (RR = 9,8) e transplante de órgãos (RR = 4,2) (ZHANG et al., 2018).

Pacientes que desenvolvem infecção pneumocócica em um contexto de imunossupressão são menos propensos a apresentar pneumonia e mais propensos a ter bacteremia sem foco e choque séptico, além de terem quase 3 vezes maior probabilidade de morrer em relação a pacientes não imunossuprimidos (SANGIL et al., 2015). Pacientes imunodeprimidos por uso de medicamentos imunossupressores têm uma resposta suprimida às vacinas pneumocócicas e estão potencialmente em maior risco de doença invasiva (VAN AALST et al., 2018).

A infecção viral comumente ocorre em conjunto com a infecção pneumocócica podendo-se observar correlações temporais entre a incidência de infecção viral, tanto causadas pelo vírus *influenza* quanto pelo vírus sincicial respiratório e DPI (WEINBERGER et al., 2014). Provavelmente, há uma série de mecanismos pelos quais as infecções virais aumentam o risco de DPI, incluindo a regulação positiva causada pela infecção viral da neuraminidase ao receptor do fator de ativação plaquetária (PAFR), um importante local de ligação pneumocócica em células epiteliais humanas (MCCULLERS et al., 2003).

1.3.3.2 Fatores de risco na população com HIV

Ser HIV positivo é um importante fator de risco para o desenvolvimento de DPI com taxas de até 100 vezes de indivíduos não infectados nos primeiros estudos (JANOFF et al., 1992). Embora as taxas de DPI tenham diminuído significativamente, desde o advento da terapia antirretroviral potente, a vacinação pneumocócica conjugada permanece altamente recomendada nesta coorte (PESOLA; CHARLES, 1992). Pacientes com infecção por HIV que apresentam bacteremia pneumocócica têm maior mortalidade do que os pacientes não HIV (PESOLA; CHARLES, 1992) e também possuem um maior risco de serem infectados com cepas de pneumococo resistentes a penicilina (29,7% vs 8,6%), em pacientes não HIV (CREWE-BROWN et al., 1997). Com relação a fatores de risco de DPI em pacientes vivendo com HIV/AIDS (PVHA), foram fatores significativamente associados a pior prognóstico em análise multivariada a contagem de CD4 <200 células / ml, a carga viral RNA de HIV > 50.000 cópias / ml, a co-infecção com hepatite C, albumina sérica baixa, uso de drogas injetáveis (UDI) (BARRY et al., 2006; SADLIER et al., 2019) e educação até o ensino médio.

Entre os fatores de risco para DPI estavam uso de drogas injetáveis e não uso de TARV em 85% dos pacientes, tabagismo, falta de imunização com a PPV23, e CD4 baixo (SADLIER et al., 2019). Diminuição em 3 vezes da incidência de pneumococemia na era TARV, comparada a era pré-TARV, foi relatada; fatores de risco na era TARV foram etilismo, hospitalização prévia, tabagismo atual e CD4 < 100 células / μ L; uso de TARV e vacina pneumocócica foram fatores protetores (GRAU, Imma et al., 2005).

Outro estudo mostrou que a incidência de DPI diminuiu da era pré-TARV de alta potência para a era TARV inicial e, em seguida, permaneceu estável (GRAU, I et al., 2009). Sadlier et al., demonstraram que apesar dos casos de DPI terem diminuído na coorte de PVHA, ela permaneceu significativamente maior do que o da população em geral (SADLIER et al.,

2019). Em um recente estudo publicado em 2019, feito em um centro de referência na Holanda, por Garcia Garrido et al., identificaram-se todos os casos de pneumonia adquirida na comunidade e DPI entre 2008 e 2017, foram incluídos 215 indivíduos com HIV. Taxas de incidência de DPI e PAC foram de 111 e 1529 por 100.000 pacientes-ano, respectivamente. Ambas ocorreram com maior frequência em pacientes com CD4 <500 células / μL , e a incidência em pacientes com CD4 > 500 células / μL permaneceu mais alta em comparação com a população geral. Todos os isolados de pneumococos em casos de DPI foram de sorotipos presentes na vacina. Dentre os riscos para PAC estavam idade avançada, contagem de CD4 <500 células / μL , tabagismo, uso de drogas e doença pulmonar obstrutiva crônica (GARCIA GARRIDO et al., 2019).

Em outro estudo feito na Espanha em pacientes com HIV e diagnóstico de DPI nos anos de 1996-2002, foi revelada a incidência geral de DPI de 11,3 casos por 100.000 pessoas / ano em pacientes adultos com HIV recém diagnosticados e 677 casos por 100.000 pessoas-ano em HIV sabidamente conhecidos. Os pacientes que receberam trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) apresentaram maior probabilidade de apresentar pneumococos resistentes a TMP-SMZ do que aqueles que não receberam o agente (76,7% vs. 43,6%; P = 0,007). Ressalta-se que a taxa de mortalidade foi alta 21% (JORDANO et al., 2004).

Em outro estudo feito no Canadá, entre janeiro de 2000 até janeiro de 2010, foram identificados 1946 pacientes com HIV com 11.099 pessoas-ano de acompanhamento; nesse estudo, houve 68 episódios distintos de DPI ocorrendo em 50 pacientes. O risco aumentado foi observado em mulheres, idade > 60 anos, etnia aborígene, baixa escolaridade, uso de drogas injetáveis, tabagismo, nadir CD4 < 200 / μL , doença pulmonar obstrutiva crônica e hepatite C. No geral, a incidência de DPI foi de 342 / 100.000 pessoas anos e foi reduzido para 187 / 100.000 dentro de três anos de imunização com Pn23 (P <0,01). Neste estudo, 80% dos casos de DPI necessitaram hospitalização e o tempo médio de internação foi de 7 dias (variação: 1-71) (SIEMIENIUK et al., 2011).

1.4 CLÍNICA

As manifestações clínicas de DPI são dependentes do foco primário de infecção, além da presença ou ausência de bacteremia. A apresentação mais usual continua sendo a pneumonia bacteriana, responsável por 40% a 80% dos casos na maioria dos estudos (LEXAU, 2005). Meningite e bacteremia sem foco compõem a maior parte do restante dos casos de DPI (LEXAU, 2005). Outras apresentações mais raras incluem empiema, peritonite, endocardite e artrite séptica. Vale ressaltar que tais manifestações de DPI provém de disseminação hematogênica, além da disseminação por contiguidade da infecção pneumocócica, afetando outros órgãos e tecidos. Nessa, a pleurite e meningite são as mais comuns e, nesta última, advém da presença de soluções de contiguidade da dura-máter e de fraturas do osso temporal ou de ossos da base do crânio. Em ambos os casos, as bactérias migram da nasofaringe para o sistema nervoso central (SEXTON et al, 2018).

1.4.1 Pneumonia

A pneumonia pneumocócica, embora possa ocorrer em todas as faixas etárias, acomete principalmente crianças até 4 anos e idosos, além de pessoas de qualquer idade que apresentem fatores predisponentes (alcooolismo crônico, desnutrição, intoxicações agudas, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, traumatismo do tórax, tratamento prolongado com corticosteroides, AIDS, neoplasias, etc.) (VAN DER POLL; OPAL, 2009; FELDMAN; ANDERSON, 2011).

A infecção resulta geralmente da aspiração de secreções da nasofaringe ou orofaringe nas quais a bactéria está presente. No interior dos alvéolos pulmonares, os pneumococos estimulam a formação de edema, que contribui para a disseminação das bactérias para os alvéolos adjacentes chegando aos septos, dando o aspecto lobar da infecção (VARON; MAINARDI; GUTMANN, 2010). Em crianças e em idosos frequentemente se instala broncopneumonia com múltiplos focos de infecção (AKATA et al., 2019).

O quadro clínico da pneumonia pneumocócica é constituído por febre alta, taquicardia, taquipneia e tosse com expectoração de escarro hemoptoico, acompanhado de intensa dor torácica do tipo pleurítica; nos casos graves, logo aparecem cianose, batimento das asas nasais

e distensão abdominal (BHUIYAN et al., 2019). Ao exame físico do pulmão, existe o frêmito toracovocal, pectorilóquia, estertores crepitantes e expansão diminuída do hemitórax na presença de consolidação e/ou de derrame pleural. Na radiografia de tórax evidencia-se o quadro característico de pneumonia com acometimento lobar (ou segmentar), com presença usual de broncogramas aéreos (VILAR et al., 2004). O pneumococo pode ser isolado do sangue (bacteremia), em cerca de 25% de doentes hospitalizados com pneumonia. Em pessoas idosas, a apresentação clínica e a evolução da pneumonia pneumocócica são frequentemente atípicas, com febre pouco intensa ou, mesmo, hipotermia, tosse discreta, desidratação, hipotensão e alterações de broncopneumonia na radiografia de tórax (BRANDENBURG et al., 2000). Quadro atípico também pode observar-se em lactentes e crianças pequenas.

Num estudo feito por Cilloniz et al., 2012, no Hospital Clinic de Barcelona, em adultos internados de 2001 a 2009 onde foram incluídos 626 pacientes com pneumonia pneumocócica, 235 (38%) tiveram as seguintes complicações pulmonares: derrame pleural, 122 (52%); empiema, 18 (8%); e infiltração multilobar, 151 (64%). Quarenta e seis (20%) pacientes tiveram mais de uma complicação. Pacientes com complicações pulmonares apresentaram maior taxa de admissão à unidade de terapia intensiva (34% vs. 13%, $p < 0,001$), maior taxa de choque (16% vs. 7%, $p < 0,001$), maior tempo de internação (9 dias vs. 6 dias, $p < 0,001$) (CILLÓNIZ et al., 2012).

1.4.2 Meningite

O pneumococo é um dos agentes mais comuns de meningite purulenta, sobretudo na infância, mas ressalta-se que também pode acometer adultos. Pode resultar de bacteremia primária, mas muitas vezes se instala concomitantemente com otite média, sinusite, mastoidite ou pneumonia (BEREZIN et al., 2002).

Entre os sintomas clássicos estão descritos a: cefaleia, febre, rigidez de nuca e estado mental alterado em até 95% dos casos (VAN DE BEEK, Diederik *et al.*, 2004). Episódios recorrentes de meningite pneumocócica são observados em pessoas que sofreram fraturas de crânio, nas quais fissuras persistentes comunicam o espaço subaracnóide com as fossas nasais ou os seios paranasais. Mesmo os casos tratados adequadamente, tem alto índice de letalidade (BEREZIN et al., 2002). Num trabalho feito por Oligbu et al., em 2019, foi encontrada uma taxa geral de letalidade em não imunodeprimidos, de 17,5%: 10,7% entre pacientes <5 anos de

idade, 17,3% entre pacientes de 5 a 64 anos de idade e 31,9% entre pacientes >65 anos de idade (OLIGBU *et al.*, 2019).

1.4.3 Endocardite infecciosa

A Endocardite infecciosa (EI) é causada por infecção da superfície endocárdica, mais comumente das valvas cardíacas. Os principais fatores de risco incluem endocardite prévia, dano estrutural às válvulas cardíacas como o resultante da valvulite reumática, defeitos cardíacos estruturais como comunicação interventricular, valvas cardíacas com defeitos congênitos (como a válvula aórtica bicúspide), uso de drogas intravenosas, presença de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos (RAJ; BADDOUR; HOSS, 2015). Os pacientes geralmente apresentam febre sem foco óbvio e fenômenos embólicos eventualmente. Embora a febre e o sopro ocorram na maioria dos casos, podem não estar presentes no momento da apresentação inicial. Manifestações imunológicas como manchas de Roth, lesões de Janeway, nódulos de Osler, embora clássicas, não são comuns (HABIB; LANCELOTTI; IUNG, 2016). Um componente importante é a consideração dos fatores de risco descritos por alguns autores como: a presença de uma válvula cardíaca protética, cardiopatia estrutural ou congênita, uso de drogas intravenosas e história recente de procedimentos invasivos, de entre outros (LONG *et al.*, 2018; PIERCE *et al.*, 2012; YALLOWITZ *et al.*, 2021).

Streptococcus pneumoniae é uma causa pouco frequente de endocardite infecciosa, e quando ocorre, manifesta-se com gravidade (EI). Numa revisão de 111 casos na Espanha de 2000 a 2013, a idade média era de 51 anos, os homens representaram 64% dos pacientes, as condições de base mais importantes foram doença hepática (27,9%) e imunossupressão (10,8%). Cardiopatia predisponente esteve presente em apenas 18 pacientes (16,2%). A EI pneumocócica afetou válvulas nativas em 93,7% dos pacientes. No estudo foi predominante endocardite à esquerda (valva aórtica 53,2% e valva mitral 40,5%). O diagnóstico microbiológico foi obtido por hemocultura em 84,7% dos casos. As manifestações clínicas mais comuns incluíram febre (71,2%), novo sopro cardíaco (55%), pneumonia (45,9%), meningite (40,5%) e a síndrome de Austrian (descrita abaixo, 26,1%). A cirurgia cardíaca foi realizada em 47,7% dos pacientes. A mortalidade hospitalar foi de 20,7% (DE EGEEA *et al.*, 2015).

1.4.4 Síndrome de Austrian

A Síndrome de Austrian (tríade de Osler) é resulta da infecção disseminada por *Streptococcus pneumoniae* e é caracterizada pela tríade “pneumonia, endocardite e meningite”, sendo associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, mesmo com manejo terapêutico agressivo (HRISTEA *et al.*, 2009). Essa síndrome foi descrita pela primeira vez em 1957 pelo Dr. Robert Austrian, um médico infectologista da cidade de Nova York (AUSTRIAN, 1957).

A endocardite por *S. pneumoniae* confere um alto risco de mortalidade sem tratamento cirúrgico (maior que 60%) (ARONIN *et al.*, 1998), sendo a válvula aórtica nativa o local de vegetação mais frequente (ARONIN *et al.*, 1998; VELAZQUEZ *et al.*, 2008). As vegetações são geralmente extensas e levam à embolização séptica frequente (AUBURTIN *et al.*, 2002; UGOLINI *et al.*, 1986). Menos de 1% dos pacientes com endocardite pneumocócica apresentam a tríade de Austrian clássica (VELAZQUEZ *et al.*, 2008; GRANSDEN; EYKYN; PHILLIPS, 1985).

Embora *S. pneumoniae* continue a ser a bactéria mais prevalente que causa meningite adquirida na comunidade em adultos, com altas taxas de mortalidade (25%) e morbidade apesar do tratamento adequado com antibióticos ou corticosteróides (BEADSWORTH *et al.*, 2007) (DU CHEYRON *et al.*, 2003), a endocardite é rara. Em um estudo retrospectivo com 80 casos de meningite pneumocócica na unidade de terapia intensiva (UTI), apenas seis pacientes desenvolveram endocardite (BEADSWORTH *et al.*, 2007).

Alguns fatores predisponentes bem reconhecidos na literatura são: o alcoolismo (21-37% dos casos), a esplenectomia (7,5% dos casos), diabetes mellitus (6,3% dos casos), outras causas de imunossupressão, incluindo infecção por HIV (8,8% dos casos), fístulas durais (18,8% dos casos), infecções da orelha, nariz e infecções de garganta (sinusite, otite) (50% dos casos) (ARONIN *et al.*, 1998; AUBURTIN *et al.*, 2002; BAIG *et al.*, 2012; GRANSDEN; EYKYN; PHILLIPS, 1985). Infecções pneumocócicas invasivas também aparecem com maior frequência em usuários de drogas injetáveis (BEADSWORTH *et al.*, 2007), mas houve casos descritos em pacientes imunocompetentes (DU CHEYRON *et al.*, 2003) também.

1.4.5 Sinusite aguda

A microbiologia da sinusite aguda em crianças é: *S. pneumoniae* em 30% dos casos, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* cada um em 20% dos casos, *S. pyogenes* em até 4% e 25% estéreis (WALD, 2011); os dois primeiros também são os patógenos predominantes, em adultos mas em menor porcentagem entre 2 e 6%. O acúmulo de secreções nos seios paranasais, durante viroses do trato respiratório superior, favorece a ocorrência de sinusite bacteriana (ROSENFELD, 2016). Atualmente, o diagnóstico microbiológico preciso de sinusite bacteriana aguda requer a realização de aspiração do seio paranasal (WALD, 2011).

1.4.6 Sepses

Sepses causada por pneumococo pode instalar-se como consequência de bacteremia primária ou secundária, associada a outros tipos de infecção (pneumonia, sinusite, otite média etc.), incidindo predominantemente em esplenectomizados, neutropênicos e crianças com asplenia (anemia falciforme, em particular), síndrome nefrótica, hipogamaglobulinemia ou deficiência congênita dos componentes C3 ou C5 do sistema do complemento (RHODES et al., 2017).

A sepsis é definida como disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. O choque séptico é um subconjunto de sepsis com disfunção circulatória e celular/metabólica associada a um maior risco de morte (SEYMOUR et al., 2016).

Sintomas e sinais de sepsis são inespecíficos, podendo incluir: hipotensão arterial (pressão arterial sistólica [PAS] <90 mmHg, pressão arterial média [PAM] <70 mmHg, diminuição da PAS >40 mmHg ou menos de dois desvios padrão abaixo do normal para a idade), temperatura >38,3 ou <36°C, frequência cardíaca > 90 batimentos/min ou mais de dois desvios padrão acima do valor normal para a idade, taquipneia, frequência respiratória >20 respirações/minuto, sinais de perfusão de órgãos-alvo (preenchimento capilar lentificado), alteração do estado mental, obnubilação ou agitação psicomotora e oligúria ou anúria, além de íleo ou ruídos intestinais ausentes são frequentemente como sinal de estágio final de hipoperfusão (RHODES et al., 2017).

Os achados laboratoriais incluem (RHODES et al., 2017; SIMPSON et al., 2016): leucocitose (contagem de glóbulos brancos > 12.000 microL/1) ou leucopenia (contagem de

leucócitos <4000 microL/1), mais de 10% de bastões, hiperglicemia (glicose plasmática > 140 mg/dL ou 7,7 mmol/L) na ausência de diabetes, proteína C reativa sérica mais de dois desvios padrão acima do valor normal, hipoxemia arterial (pressão parcial arterial de oxigênio [PaO₂]/fração inspirada de oxigênio [FiO₂] <300), oligúria aguda (débito urinário <0,5 mL/kg/hora por pelo menos duas horas, apesar de ressuscitação volêmica adequada), aumento da creatinina >0,5 mg/dL, distúrbios da coagulação (razão normalizada internacional [INR] >1,5 ou tempo de tromboplastina parcial ativada [aPTT] >60 segundos), trombocitopenia (contagem de plaquetas <100.000 /microL), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática >4 mg/dL), insuficiência adrenal (hiponatremia, hipercalemia), hiperlactatemia (superior a 4 mmol/L) (Seymour 2016).

A identificação de um organismo em cultura é favorável ao diagnóstico de sepse, mas não é necessário. Em aproximadamente 50% dos pacientes com sepse não é possível identificar o microorganismo, por isso não é necessária uma cultura positiva para tomar uma decisão sobre o tratamento com antibióticos empíricos (GUPTA et al., 2016). Resultados de hemoculturas negativas são frequentes em pacientes sépticos (CHENG et al., 2019).

O escore SOFA (*Organ Failure Assessment*) (VINCENT, J. L. et al., 1998) foi inicialmente usado para avaliar sequencialmente a gravidade da disfunção orgânica em pacientes que estavam gravemente doentes devido à sepse. Atualmente se usa como critério de probabilidade de mortalidade naqueles com falência de órgãos por sepse e por outras causas. O SOFA usa medidas simples da função dos principais órgãos para calcular uma pontuação de gravidade. Os escores são calculados 24 horas após a admissão na UTI e a cada 48 horas posteriormente. Quanto mais alto o escore, mais preditivo de mortalidade (FERREIRA et al., 2001). Este escore se baseia no seguinte: sistema respiratório (razão entre a tensão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio PaO₂ /FiO₂), sistema cardiovascular (quantidade de medicação vasoativa necessária para prevenir a hipotensão), sistema hepático (nível de bilirrubina), sistema de coagulação (concentração de plaquetas), sistema neurológico (pontuação de coma de Glasgow), sistema renal (creatinina sérica ou a produção de urina) (SINGER et al., 2016).

As taxas gerais de mortalidade para pacientes com bacteremia pneumocócica variaram entre 15 a 20 por cento na era dos antibióticos. O risco de morte em pacientes com bacteremia pneumocócica é maior durante as primeiras 72 horas após a identificação da bacteremia. No estudo observacional internacional prospectivo feito por Yu et al., em 2003 a taxa de

mortalidade geral da bacteremia pneumocócica foi de 17 %, e aproximadamente dois terços das mortes ocorreram nas primeiras 72 horas após a admissão (YU et al., 2003).

Existem manifestações clínicas incomuns de sepse por *S. pneumoniae* incluem: abscessos pancreáticos e hepáticos, aortite, lesões gengivais, gastrite flegmonosa, adenite inguinal, abscessos testiculares e tubo-ovarianos e fascíte necrotizante (TAYLOR; SANDERS, 1999; SEXTON et al, 2020). *S. pneumoniae* é considerado um dos patógenos mais perigosos para pacientes asplênicos e com anemia falciforme, responsável por 87% dos casos de Síndrome de infecção post esplenectomia (OPSI), paciente evoluiu a óbito em 24 a 48 horas. (WILLIAM et al., 2007). Também podendo causar púrpura fulminante que se caracteriza por lesões cutâneas equimóticas, febre e hipotensão. A maioria dos casos ocorre em associação com sepse bacteriana, e a coagulação intravascular disseminada (CID) geralmente já está presente, devido a microtrombos que obstruem a microvasculatura, hipoperfusão, infarto e gangrena. (CARPENTER; KAISER, 1997). Entre outras das manifestações graves que pode causar e o Síndrome hemolítico-urêmica (SHU), é caracterizada por insuficiência renal aguda, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, foram descritos em crianças com pródromos respiratórios, diagnosticados após com DPI e isolado a este agente como causador. (CABRERA et al., 1998).

1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da doença pneumocócica invasiva continua baseado em métodos de cultura, sendo estes usados há muitas décadas. Os desenvolvimentos recentes mais significativos ocorreram com os ensaios de detecção de antígenos, enquanto o papel dos testes de amplificação de ácido nucleico ainda não foi totalmente esclarecido. Apesar da evolução dos diagnósticos laboratoriais, o diagnóstico microbiológico ainda não é feito na maioria dos casos de infecção pneumocócica e de DPI, principalmente na pneumonia pneumocócica, principalmente pelo uso de antimicrobianos antes da coleta de culturas (RELLER et al., 2008).

O padrão ouro para o diagnóstico de DPI é a presença de *S. pneumoniae* em cultura de um local normalmente estéril, por exemplo, LCR, sangue, pleura, fluido peritoneal ou sinovial. A administração de antibióticos antes da amostragem pode diminuir a sensibilidade da cultura do LCR em quase 50% e efeitos semelhantes podem ser esperados para hemoculturas. Atrasos na administração de antibióticos na meningite e em pacientes sépticos são conhecidos por serem

prejudiciais e, portanto, o tratamento deve ser priorizado se as investigações não puderem ser realizadas imediatamente. (AUBURTIN et al., 2006; BODILSEN et al., 2016).

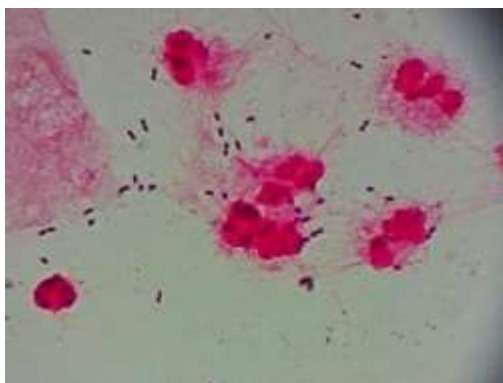
Segundo a diretriz do Surviving Sepsis Campaign de 2021 (EVANS *et al.*, 2021), é recomendado que culturas microbiológicas de rotina apropriadas (incluindo hemoculturas) sejam obtidas antes de iniciar a terapia antimicrobiana em pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico, sempre e quando o feito não resulte em atraso substancial no início dos antimicrobianos. A obtenção de culturas antes da administração de antimicrobianos aumenta significativamente o rendimento das culturas, tornando a identificação de um patógeno mais provável (EVANS *et al.*, 2021; RHODES et al., 2017).

1.5.1 Microscopia e cultura

A identificação laboratorial de isolados de *S. pneumoniae* depende do reconhecimento das características morfológicas típicas e dos resultados de alguns testes fenotípicos. Durante a avaliação microscópica, *S. pneumoniae* aparecem como diplococos Gram-positivos em forma de cocos em cadeias, e mais frequentemente como diplococos com aparência alongada (**Figura 2**).

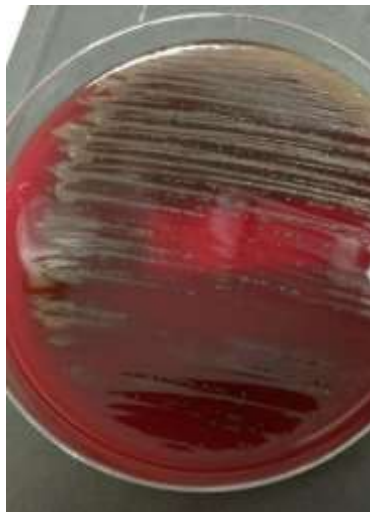
O pneumococo cresce em ágar sangue formando colônias esverdeadas ou alfa-hemolíticas (**Figura 3**), e sua identificação preliminar se faz pelo halo de sensibilidade ao disco de optoquina colocado no meio. Cresce melhor em ágar chocolate, e usualmente placas de ágar sangue e ágar chocolate são utilizadas para materiais como escarro, sangue e líquor, de onde usualmente é isolado o pneumococo (SMITH et al., 2001).

Figura 2. Diplococos Gram-positivos em amostra de sangue, observado na microscopia eletrônica



Fonte: Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios / INI.

Figura 3. Colônias de *S.pneumoniae* em ágar sangue, material: líquor



Fonte: Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios, INI 2017

Uma vez isolado, o pneumococo pode ser tipado, utilizando-se o anti-soro estreptocócico anticapsular, no chamado "teste de Quellung". Neste, a cápsula pneumocócica torna-se visualmente aumentada e a célula bacteriana parece rodeada por um halo. Embora a reação seja geralmente considerada altamente específica para o pneumococo, foram relatadas reações cruzadas com outros polissacarídeos estreptocócicos (LEE, C. J. et al., 1984), e as cepas não encapsuladas produzirão resultados falso-negativos.

Durante a última década, as sequências de nucleotídeos dos loci de síntese de cápsula polissacarídica (CPS), contendo os genes responsáveis pela síntese da cápsula polissacarídica das células pneumocócicas, foram determinados para todos os sorotipos conhecidos, baseados em métodos de amplificação de DNA, ou seja, PCR multiplex sequencial e PCR sequencial em tempo real (RT-PCR) (BEALL; GERTZ; BEALL, 2006; VARGHESE; JAYARAMAN; VEERARAGHAVAN, 2017). Um método de tipagem baseado em sequência de DNA, 'sequencotyping', foi descrito por Leung et al. (LEUNG et al., 2012), e tem como alvo o gene regulador, *cpsB*, com um único PCR multiplex e sequenciamento de amplicons de PCR; diferenciou 46 dos 93 sorotipos reconhecidos naquela época. A espectrometria de massa de tempo de voo de dessecção / ionização a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS) tornou-se estabelecida em laboratórios clínicos para identificações em nível de espécie bacteriana (WELKER; MOORE, 2011), e geralmente é capaz de diferenciar *S. pneumoniae* de outros *Streptococcus spp.*, embora a identificação de espécies intimamente relacionadas seja

problemática. A análise de sequência comparativa dos genes 16S rRNA não pode diferenciar com segurança *S. pneumoniae*, *S. pseudopneumoniae* e *S. mitis* com base nas semelhanças, mas identifica um nucleotídeo citosina na posição 203 como uma sequência pneumocócica 'assinatura', com um resíduo de adenosina nas sequências de todas as outras espécies do grupo mitis (KILIAN; POULSEN; KILIAN, 2012).

1.5.2 Hemoculturas

O isolamento de *S. pneumoniae* em hemocultura constitui um diagnóstico definitivo de doença pneumocócica, mas a bacteremia documentada ocorre em apenas uma minoria dos casos de DPI. Embora *S. pneumoniae* seja considerado a causa mais comum de pneumonia adquirida na comunidade em todas as faixas etárias, as taxas de resultados positivos de hemocultura para adultos hospitalizados com pneumonia são normalmente de apenas de 3% a 8% (LUNA et al., 2000; RUIZ et al., 1999) sendo as menores taxas observadas em crianças (KIRKPATRICK et al., 1994). Na meningite pneumocócica, a bacteremia documentada ocorre com mais frequência do que na pneumonia, e as taxas relatadas de resultados positivos são frequentemente > 50% (GEISELER et al., 1980). As taxas relativamente baixas documentadas de bacteremia em pacientes com DPI envolvem vários fatores, incluindo a administração anterior de antimicrobianos além da natureza intermitente da invasão da corrente sanguínea por *S. pneumoniae*. Ademais, *S. pneumoniae* libera autolisina durante a fase estacionária de crescimento, resultando em morte celular e dificultando os métodos tradicionais de crescimento bacteriano em meios como hemocultura (PETTI et al., 2005).

1.5.3 Exame do LCR

Para o diagnóstico de meningite pneumocócica, a combinação de coloração de Gram e a cultura bacteriana de amostras de LCR identificará a maioria dos casos. Em uma grande revisão, esfregaços de coloração de Gram de amostras de LCR detectaram *S. pneumoniae* com uma sensibilidade de 84% e especificidade de 98%, mas a administração anterior de antibióticos reduziu significativamente o rendimento dos métodos (GEISELER et al., 1980; TUNKRL et al., 2004). Está altamente correlacionada com a concentração de unidades formadoras de

colônias bacterianas no LCR; uma coloração negativa, não pode excluir esse diagnóstico (TUNKEL *et al.*, 2004).

A meningite é confirmada quando a contagem de leucócitos no LCR é maior a 5 células/ μL . Uma contagem de leucócitos ≥ 1000 células/ μL com predominância neutrofílica é altamente sugestiva de meningite bacteriana, enquanto < 1000 células/ μL com predominância linfocítica é mais consistente com meningite viral, meningite tuberculosa ou meningite criptocócica (GRAY; FEDORKO, 1992). A proteína do LCR está geralmente elevada na meningite de etiologia bacteriana e viral devido ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica como consequência da inflamação, e também deve ser corrigida para uma punção traumática deduzindo 0,01 g/L para cada 1000 eritrócitos (GRAY; FEDORKO, 1992; SEEHUSEN; REEVES; FOMIN, 2003). A hipoglicorraquia (baixa glicose no LCR) é outro indicador útil para a meningite bacteriana, embora também possa ser observada na meningite tuberculosa ou criptocócica, esta pode variar em relação a glicose em sangue, com uma proporção normal de glicose no LCR para o sangue de 0,6 (TAMUNE *et al.*, 2014).

Em quanto à sensibilidade da cultura é de 60–90% para o LCR se for coletado antes do início do tratamento com antibióticos (TUNKEL *et al.*, 2004). O rendimento da cultura diminui significativamente no paciente pré-tratado, no qual outros testes, como PCR ou teste de antígeno bacteriano (BAT), podem ser necessários para identificar o patógeno. Além das culturas de LCR, precisam ser feitas hemoculturas em todos os casos de suspeita de meningite bacteriana, para identificação do agente (BEEK, D. van de *et al.*, 2016).

Os ensaios de PCR multiplex podem detectar *S. pneumoniae* e outras bactérias e vírus, têm uma sensibilidade e especificidade $\geq 90\%$ (TUNKEL *et al.*, 2004), o resultado pode estar disponível em algumas horas, ela é muito menos afetada pelo pré-tratamento com antibióticos em relação a cultura, com um estudo mostrando sensibilidade de 89% em amostras coletadas nos dias 1-3 de tratamento com antibióticos, 70% nos dias 4-6 e 33% nos dias 7- 10, em comparação, nenhuma cultura de LCR foi positiva em amostras coletadas mais de 1 dia após o início dos antibióticos (BRINK; WELINDER-OLSSON; HAGBERG, 2015).

1.5.4 Ensaios de detecção de antígeno

A detecção de antígeno pneumocócico em amostras clínicas, particularmente amostras de urina, remonta pelo menos a 1917 (DOCHEZ; AVERY, 1917). Nas últimas décadas, testes

comerciais de aglutinação de látex direcionados a antígenos polissacarídeos capsulares de *S. pneumoniae* têm sido amplamente utilizados, além da detecção do antígeno em amostras de urina (RELLER *et al.*, 2008).

O teste imunocromatográfico rápido (ICT), que detecta o antígeno da parede celular do polissacarídeo C comum a todas as cepas de *S. pneumoniae* (Binax NOW; Binax Inc., Portland, ME) renovou o interesse na detecção de antígenos e provou ser útil para a identificação de infecções por *S. pneumoniae* em pacientes adultos, especialmente em pacientes que já receberam tratamento com antibióticos. Indiscutivelmente, este teste foi o único grande avanço no diagnóstico pneumocócico nos últimos anos. Em amostras de urina, este teste tem uma sensibilidade de 70% -80% e uma especificidade > 90%, em comparação com os métodos convencionais de diagnóstico para detecção de pneumonia pneumocócica em adultos (BRIONES *et al.*, 2006; GUTIÉRREZ *et al.*, 2003; MURDOCH *et al.*, 2001; ROSÓN *et al.*, 2004). Após a infecção pneumocócica, o teste pode permanecer positivo em até 1 mês (ANDREO *et al.*, 2009; MURDOCH *et al.*, 2001; YOSHIDA *et al.*, 2003) e a vacinação pneumocócica pode produzir reações falso-positivas (NAVARRO *et al.*, 2004).

Em todos os estudos, uma proporção de pacientes com resultados positivos de hemoculturas ou escarro apresenta resultados negativos do teste Binax NOW. Conseqüentemente, o teste NOW deve ser usado em conjunto com outros métodos diagnósticos. Relatórios recentes mostraram que o teste NOW pode ser usado para apoiar o início do tratamento com antibióticos β -lactâmicos de espectro estreito para pneumonia em adultos, evitando assim o uso desnecessário de terapia de amplo espectro (STRÅLIN; HOLMBERG, 2005).

Embora originalmente projetado para testar amostras de urina, o teste NOW foi usado com sucesso com amostras de outros fluidos corporais. O teste é particularmente útil para o diagnóstico rápido de meningite pneumocócica com o uso de amostras de LCR, com uma sensibilidade de 95% -100% e uma especificidade de 100% (SAHA *et al.*, 2005; SAMRA *et al.*, 2003). Resultados muito promissores foram publicados para o uso do teste de antígeno em amostras de LCR (MOÏSI *et al.*, 2009), uma aplicação para a qual o teste recebeu autorização da FDA. Também foi usado com sucesso com amostras de líquido pleural obtidas de crianças e adultos com pneumonia (PLOTON *et al.*, 2006; PORCEL *et al.*, 2007) utilizando-se amostras de lavado broncoalveolar (LBA). O antígeno pneumocócico pode ser detectado com uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 87% pelo teste NOW (JACOBS *et al.*, 2005)

além de também poder fornecer uma identificação provisória rápida de *S. pneumoniae* em hemoculturas com resultados positivos (PETTI et al., 2005).

1.5.5 Técnicas de detecção de ácido nucléico

Na última década, novas ferramentas de diagnóstico foram desenvolvidas, particularmente antígeno (ácido teicóico e polissacarídeos capsulares) e ácido nucleico (ply, lytA, e Spn9802) ensaios de detecção (SONG; EUN; NAHM, 2013). A reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (rtPCR) é uma ferramenta que aumento a sensibilidade ao diagnóstico de pneumonia por pneumococo (KILIAN; POULSEN; KILIAN, 2012), particularmente com alvos genéticos específicos, como a autolisina pneumocócica lytA. O uso de lytA rtPCR (rtPCR-lytA) em amostras de sangue e respiratórias tem uma alta sensibilidade e especificidade para a detecção de *S. pneumoniae* (SONG; EUN; NAHM, 2013) e por outro lado, quantitativo rtPCR-lytA no sangue pode ser útil para prever a gravidade da pneumonia (RELLO et al., 2009). Dentro das amostras respiratórias, rtPCR-lytA quantitativo mostrou a capacidade de distinguir entre colonização assintomática e infecção, e colonização nasofaríngea.

Num artigo feito por Boix et al., em 2022, aonde foram incluídos 133 indivíduos com PAC, destes o P-CAP foi diagnosticado em 62 (46,6%). A proporção de P-CAP diagnosticada por métodos rtPCR- lytA foi significativamente maior do que aquela diagnosticada por métodos convencionais (87,1% versus 59,7%, p 0,005). O rtPCR- lytA identificou *Streptococcus pneumoniae* em 40,3% de todos os indivíduos com P-CAP cujo diagnóstico teria sido perdido por MC. NP-rtPCR- lytA permitiu o diagnóstico de 62,3% de P-CAP, a combinação simples de CM e NP-rtPCR-lytA aumentou a proporção de diagnóstico P-CAP até 80,6% (BOIX-PALOP et al., 2022). Amostrando que o uso de métodos rtPCR- lytA aumentou significativamente o diagnóstico de P-CAP em comparação com MC.

1.5.6 Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) ou antibiograma é um exame que tem como objetivo determinar o perfil de sensibilidade e resistência de bactérias e fungos aos

antibióticos, é essencial para o manejo eficaz de muitos tipos de doenças infecciosas. Essa interpretação ocorre por meio da atribuição de pontos de corte clínicos, que dividem os resultados de TSA, sejam eles baseados em concentração inibitória mínima (MIC) ou valores de inibição da zona de difusão em disco, em categorias que se correlacionam com a probabilidade de desfechos clínicos (SCHUETZ et al., 2021).

Determinação da MIC: (Microdiluição em caldo de acordo com a padronização ISO 20776-1). Meio de cultura: Caldo Mueller-Hinton + 5% de sangue lisado de cavalo e 20 mg/L β -NAD (Meio MH-F). Inóculo: 5×10^5 UFC/mL. Incubação: Painéis selados, ar ambiente, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 h. Leitura: Salvo orientação contrária, ler a MIC como a menor concentração do antimicrobiano que visualmente inibe por completo o crescimento bacteriano (<http://www.brcast.org.br>).

Disco-difusão: Métodos padronizados de disco-difusão pelo Comité Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST). Meio de cultura: Ágar Mueller-Hinton + sangue de cavalo desfibrinado 5% e 20 mg/L β -NAD (MH-F). Inóculo: McFarland 0,5 a partir do ágar sangue ou McFarland 1,0 a partir do ágar chocolate. Incubação: 5% CO_2 , $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 h. Leitura: Salvo orientação contrária, ler as bordas dos halos de inibição do ponto em que não há mais crescimento, visto da parte anterior da placa, com a tampa removida e luz refletida (<http://www.brcast.org.br>).

No Brasil, foram validados os pontos de Corte Clínicos do Comitê Brasileiro de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana BrCAST - EUCAST, a partir de 15-03-2021, atualizados na 31ª edição do CLSI Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI) M100. É considerado como ponto de corte para *S. Pneumoniae* MIC $S \leq 0,001$ mg/L correspondendo a um ponto de corte de diâmetro halo " $S \geq 50$ mm". Desta forma se classificam os resultados em três categorias segundo o grau de susceptibilidade (HINDLER et al., 2019; SCHUETZ et al., 2021):

S - Suscetível, regime de dose padrão: Um microorganismo é categorizado como Suscetível, regime de dose padrão, quando existe uma elevada probabilidade de sucesso terapêutico utilizando um regime de dose padrão do agente (SCHUETZ et al., 2021).

I – Intermediário, suscetível com aumento da exposição: Um microorganismo é categorizado como Suscetível, exposição aumentada quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição ao agente é aumentada através do ajuste da dosagem ou pela sua concentração no local da infecção (SCHUETZ et al., 2021).

R - Resistente: Um microorganismo é categorizado como Resistente quando há uma alta probabilidade de fracasso terapêutico mesmo quando há uma maior exposição. A exposição é

uma função de como o modo de administração, dose, intervalo de dosagem, tempo de infusão, bem como a distribuição e excreção do agente antimicrobiano influenciará o organismo infectante no local da infecção (SCHUETZ et al., 2021).

1.6 TRATAMENTO

O início precoce da terapia antimicrobiana apropriada é fundamental na DPI (AUBURTIN et al., 2006). A terapia empírica deve ser instituída e deve ser baseada em padrões locais de sensibilidade a antibióticos e uma avaliação de fatores de risco para a não suscetibilidade a antibióticos (RUHE et al., 2004).

O tratamento de primeira linha para PAC varia de região para região, mas geralmente é uma combinação β lactâmico / macrolídeo ou um fluoroquinolona respiratória para pacientes hospitalizados (TUNKEL et al., 2004).

No ambiente ambulatorial, a monoterapia com β lactâmico, macrolídeo ou tetraciclina geralmente é recomendado a menos que os fatores de risco para patógenos resistentes a antibióticos sejam presente, principalmente o uso recente do mesmo antibiótico ou um alta prevalência de isolados resistentes na comunidade (WUNDERINK; WATERER, 2017).

O tratamento ideal da PAC grave é bastante limitado por falta de ensaios clínicos prospectivos. Mais de uma dúzia estudos retrospectivos sugerem que a combinação de antibióticos, particularmente um β lactâmico e um macrolídeo, melhoram a sobrevida de pacientes internados no hospital com pneumonia nosocomial, bem como todas as causas de PAC, comparada com monoterapia com um β lactâmico (NIE; LI; XIU, 2014).

A revisão sistemática e metanálise mostrou que a terapia dupla beta lactâmico/macrolídeo (BLM) pode reduzir o risco de mortalidade em pacientes com PAC (NIE; LI; XIU, 2014) em comparação com a monoterapia com β lactâmicos (BL). Contudo, em outro estudo feito por Postma e col. não houve diferença significativa tratar PAC com monoterapia com beta-lactâmico ou fluoroquinolona ou tratamento combinado BLM em relação a mortalidade em 90 dias (POSTMA et al., 2015).

Fluoroquinolonas são alternativas razoáveis quando há alergia a beta-lactâmicos significativa, no entanto, dadas as publicações acerca de eventos adversos graves relacionados ao uso de quinolonas, sobretudo aneurisma dissecante da aorta, este grupo de antibióticos deve ser reservado apenas quando não há outras alternativas possíveis (MAHONEY et al, 2021). O

tratamento empírico para meningite pneumocócica, quando há suspeição de resistência do pneumococo à penicilina, deve ser feito com vancomicina e ceftriaxona ou cefotaxima, cefalosporinas de 3ª geração, e depois ajustado (TUNKEL et al., 2004). No cenário de meningite pneumocócica, há provável benefício com o acréscimo de rifampicina em combinação com uma cefalosporina, caso a cepa tenha alta probabilidade de ser resistente aos beta-lactâmicos (MCGILL et al., 2016).

A duração da terapia com antibióticos é controversa, mas uma meta-análise de 5 ensaios não demonstraram resultados positivos para a terapia em até 7 dias para pneumonia (KARAGEORGOPOULOS et al., 2009). A duração ideal da antibioticoterapia no tratamento da PAC não está ainda definitivamente estabelecida. A antibioticoterapia de curta duração parece ser a mais apropriada, uma vez que proporciona menor exposição do paciente à ação de antibióticos, reduz a ocorrência de efeitos adversos, diminui o desenvolvimento de resistência por parte dos microrganismos, melhora a adesão dos pacientes e pode minimizar o tempo de internação e os custos financeiros (DIMOPOULOS et al., 2008). Adicionalmente, tratamentos muito longos favorecem o desenvolvimento de resistência bacteriana e a ocorrência de efeitos adversos potencialmente graves, como infecções por *Clostridium difficile*. No entanto, o tratamento curto deve ser tão eficaz quanto os tratamentos mais longos no que diz respeito às taxas de mortalidade, complicações e recorrência da doença (CORRÊA et al., 2018). Naturalmente, quando há ocorrência de complicações como empiema, é fundamental a drenagem da pleura para o sucesso do tratamento.

Na meningite, a duração recomendada da terapia antibiótica é geralmente mais longa, ou seja, 10 dias se o paciente tem uma infecção por pneumococo sensível a beta-lactâmico, e 14 dias se a bactéria for resistente a beta-lactâmico (MCGILL et al., 2016). A pré-administração (de preferência) ou a coadministração de corticosteróides com antibióticos é considerada padrão de tratamento na meningite pneumocócica (BROUWER, M. C. et al., 2010).

As taxas de mortalidade e morbidade são altas entre adultos com meningite bacteriana aguda, especialmente aqueles com meningite pneumocócica, e o tratamento adjuvante com corticosteróides têm efeitos benéficos. O tratamento precoce com dexametasona melhora o resultado de mortalidade e sequelas neurológicas em adultos com meningite bacteriana aguda e não aumenta o risco de sangramento gastrointestinal (DE GANS; VAN DE BEEK, 2009).

O tratamento da Síndrome de Austrian após identificação do patógeno é semelhante a de infecções pneumocócicas em geral, mas existe preocupação pela resistência do pneumococo à penicilina. As diretrizes atuais apoiam o tratamento empírico como terapia de primeira linha

a associação de vancomicina mais ceftriaxona para infecção pneumocócica invasiva. Após o resultado do antibiograma e a suscetibilidade do pneumococo estiver disponível, à vancomicina pode ser descontinuada se a cepa infectante tiver uma concentração inibitória mínima (CIM) > 1 mcg/mL para as cefalosporinas de terceira geração (TUNKEL et al., 2004). É importante lembrar que a endocardite pneumocócica é infecção grave, que acomete valvas cardíacas esquerdas, sendo necessária a troca valvar cirúrgica em mais de 50% dos casos, em função de regurgitação valvar grave e/ou presença de abscesso perivalvar.

1.6.1 Resistência antibiótica

Desde o primeiro isolado resistente relatado em 1967, o surgimento de cepas resistentes de pneumococos tem sido uma preocupação crescente. Fatores de risco para aquisição de resistência pelo pneumococo incluem: o uso prévio de antibióticos; infecção recente do trato respiratório; lares de idosos ou instituições de longa permanência; extremos de idade; e infecção nosocomial (RUHE et al., 2004). As taxas de incidência de não susceptibilidade à penicilina em todo o mundo variam consideravelmente de continente para continente, com taxas de apenas 3,1% nos Estados Unidos e 29% a 79,7% na Coreia (SONG et al., 1999). Embora o sorotipo 19A, um pneumococo frequentemente resistente, tenha deixado de ser onipresente após o uso generalizado de PCV-13, outros sorotipos propensos à resistência se tornaram mais comuns. Por exemplo, o sorotipo 35B, anteriormente encontrado apenas em amostras de pacientes com colonização nasofaríngea, aumentou sua incidência após-PCV-13 e tem altas taxas de não susceptibilidade à penicilina (FRENCH, Neil et al., 2016).

Além da penicilina, resistência a macrolídeos, lincosamidas, tetraciclina, sulfametoxazol-trimetoprima e fluoroquinolonas também foram documentadas e estão se tornando mais frequentes na Doença pneumocócica e meningocócica invasivas (HO et al., 2004; RUHE et al., 2004). A resistência aos macrolídeos tão alta quanto 85% foi registrada em Hong Kong (HO et al., 2004), enquanto as taxas no Canadá são de 25% (DEMCZUK et al., 2013) e no Reino Unido são tão baixas quanto 7% (WRIGHT et al., 2015).

Consideram-se sensíveis à penicilina os pneumococos com CIM de 0,06 mcg/ml; como havendo resistência intermediária (RI) quando a CIM se situa entre 0,1 e 1 mcg/ml e resistência elevada (RR) quando a CIM é > 1mcg/ml (CAMPBELL; SILBERMAN, 1998). Na grande

maioria das vezes, os pneumococos resistentes à penicilina são os sorotipos 6, 14, 19 e 23 (BRADLEY; SCHEID, 1997; CHESNEY, 1992).

No Brasil, o isolamento de pneumococos com elevada resistência à penicilina é ainda pouco frequente, mas vem aumentando nos últimos anos. Sessegolo et al, encontraram 18% de amostras com resistência intermediária e 0,8% com resistência elevada em 288 amostras de pneumococos procedentes de diversas regiões do país no período 1988-1992, entre elas sangue 144, secreção traqueal 74, líquido cefalorraquidiano 50, outras amostras 13 e outros fluidos 64. (SESSEGOLO et al., 1994).

Em um trabalho feito por Mantese e col., de abril de 1999 a março de 2003, em Minas Gerais, em 148 cepas invasivas de pneumococo, foram identificados 23 diferentes sorotipos, sendo os mais comuns os seguintes: 14, 3, 1, 5, 6A, 6B e 18C. Dentre 30 (20,2%) cepas oxacilina-resistentes, 23 (15,5%) confirmaram a resistência à penicilina (12,8% com nível intermediário e 2,7%, com nível pleno), que esteve restrita aos sorotipos 14, 23F, 19A e 6B, predominando em indivíduos com até dois anos de idade ($p = 0,0008$). Foi detectada susceptibilidade diminuída ao cotrimoxazol (63,4%), à eritromicina (8,3%), à clindamicina (8,7%) e à ofloxacina (0,8%). A resistência à cefotaxima foi detectada em três das 30 cepas testadas (2% das 148), todas elas com resistência confirmada à penicilina (MANTESE et al., 2003).

Num trabalho feito no Brasil por David Barroso et al., do IOC, Fiocruz, foram incluídas 264 amostras de pacientes com meningite pneumocócica comprovada por cultura, entre 2000 e 2008, sendo feito teste de suscetibilidade (teste E) do pneumococo quee identificou que a resistência à penicilina (PEN-R, concentração inibitória mínima [MIC] $\geq 0,12 \mu\text{g} / \text{mL}$) aumentou de 8% dos isolados em 2000-2002 para 12% em 2003-2005 e para 20% em 2006-2008; a resistência à ceftriaxona, MICs de isolados de PEN-R (MIC $\geq 1,0 \mu\text{g} / \text{mL}$) de 13% em amostras de 2004 em diante. Dentro do grupo de isolados PEN-S, 35% eram resistentes ao cotrimoxazol (MICs, 1-32 $\mu\text{g} / \text{mL}$; I = 16%, R = 19%). Os sorotipos identificados nos isolados de PEN-R, foram aqueles sorotipos incluídos na vacina pneumocócica conjugada 10-valente predominaram com um 90% e a resistência foi detectada principalmente em isolados dos sorotipos 14 (61%), 23F (16%), 6B (10%) e 19F (3%). Entre todos os isolados de meningite, os sorotipos mais frequentes foram 14 (17%), 6A (10%), 6B (6%), 19F (6%), 23F (6%), 3 (5%), 10A (4%), 8 (3%), 18C (3%), 9N (3%) e 11A (3%). Dentro dos 31 isolados de PEN-R, os sorotipos que estão incluídos na vacina pneumocócica conjugada 10-valente predominaram

(90%; 28 / 31): 14 (61%), 23F (16%), 6B (10%), 19F (3%). Isolados únicos de PEN-R foram sorotipos 23B e 11F (BARROSO et al., 2012).

1.7 PROFILAXIA

A prevenção de infecções pneumocócicas pode ser alcançada por imunização com as vacinas polissacarídicas e as vacinas conjugadas (PEREIRA et al., 2018). Os sorotipos mais frequentemente associados à doença invasiva nos Estados Unidos são 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. No Brasil, além desses, são também importantes os sorotipos 1 e 5 (RODRIGUES et al., 2014).

A vacina Pneumocócica Polissacarídica 23 Valente (VPP23), contém polissacarídeos da cápsula de 23 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae*: 1, 2, 3,4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F. Esses sorotipos são responsáveis por cerca de 90% dos casos de infecções pneumocócicas invasivas, tanto em países da Europa, nos Estados Unidos e no Brasil, sendo 20 deles responsáveis por mais de 70% dos casos de DPI (PEREIRA et al., 2018). As principais conclusões foram que as vacinas pneumocócicas polivalentes fornecem proteção significativa contra pneumonia adquirida na comunidade, apesar de nenhuma evidência indicar que a vacinação reduziu o risco de pneumonia pneumocócica confirmada, um evento relativamente raro. Algumas evidências de qualidade moderada sugerem os benefícios da vacinação contra o pneumococo em pessoas com DPOC diminuindo a probabilidade de exacerbação da doença (BONTEN et al., 2015; MARUYAMA et al., 2010).

Atualmente, dispomos de duas vacinas conjugadas, a Pn-10V que foi introduzida no Programa Nacional de Imunização (PNI) em 2010 e a PN-13V, disponível em serviços privados e recentemente incorporadas no PNI para pacientes acima de 5 anos de idade com doenças oncológicas, transplante de medula óssea e de órgãos sólidos e pacientes vivendo com HIV/AIDS. A magnitude do impacto da vacina pneumocócica conjugada depende de inúmeras razões como a variação da distribuição dos sorotipos de pneumococo, padrões de transmissão, cobertura e cronograma de administração, efetividade da vacina por cenário e fatores de risco populacional, entre outros. As vacinas conjugadas licenciadas no Brasil para uso em crianças, contendo antígenos de 10 (VPC10) ou 13 (VPC13) sorotipos de pneumococo. A vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13), que contém antígenos dos sorotipos 1, 3, 4, 5,

6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, também está licenciada para adolescentes, adultos e idosos (PEREIRA et al., 2018). A conjugação dos polissacarídeos do pneumococo a uma proteína transportadora (vacina conjugada) resulta em antígeno indutor de resposta imune T dependente, portanto mais robusta, capaz de eliminar o estado de portador e proporcionar o consequente efeito rebanho (com proteção mesmo de pessoas não vacinadas), além de gerar resposta booster, inclusive em pacientes imunocomprometidos. Ressalta-se que as VPP23, VPC10 e VPC13, são inativadas, e, portanto, podem ser utilizadas em imunodeprimidos (PEREIRA et al., 2018; RODRIGUES et al., 2014; SUAJA et al., 2018).

O estudo CAPITA, com a vacina VPC13, envolvendo 84.496 indivíduos (> 65 anos sem exposição prévia às vacinas pneumocócicas), avaliou a eficácia da vacina na prevenção da infecção pneumocócica. Nele, foi demonstrada eficácia na prevenção do primeiro episódio de PAC por sorotipo vacinal (ST) de 45,6% e na prevenção do primeiro episódio de PAC não bacteriêmica por ST vacinal de 45%. A eficácia na prevenção do primeiro episódio de DPI por sorotipo vacinal foi de 75% (BONTEN et al., 2015).

Com base em evidências de que a VPC13 proporciona títulos de anticorpos mais elevados e uma possível persistência duradoura destes em adultos, e considerando que o uso de vacina conjugada permite uma resposta de reforço quando seguida da aplicação de vacina polissacarídica, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos (EUA) recomenda que indivíduos com mais de 19 anos pertencentes aos grupos de risco recebam VPC13 seguida por VPP23 oito semanas após (imunodeprimidos) ou 12 meses (imunocompetentes) mais tarde (PEREIRA et al., 2018).

Para grupos de risco, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), independentemente da idade, recomenda o uso sequencial de VPC13 e VPP23 com intervalo de dois meses entre elas (PEREIRA et al., 2018).

O uso generalizado de vacinas resultou na redução de infecções pneumocócicas invasivas nos últimos anos, mas, em contrapartida acarretou também mudanças dos sorotipos responsáveis por infecções invasivas e não invasivas (KELLNER et al., 2009). A recente introdução da vacina conjugada 13-valente resultou em uma diminuição geral das taxas de colonização da nasofaringe com os sorotipos incluídos na vacina em crianças vacinadas (DAGAN et al., 2013; ZUCCOTTI et al., 2014). Dessa forma, os primeiros dados sobre o impacto da vacina 13-valente sobre a carga de doenças invasivas em crianças são promissoras.

Com o objetivo de monitorar o padrão de resistência aos antimicrobianos e o perfil de sorotipos de pneumococo na América Latina, foi criado o projeto Sistema Regional de Vacinas

(SIREVA) pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) em 1993, com a participação de seis países (entre eles, o Brasil). A partir de 2004, o programa foi ampliado para abranger outras bactérias (*Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*, além do pneumococo) e outros países (número atual de 20), passando a ser designado SIREVA II10-12. Trata-se de um programa de vigilância laboratorial no qual são analisadas (contabilizadas e descritas) características laboratoriais, tais como o sorotipo e o padrão de resistência *in vitro* das cepas das bactérias recuperadas (WOLKERS et al., 2009). No Brasil, os dados do projeto SIREVA mostram a prevalência dos diversos sorotipos isolados e a sensibilidade antimicrobiana a partir de doenças invasivas em diferentes regiões, fundamentais para se acompanhar e conhecer as modificações dos sorotipos encontrados na população e para realizar as futuras mudanças nas vacinas do Programa Nacional de Imunização.

1.7.1 Profilaxia em pacientes com HIV

As vacinas pneumocócicas 13V e 23V estão recomendadas nas PVHA pelo Ministério da Saúde do **Brasil** (MANUAL_CENTROS_IMUNOBIOLOGICOS_ESPECIAIS_5ED).

Em estudo publicado sobre infecções do trato respiratório inferior, na coorte de PVHA, no INI, de 2000 a 2015, a incidência foi de 30,7/1000 pacientes-ano, e aumento de CD4, carga viral indetectável, e as vacinas pneumo23 e influenza foram protetores para essas infecções (LAMAS et al., 2017). Embora a maior parte dessas infecções de trato respiratório inferior sejam provavelmente pneumocócicas, a doença pneumocócica invasiva não foi estudada na coorte.

Com relação à proteção das vacinas pneumocócicas para DPI, existe controversa nos estudos; alguns estudos observacionais mostraram a eficácia da vacina Pn23: em 149 casos de DPI, a eficácia da vacinação foi de 76% em imunocompetentes e 50% em imunocomprometidos (DOMINGUEZ et al., 2005). Em outro estudo, não houve diferença entre a incidência de DPI após imunização (FRENCH, N et al., 2000). Em um estudo de caso-controle de uso de vacina pneumocócica em pacientes HIV não foi possível mostrar uma associação entre a vacinação e a infecção pneumocócica confirmada, embora um efeito protetor de determinados esquemas de imunização não possa ser descartado; neste estudo foram incluídos 256 indivíduos: 64 casos e 192 controles, houve 46 episódios de pneumonia (71,9%, nove com bacteremia), 17 episódios de bacteremia (26,5%) e um episódio de infecção articular (1,6%), com predomínio do sexo

masculino 77% .Ocorrência de DPI foi menos frequente entre os vacinados (19%) do que entre HIV positivos não vacinados (30%) ($P < 0,025$) (VIVANCOS-GALLEGO et al., 2020).

Estudo brasileiro, com 79 casos e 242 controles, não mostrou eficácia da vacinação para DPI, feito por Veras et al., 2007, de entre os 79 casos, a bacteremia foi a manifestação clínica mais comum ($n = 69$, 87%), seguida pela meningite ($n = 7,9\%$). Dos 79 casos, 15 morreram, 13 deles com bacteremia e 2 devido a meningite. Entre os vacinados, o tempo de duração entre a vacinação e a infecção (casos) ou inscrição (controles) variou de 35 a 988 dias. A eficácia da vacina foi de 63% (IC 95%: 28% -81%) (VERAS *et al.*, 2007).

Em suma, embora TARV e provavelmente vacinação para pneumococo reduzam o risco da doença pneumocócica invasiva, esta continua sendo mais frequente em PVHA, sendo causa de importante morbimortalidade. Esse trabalho tem por objetivo avaliar a frequência da DPI dentre os pacientes atendidos no INI Evandro Chagas, descrever o perfil de pacientes acometidos quanto a características demográficas, clínico-laboratoriais, tratamento efetuado e desfechos, e avaliar os fatores de risco associados a essa doença em PVHA.

2 OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo geral do estudo é descrever os casos de doença pneumocócica invasiva nos pacientes atendidos no INI no período de janeiro de 2005 a junho de 2020.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar a incidência da doença pneumocócica invasiva nos pacientes infectados por HIV atendidos no INI no período;
2. Descrever a evolução clínica, laboratorial e os desfechos dos pacientes com DPI;
3. Avaliar os fatores de risco associados a doença pneumocócica invasiva nos pacientes soropositivos para HIV comparando com pacientes soropositivos sem DPI;
4. Avaliar a taxa de cobertura da vacina anti-pneumocócica;
5. Avaliar a relação de contagem das células CD4, carga viral e outras variáveis laboratoriais com o desfecho da mortalidade nos pacientes infectados por HIV com DPI comparados com pacientes HIV positivos não infectados;
6. Descrever a taxa de sensibilidade de *S. pneumoniae* à penicilina e a sulfametoxazol/trimetoprima (SXT);
7. Descrever os esquemas de antimicrobianos empregados e procedimentos necessários no tratamento dos pacientes com doença pneumocócica invasiva.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

- Tipo de estudo e local de estudo:

Este é um estudo retrospectivo do tipo caso controle incluindo pacientes infectados por HIV com DPI e infectados com HIV sem DPI de janeiro de 2005 a junho de 2020.

- População do estudo:

Os cuidados e o tratamento do HIV são prestados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz (INI/FIOCRUZ) desde 1986. Os dados da coorte clínica observacional longitudinal de PVHA atendidas no INI são atualizados regularmente e têm sido utilizados em vários estudos (COELHO *et al.*, 2016; GRINSZTEJN *et al.*, 2013; TEIXEIRA DA SILVA *et al.*, 2017). De 1986 a 2019, o banco de dados observacional abrangente do INI (coorte de HIV) tem informações de 7.185 PVHA ≥ 18 anos. Estimamos em torno de 7000 pacientes na coorte até 2020, com cerca de 5000 pessoas em acompanhamento ativo (ou seja, aqueles que comparecem ao INI pelo menos uma vez no último ano para exames, retirada de medicamentos ou consulta).

Para o presente estudo, a população incluiu adultos (≥ 18 anos) soropositivos para HIV com DPI (casos) e pacientes soropositivos para HIV sem DPI (controles) atendidos no INI. Os controles foram pacientes de mesmo gênero e faixa etária (± 5 anos), atendidos no mesmo semestre que os casos, no mesmo tipo de cenário (ambulatório/pronto atendimento ou enfermaria/centro de terapia intensiva).

Foi feito acompanhamento (mortalidade a longo prazo) desde o diagnóstico de DPI até junho de 2021.

Foram excluídos: pacientes menores de 18 anos, e pacientes adultos com DPI e sem HIV.

- Coleta de dados:

Os dados microbiológicos foram levantados a partir dos resultados disponibilizados pelo Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios no sistema SERVILAB (informatizado) e registros internos do laboratório. A identificação do pneumococo isolado em cultura foi baseada na

morfologia bacteriana e coloração de Gram, características do crescimento e reação hemolítica em placas de ágar sangue de carneiro a 5%, ausência de catalase e lise em presença de optoquina e de desoxicolato de sódio. Foram observadas as características do crescimento: colônias lisas, pequenas, brilhantes, acinzentadas, elevadas, podendo apresentar concavidade central, rodeadas por halo de hemólise parcial, com aspecto esverdeado. Um esfregaço corado pelo Gram confirmou as características de diplococos com pontas em forma de lança, Gram-positivos.

As variáveis selecionadas para estudo foram obtidas do banco da coorte do Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV/AIDS (LAPCLIN/AIDS) e complementadas por dados do prontuário eletrônico dos pacientes quando necessário.

- Definições operacionais:

DPI foi definida como isolamento de *S. pneumoniae* em pelo menos um frasco de hemocultura, na cultura de líquido ou em outros sítios estéreis;

Profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprim foi definida como uso do fármaco por mais de 2 semanas até 3 meses antes do isolamento de *S. pneumoniae*;

Infecção comunitária foi considerada se o evento ocorresse em até 48 horas após a internação;

Infecção hospitalar foi considerada quando a manifestação clínica da infecção se deu após 48 horas da admissão hospitalar;

Uso de terapia antirretroviral foi definido pela prescrição de TARV por pelo menos um mês antes do evento da doença pneumocócica invasiva;

Profilaxia com vacina pneumocócica foi considerada com a o registro em prontuário ou no banco de dados entre mais de duas semanas até 5 anos antes do isolamento de *S. pneumoniae*;

Infecção recorrente foi considerada quando houve isolamento subsequente de *S. pneumoniae* em menos de 30 dias após a data do evento prévio;

Mortalidade relacionada à DPI foi considerada quando o paciente morreu dentro de 30 dias após o isolamento de *S. pneumoniae*;

CD4 recente, CV recente, foram considerados, aqueles obtidos com até 6 meses ou menos de intervalo até a internação ou diagnóstico de DPI;

HIV de diagnóstico recente: foi considerado o diagnóstico de sorologia positiva para HIV 6 meses ou menos antes do diagnóstico de DPI;

Pneumonia: definido como quadro pulmonar agudo ou subagudo caracterizado por febre, tosse e dispneia, dor torácica ou dor pleurítica, mialgia, anorexia e fadiga, taquipneia, taquicardia e ou hipotensão, crepitações e sinais radiológicos, à radiografia simples de tórax ou à tomografia de tórax, sugestivos de infiltrados localizados ou consolidação;

Insuficiência renal aguda (IRA), definida como a redução aguda da função renal em horas ou dias, com elevação de escórias nitrogenadas (uréia, creatinina, ácido úrico), conforme o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) aumento de 0,3mg/dL na creatinina sérica basal dentro de 48h, aumento de 1,5 vezes na creatinina sérica basal (se conhecida ou que se presume ser aquela dos últimos sete dias) ou redução do débito urinário para menos que 0,5mL/Kg durante 6h;

Doença renal crônica: definida como a diminuição do ritmo de filtração glomerular abaixo de 60 ml/min/1,73m² e/ou a presença de anormalidades na estrutura renal, com duração acima de 3 meses. Dado usualmente descrito no prontuário;

Insuficiência adrenal aguda: definida pela presença de sintomas como debilidade, anorexia, náuseas, vômito, hipoglicemia, hipotensão, alteração hidroeletrólítica com hiponatremia, hipercalemia e hipercalcemia;

Efeito de massa: definida pela presença de sinais e sintomas associados ao aumento da pressão intracraniana como cefaleia, náuseas, vômitos e letargia, podendo ocorrer sintomas focais devido a lesões ocasionando síndromes de herniação, associado a quadro neurológico prévio;

Doença psiquiátrica: definida como uso de qualquer tipo de medicação psiquiátrica nos últimos 6 meses de forma contínua, prescrito no prontuário e retirado da farmácia, ou paciente com diagnóstico definido no prontuário (ansiedade, depressão, esquizofrenia, etc.);

Doença pulmonar obstrutiva crônica: definida como doença pulmonar crônica (bronquite crônica e ou enfisema) descrita no prontuário, em uso contínuo (> 3 meses) de medicação como broncodilatador, corticoide inalatórios e ou oral;

Hipertensão arterial sistêmica, definida como o uso de anti-hipertensivos de forma regular, e com diagnóstico escrito no prontuário;

Diabetes mellitus, definida como o uso de antidiabéticos orais, e ou insulina de forma regular e com o diagnóstico escrito no prontuário;

Insuficiência cardíaca congestiva, definida com o uso de medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, digitálicos, inibidores da enzima angiotensina androsterona, inibidores de angiotensina 2, etc.), com diagnóstico escrito no prontuário;

Angina, arritmia cardíaca, infarto agudo de miocárdio, Acidente vascular cerebral com sequela e sem sequela, demência, cirrose hepática, alcoolismo, doença reumática, tumor locoregional, metastático, hematológico, imunossupressão, uso de corticoides; como aquela escrita no prontuário eletrônico;

Desnutrição paciente com IMC <17 kg/m², obesidade >30 kg/m².

3.1 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis do estudo foram coletadas numa ficha de coleta (adjunta em ANEXOS) de dados que foi preenchida com dados extraídos do prontuário eletrônico, como:

- Número de prontuário ou primeiro atendimento, iniciais do paciente, data de atendimento ou internação, data de alta, dias de internação.
- Dados pessoais do paciente (data de nascimento, sexo biológico ao nascer, orientação sexual/identidade de gênero, etnia, naturalidade, estado civil, ocupação, escolaridade, renda familiar), estilo de vida (tabagismo Sim/Não, alcoolismo Sim/Não, uso de drogas como cocaína, crack, cannabis Sim/Não).
- Comorbidades: DRC em diálise ou DRC sem diálise, DPOC, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, angina, arritmia cardíaca, infarto agudo de miocárdio, acidente vascular cerebral com sequela e sem sequela, demência, cirrose hepática, alcoolismo, doença psiquiátrica, doença reumática, desnutrição, obesidade, tumor locoregional, tumor metastático, tumor hematológico, imunossupressão, uso de corticoides.
- Variáveis relacionadas a HIV: data de diagnóstico de HIV, Nadir de CD4, CD4 mais recente, CD8 mais recente, relação CD4/CD8, carga viral (estes parâmetros nos últimos 6 meses antes da identificação de DPI), uso de TARV, histórico de esquema de TARV, último esquema de TARV em uso, profilaxia para infecções oportunistas, administração de vacina pneumocócica 23 Valente ou 13 Valente.
- Motivo de internação: quadro neurológico, respiratório, digestivo, urinário, hematológico, renal/metabólico, dermatológico, cardiovascular e outros.
- Material coletado para cultura: sangue, liquor, outros líquidos estéreis como pleural, pericárdico, etc., sensibilidade do isolado a penicilina, sulfametoxazol/trimetoprima,

levofloxacino, ceftriaxona, clindamicina, meropenem, oxacilina, vancomicina, linezolida, macrolídeo, rifampicina, etc.

- Em relação ao antibiótico: uso prévio de antibiótico, antibiótico usado para tratar DPI, nome do fármaco, tempo de uso, dose e via de administração, outros fármacos de uso concomitante. Isolamento de outro agente bacteriano/fungo ou micobactéria na hemocultura, urocultura, cultura de LCR ou outro material.
- A coleta de sinais vitais e resultados de laboratório foi obtida em até 72 horas, sendo o valor mais crítico selecionado, após a avaliação inicial ou internação quando fosse o caso: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura axilar, saturação de oxigênio de pulso, diurese, escala de Glasgow, peso, altura e índice de massa corporal, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, bastonetes, segmentados, linfócitos, coagulograma, creatinina, ureia, sódio, potássio, TGO, TGP, bilirrubinas totais, fosfatase alcalina, gama GT, albumina, lactato, desidrogenasa láctica, creatinfosfoquinasa, proteína C reativa.
- Diagnósticos de infecções concomitantes a DPI: tuberculose, neurotoxoplasmose, neurocriptococose, esporotricose, histoplasmose, outras.
- Evolução no hospital: paciente foi transferido ao UTI Sim/Não, data de transferência.
- Complicações durante a internação hospitalar: insuficiência respiratória, ventilação mecânica não invasiva, ventilação mecânica invasiva, insuficiência renal aguda, hemodialise, uso de aminas vasoativas, parada cardiorrespiratória, hemorragia digestiva, insuficiência adrenal, efeito de massa.
- Alta hospitalar: curado, melhorado, transferido, óbito, diagnóstico de alta hospitalar.

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram trabalhados como pacientes ou como episódios, dependendo das variáveis em questão. Variáveis “imutáveis”, como gênero e comorbidades, foram atribuídas a pacientes, e não a episódios, de modo a evitar confundimento. Nessa situação, foram considerados os primeiros episódios dos pacientes.

Testes Mann-Whitney U foram usados na comparação das variáveis demográficas e clínicas de base para variáveis numéricas contínuas, enquanto que para as variáveis nominais categóricas foram usados testes χ^2 de Pearson na avaliação da independência de frequência

entre essas variáveis e ou a infecção pneumocócica (casos e controles) ou a morte relacionada à infecção pneumocócica (casos).

Para estimar os riscos de infecção pneumocócica foram utilizados ambos os casos e controles. Os efeitos de vários fatores de risco sobre a infecção pneumocócica foram avaliados usando-se razões de chance (aOR) e seus correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC), que foram estimados por meio dos modelos de regressão logística múltipla. Para eliminar qualquer possível viés introduzido por amostragem de conveniência, introduzimos como confundidores nesses modelos a idade dos pacientes, o sexo ao nascimento, a etnia, a escolaridade, a renda domiciliar, a contagem T-CD4+ Nadir, a contagem T-CD4+, e a carga viral, sendo os dois últimos medidos nos seis meses anteriores ao evento DPI.

Para estimar os riscos de progressão para morte por infecção pneumocócica (apenas os casos) calculamos como medida de pessoa-anos (pY) os anos de acompanhamento de pacientes em risco vivendo com o HIV e anos de acompanhamento de pacientes após seu último episódio de infecção pneumocócica, respectivamente. Os indivíduos vivos foram censurados ao final do acompanhamento. Os efeitos de vários fatores de risco sobre a morte relacionada à infecção pneumocócica foram avaliados usando-se índices de risco ajustados (aHR) e seus correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC), que foram estimados por meio dos modelos de regressão múltipla de risco proporcional de Cox (Therneau e Grambsch, 2000). Os pressupostos de proporcionalidade de risco para os modelos de regressão de Cox foram testados usando análises de correlação e testes de χ^2 baseados em resíduos de Schoenfeld escalonados e tempos de sobrevivência transformados (Grambsch e Therneau, 1994). Para eliminar qualquer possível viés introduzido por amostragem de conveniência, introduzimos como confundidores nesses modelos a idade dos pacientes, o sexo ao nascimento, a etnia, a escolaridade, a renda domiciliar, a contagem T-CD4+ Nadir, a contagem T-CD4+, e a carga viral, sendo os dois últimos medidos nos últimos seis meses de seguimento, e o tempo (em anos) vivendo com HIV. Além disso, a taxa de incidência de morte relacionada à infecção pneumocócica e seu IC 95% foram estimados de acordo com erros padrão assintóticos calculados a partir de distribuições Gama (Lehmann e Casella, 1998).

Independentemente do modelo, sempre que necessário, categorizamos as variáveis numéricas contínuas usando como pontos de corte o número inteiro redondo mais próximo às suas medianas. Níveis de significância de bi-caudais menores ou iguais a 0,01, 0,05 e 0,1 foram considerados "altamente significativos", "significativos" e "sugestivos", respectivamente. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando R versão 4.1.0 (R Core Team, 2021).

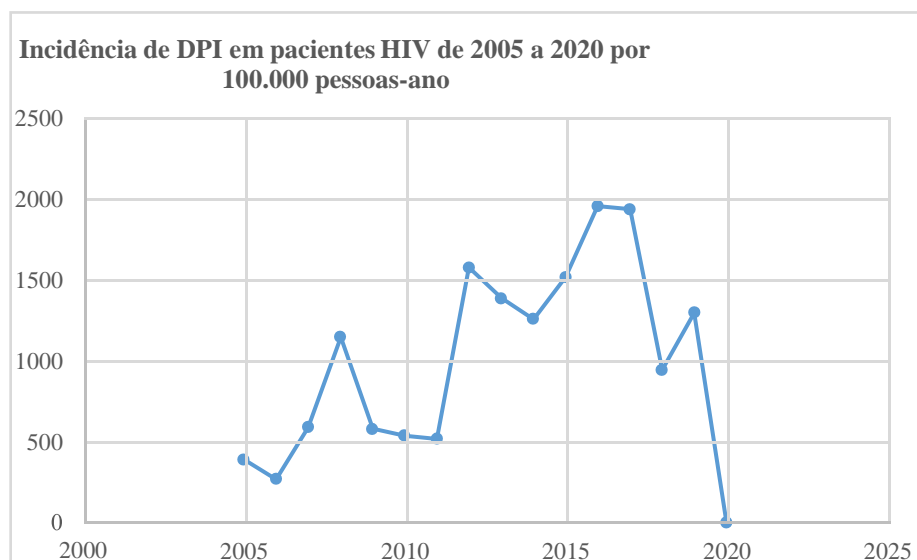
4 RESULTADOS

Em nossa coorte, encontramos uma incidência global de DPI de 964 episódios / 100.000 pessoas por ano entre 2005 e 2020 no INI/Fiocruz entre pacientes com HIV.

A incidência anual (**Gráfico 2**) de DPI em PVHIV foi de: 390/100.000 pessoas-ano em 2005 (1 episódio de DPI) , 270 em 2006 (1 episódio de DPI), 590 em 2007 (2 episódios de DPI), 1150 em 2008 (5 episódios de DPI) , 580 em 2009 (2 episódios de DPI) , 540 em 2010 (2 episódios de DPI) , 520 em 2011(2 episódios de DPI), 1580 em 2012 (6 episódios de DPI), 1390 em 2013 (6 episódios de DPI), 1260 em 2014 (3 episódios de DPI), 1520 em 2015 (5 episódios de DPI), 1960 em 2016 (6 episódios de DPI), 1940 em 2017 (6 episódios de DPI), 946 em 2018 (3 episódios de DPI), 1300 em 2019 (5 episódios de DPI), e 0/100.000 pessoas-ano em 2020 (0 episódios de DPI).

Nos períodos do calendário 2005-2009, 2010-2014 e 2015-2019, a incidência de DPI por 100.000 pessoas-ano aumentou de 710 (IC 95%, 270-1150), para 1050 (IC 95%, 520-1580), para 1453 (IC 95%, 946-1960), respectivamente.

Gráfico 2. Incidência anual de DPI em pacientes HIV de 2005 até 2020, por 100.000 pessoas-ano, no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz.



Fonte: própria

Durante o período do estudo, 55 episódios (casos) de DPI foram identificados em 45 pacientes. Dez dos episódios de DPI foram reincidentes em 7 pacientes (1 paciente apresentou 4 episódios, 1 paciente apresentou 3, e os demais 5 apresentaram dois episódios cada). Na maior

parte dos casos houve necessidade de hospitalização (38/45, 84,4%), e apenas 7(15,6%) foram diagnosticados e tratados ambulatorialmente. Cerca de dois terços dos pacientes eram do sexo masculino ao nascer e a idade mediana era de 42 [35;48] anos. Os pacientes, em maior parte (82,2%), eram solteiros. Pessoas autodeclaradas pardas e pretas correspondiam a cerca de ¾ da amostra.

Dentre os pacientes HIV diagnosticados com DPI, a pneumonia bacteriana aconteceu em 42/55 (76,4%), seguido por bacteremia primária em 11 (20%) e meningite pneumocócica 2 (3,6%). *S. pneumoniae* foi isolado em hemoculturas em 54/55 (98,2%) dos casos. Em um caso a bactéria foi isolada em sangue e líquido e em 1 paciente somente em líquido.

Os 55 episódios de DPI em pacientes HIV positivos foram pareados com 110 controles, HIV positivos sem DPI (sendo 2 controles para cada episódio), e destes, 14 controles foram tratados ambulatorialmente e 96 hospitalizados. Após de realizar ajustes, e não ter viés com duplicidade de dados demográficos decidimos trabalhar com 45 pacientes (casos) HIV positivos com DPI e excluindo 2 pacientes dos controles por ter prontuário duplicado (internações em diferentes anos, por doenças também diferentes) ficamos com 108 pacientes controles.

A **Tabela 1** mostra variáveis selecionadas relacionadas aos pacientes HIV positivos com DPI e os HIV positivos sem DPI.

Tabela 1. Variáveis demográficas e clínicas selecionadas em pacientes HIV positivos em seu 1º episódio de DPI comparados aos HIV positivos sem DPI, estratificadas de acordo com doença pneumocócica invasiva ou não

| Variável | | Todos os pacientes (N=153) | DPI (N=45) | Não DPI (N=108) | P valor |
|---------------------|-------------------------|----------------------------|------------|-----------------|---------|
| Idade (anos) | | 42 [35;48] | 41 [35;47] | 42 [35;48] | 0,862 |
| Sexo ao nascer | Masculino | 99 (64,7%) | 28 (62,2%) | 71 (65,7%) | 0,819 |
| | Feminino | 54 (35,3%) | 17 (37,8%) | 37 (34,3%) | |
| Tabagismo | Sim | 61 (41,8%) | 22 (48,9%) | 39 (38,6%) | 0,327 |
| Etilismo | Sim | 47 (32%) | 16 (35,6%) | 31 (30,4%) | 0,67 |
| Uso de droga | Cocaína/Crack | 33 (22,9%) | 15 (33,3%) | 18 (18,2%) | 0,107 |
| | Cannabis | 8 (5,6%) | 3 (6,7%) | 5 (5,1%) | |
| DPOC | Sim | 24 (15,8%) | 13 (28,9%) | 11 (10,3%) | 0,009 |
| DM | Sim | 8 (5,3%) | 4 (8,9%) | 4 (3,7%) | 0,368 |
| Cirrose hepática | Sim | 15 (9,8%) | 9 (20%) | 6 (5,6%) | 0,015 |
| Doença Psiquiátrica | Sim | 38 (24,8%) | 6 (13,3%) | 32 (29,6%) | 0,055 |
| Uso de corticoide | Sim | 8 (5,2%) | 3 (6,7%) | 5 (4,6%) | 0,907 |
| Renda familiar | Até 3 salários mínimos | 138 (90,2%) | 41 (91,1%) | 97 (89,8%) | 1 |
| | >que 3 salários mínimos | 15 (9,8%) | 4 (8,9%) | 11 (10,2%) | |

DPI= Doença pneumocócica invasiva; DPOC= Doença pulmonar obstrutiva crônica; DM=diabetes mellitus

Hábitos como o tabagismo, o etilismo e o uso de cocaína inalatória foram frequentes entre os dois grupos de PVHA, sem diferença entre eles. Por outro lado, foram mais frequentes dentre as PVHA com DPI ter DPOC (28,9% vs 10,3%, $p=0,009$) e cirrose hepática (20% vs. 5,6%); por outro lado, ter doença psiquiátrica foi menos frequente dentre as PVHA e DPI (13,3% vs. 29,6%, $p=0,055$). Não foram associados outras comorbidades como: diabetes mellitus, doença renal crônica com e sem diálise, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio prévio, angina, arritmias cardíacas, acidente vasculoencefálico com e sem sequela, demência, doença reumática, obesidade, desnutrição, asma, tumor loco regional, tumor metastático ou tumor hematológico. Quanto à renda familiar, não houve diferença entre os grupos com e sem DPI.

Quando as variáveis foram ajustadas na análise de fatores de risco associado à ter Doença pneumocócica invasiva entre indivíduos HIV+, houve tendência de associação para etilismo ($p= 0,070$) e DPOC ($p= 0,075$), mas apenas ter cirrose hepática (OR de 6,26, IC95% 1,05-37,23, $p= 0,043$) se mostrou fator estatisticamente associado a DPI, como mostrado na **Tabela 2.**

Tabela 2. Fatores de risco ajustados associados a DPI entre os pacientes com HIV e DPI

| Variável | Nível | DPI | | OR (CI95%) | P valor | aOR (CI95%) | P valor |
|----------------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------------|------------|----------------------|---------|
| | | Sim (N=45) | Não (N= 108) | | | | |
| Sexo ao nascer | Feminino | 17 (37,78%) | 37 (34,26%) | 1,17 (0,57-2,4) | 0,678 | 1,71 (0,6-4,84) | 0,311 |
| Tabagismo | Sim | 22 (48,89%) | 39 (38,61%) | 1,52 (0,75-3,09) | 0,246 | 2,63 (0,82-8,5) | 0,105 |
| Etilismo | Sim | 16 (35,56%) | 31 (30,39%) | 1,26 (0,6-2,65) | 0,536 | 2,99 (0,91-9,84) | 0,070 |
| Uso de droga | Cannabis | 3 (6,67%) | 5 (5,05%) | 1,69 (0,38-7,55) | 0,492 | 0 (0-Inf) | 0,992 |
| | Cocaína/ crack | 15 (33,33%) | 18 (18,18%) | 2,35 (1,04-5,29) | 0,080 | 1,74 (0,52-5,82) | 0,733 |
| DPOC | Sim | 13 (28,89%) | 11 (10,28%) | 3,55 (1,45-8,7) | 0,005 | 3,36 (0,88-12,8) | 0,075 |
| Cirrose hepática | Sim | 9 (20%) | 6 (5,56%) | 4,25 (1,41-12,78) | 0,009 | 6,26 (1,05-37,23) | 0,043 |
| Doença psiquiátrica | Sim | 6 (13,33%) | 32 (29,63%) | 0,37 (0,14-0,95) | 0,038 | 0,36 (0,08-1,56) | 0,170 |
| Uso de corticoides | Sim | 3 (6,67%) | 5 (4,63%) | 1,47 (0,34-6,44) | 0,607 | 0,5 (0,04-5,73) | 0,573 |

OR=odds ratio; aOR-adjusted odds ratio; CI95%=Intervalo de confiança de 95%; DPOC= Doença pneumônica obstrutiva crônica; OR=Odds ratio; IC =Intervalo de confiança

Quando realizada uma análise de tempo (desde ser diagnosticado com HIV até ter a doença pneumocócica invasiva) etilismo, tabagismo e DPOC foram associados ao risco de DPI, como mostrado na **Tabela 3**.

Tabela 3. Variáveis demográficas e clínicas ajustadas em PVHA através do tempo até ter DPI.

| | Niveles | Total | HR (IC95%) | P valor | aHR (CI95%) | P valor |
|--------------------------|---------------|-------|---------------------|---------|----------------------|---------|
| Variável | | 45 | | | | |
| Sexo ao nascer | Feminino | 17 | 0,90 (0,49-1,65) | 0,737 | 0,87 (0,36-2,08) | 0,758 |
| Tabagismo | Sim | 22 | 1,92 (1,06-3,47) | 0,030 | 3,16 (1,15-8,74) | 0,026 |
| Etilismo | Sim | 16 | 1,51 (0,8-2,8) | 0,191 | 3,66 (1,29-10,41) | 0,014 |
| Uso de droga | Cannabis | 3 | 4,39 (1,3-14,8) | 0,017 | 0 | 0,998 |
| | Cocaína/Crack | 15 | 2,06 (1,1-3,87) | 0,025 | 1,8 (0,63-5,11) | 0,271 |
| DPOC | Sim | 13 | 2,89 (1,49-5,6) | 0,001 | 3,41 (1,17-9,96) | 0,024 |
| Cirrose hepática | Sim | 9 | 1,60 (0,77-3,33) | 0,207 | 1,86 (0,56-6,21) | 0,314 |
| Uso de corticoide | Sim | 3 | 1,65 (0,50-5,36) | 0,409 | 1,00 (0,11-8,88) | 0,998 |

DPOC= Doença pneumônica obstrutiva crônica; HR=Hard radio; CI=Índice de confiança

A **Tabela 4** mostra variáveis relacionadas à infecção por HIV. Observa-se, interessante, que o diagnóstico recente da infecção por HIV foi menos frequente dentre os pacientes com DPI, embora sem diferença estatística. No grupo como um todo, 120/153 (78,4%) estavam em uso de TARV, sendo a frequência maior de uso nos casos em relação aos controles (88,9% vs. 74,1%, $p = 0,07$), respectivamente. De modo importante, nota-se que o CD4 mais recente era mais alto dentre as PVHA com DPI do que no grupo controle, com mediana de 267,5 células vs 140 células ($p = 0,027$).

A vacinação com Pn23 foi documentada em 9/45 (20%) dos casos e 20/108 (18,5%) dos controles.

No que tange os casos, foram detectadas: 4/45 (8,9%) de resistência a Penicilina; 6/45 (13,3%) de resistência à trimetropima/sulfametoxazol e 4/45 (8,9%) de resistência a macrolídeos.

Tabela 4. Características selecionadas para os primeiros episódios de PVHA com e sem DPI

| | | Todos os pacientes (N=153) | DPI (N=45) | Não DPI (N=108) | P valor |
|-------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------|
| Diagnóstico recente de HIV | | 28(18,3%) | 4(8,9%) | 24(22,2%) | 0,087 |
| Nadir | Nadir | 110 [28;275] | 117,5 [49,25;316,75] | 110 [27;272] | 0,606 |
| CD4 (células/mm³) | CD4 | 165 [53,75;418,25] | 267,5 [96,5;495,25] | 140 [34;376,75] | 0,027 |
| CD4 estratificado | <100 | 54 (37%) | 12 (27,3%) | 42 (41,2%) | 0,025 |
| | 100-200 | 27 (18,5%) | 5 (11,4%) | 22 (21,6%) | |
| | >200 | 64 (44,5%) | 27 (61,4%) | 38 (37,3%) | |
| CD4/CD8 | CD4/CD8 | 0,32 [0,09;0,59] | 0,4 [0,14;0,68] | 0,28 [0,08;0,58] | 0,36 |
| Carga viral(cópias/ml) | | 1497 [39;79403,75] | 793 [39;24821] | 2204 [39;158616] | 0,311 |
| TARV | Sim | 120 (78,4%) | 40 (88,9%) | 80 (74,1%) | 0,07 |
| Profilaxia para IO | Sim | 69 (45,1%) | 27 (60%) | 42 (38,9%) | 0,027 |
| Pneumo 23 | Sim | 29 (19%) | 9 (20%) | 20 (18,5%) | 1 |
| Pneumo 13 | Sim | 1 (0,7%) | 1 (2,2%) | 0 (0%) | 0,65 |

DPI= Doença pneumocócica invasiva; TARV= Tratamento antirretroviral; IO= Infecção oportunista

A **Tabela 5** mostra as variáveis relacionadas ao HIV ajustadas nos pacientes com DPI; destas, apenas o uso de profilaxia para infecção oportunista foi relacionada a DPI, com HR de 3.

Tabela 5. Variáveis selecionadas ajustadas em PVHA com DPI

| | Niveles | Total | HR (IC95%) | P valor | aHR (CI95%) | P valor |
|--------------------------------|------------|-------|------------------|---------|----------------------|---------|
| Todos | | 45 | | | | |
| Casos novos de HIV | Sim | 4 | 1,82 (0,62-5,31) | 0,273 | | |
| Idade (anos) | >41 | 23 | 0,69 (0,38-1,25) | 0,224 | 0,46 (0,09-2,15) | 0,320 |
| CD4 (células/mm3) | <100 | 12 | Ref. | Ref. | Ref. | Ref. |
| | 100-200 | 5 | 0,76 (0,27-2,20) | 0,632 | 0,82 (0,16-4,23) | 0,814 |
| | >200 | 27 | 1,32 (0,66-2,62) | 0,432 | 3,52 (0,77-16,02) | 0,103 |
| Carga viral (cópias/ml) | Detectável | 26 | 1,54 (0,79-2,96) | 0,199 | 2,39 (0,57-10,08) | 0,235 |
| Uso de TARV | Não | 5 | 1,29 (0,49-3,36) | 0,599 | 1,91 (0,34-10,6) | 0,461 |
| Profilaxia para IO | Sim | 27 | 2,35 (1,38-4,28) | 0,005 | 3,14 (1,07-9,19) | 0,037 |
| Vacina pneumocócica | Sim | 9 | 0,74 (0,35-1,53) | 0,414 | 0,53 (0,16-1,72) | 0,286 |

TARV= tratamento antirretroviral; IO= infecção oportunista; Ref=referencia

A maioria dos episódios de DPI apresentaram clínica de quadro respiratório, correspondendo a 36/45 (80%), versus 35/108 (32,4%) nos controles ($p < 0,001$). A apresentação de quadro neurológico foi mais frequente nos controles, correspondendo a 22/108 (20,4%) vs 1/45(2,2%) nos casos.

Tuberculose foi a infecção oportunista (IO) mais frequente dentre os pacientes portadores de HIV, tanto nos casos (4/45, 10,5%) como nos controles (29/108, 30,9%). Pneumocistose correspondeu a 3(7,9%) dos casos e 13 (13,8%) dos controles. A neurotoxoplasmose foi a IO associada em 10/108 (10,6%) dos controles, enquanto nenhum dos pacientes-caso a apresentou.

Na **Tabela 6**, são apresentados sinais vitais e dados laboratoriais comparando casos de controles, nos 55 episódios e 110 controles (2 controles por cada caso). Observa-se que os casos apresentaram significativamente mais hipotensão, taquicardia, taquipneia e febre comparativamente aos controles. Quanto aos resultados laboratoriais, nota-se significativamente maior leucocitose, neutrofilia, bastonemia e linfopenia dentre os casos, assim como maior valor da proteína C reativa. Quanto à bioquímica, nota-se, dentre os casos,

maior valor de creatinina, ureia, TGO e bilirrubina total, enquanto a albumina sérica foi mais baixa.

Tabela 6. Variáveis do exame físico e laboratoriais em todos os episódios de PVHA com e sem DPI

| | Todos os pacientes (N=165) | DPI (N=55) | Não DPI (N=110) | P valor |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Pressão arterial sistólica | 110 [100;120] | 100 [90;110] | 110 [100;120] | < 0,001 |
| Pressão arterial diastólica | 60 [60;80] | 60 [60;70] | 70 [60;80] | 0,002 |
| PAM | 80 [73,33;90] | 73,33 [66,67;83,33] | 83,33 [73,33;93,33] | < 0,001 |
| FC | 101 [86;120] | 112 [93;124,5] | 97 [82;114] | 0,014 |
| FR | 20,5 [19;27] | 25 [20,5;28,5] | 20 [18;24] | < 0,001 |
| Temperatura | 37 [36,1;38,08] | 37,65 [36,53;38,88] | 36,8 [36;38] | 0,019 |
| SO2 | 97 [92,75;98] | 95 [90;97] | 98 [94,5;99] | 0,008 |
| IMC | 20,3 [17,95;23,7] | 21,3 [18,6;24,9] | 19,6 [17,93;23,53] | 0,349 |
| Hemoglobina (g/dL) | 10,8 [9;12,9] | 10,75 [9,15;12] | 10,9 [8,95;13,35] | 0,447 |
| Plaquetas | 224 [157;293] | 214 [151,75;297,5] | 232 [168,5;284,5] | 0,791 |
| Leucócitos | 7300 [4645;12535] | 12675 [8680;15395] | 6180 [4055;8550] | < 0,001 |
| Bastonetes (%) | 5 [2;10,75] | 7,5 [4,75;15,25] | 3 [2;8,75] | < 0,001 |
| Segmentados | 70 [58;77] | 72 [63,5;80] | 65,5 [55,25;76] | 0,017 |
| Linfócitos | 14 [8;24] | 8,5 [5,75;14,25] | 17 [11;30] | < 0,001 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,04 [0,8;1,64] | 1,64 [1,08;2,55] | 0,96 [0,76;1,29] | < 0,001 |
| Ureia (mg/dL) | 33 [25;54] | 51,5 [30;96,5] | 32 [22;43] | < 0,001 |
| TGO (UI/L) | 34 [25;61,25] | 48,2 [25;70,75] | 33 [25;50] | 0,07 |
| TGP (UI/L) | 31,8 [25;50,75] | 30,5 [24,25;46,75] | 33,5 [25;52,25] | 0,408 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 0,49 [0,28;0,86] | 0,57 [0,34;1,26] | 0,44 [0,27;0,8] | 0,074 |
| Albumina (g/L) | 2,3 [1,9;2,98] | 2,1 [1,8;2,6] | 2,6 [2;3,1] | 0,013 |
| Sódio | 134 [130;138] | 133 [130;136,5] | 135 [132;138] | 0,061 |
| PCR (mg/dL) | 9,2 [3,14;20,33] | 22 [10,45;28,67] | 5,77 [1,14;11,51] | < 0,001 |

DPI=Doença pneumocócica invasiva; PAM= pressão arterial média; FC=frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; SO2=Saturação de oxigênio em sangue periférica; IMC= índice de massa corporal; TGO= transaminase glutâmico oxalacética; TGP= transaminase glutâmico pirúvica; PCR= proteína C reativa

Na **Tabela 7.** Obtermos a análise de fatores ajustados associados a ter uma infecção (DPI) entre indivíduos HIV+, com variáveis ajustadas entre eles, onde: se manteve maior hipotensão no grupo caso, PCR mais alto no grupo controle, bastonemia, linfopenia, ureia e bilirrubina mais alta nos casos com relação aos controles.

Tabela 7. Análise de fatores associados a ter uma infecção (DPI) entre indivíduos HIV+, tomando em conta primeiro episódio

| Variável | Nível | DPI | | OR (CI95%) | P valor | aOR (CI95%) | P valor |
|---|-------|---------------|----------------|----------------------|------------|-----------------------|------------|
| | | Sim (N=45) | Não (N=108) | | | | |
| IMC (kg/m ²) | >18 | 6 (28,57%) | 22 (28,95%) | Ref. | Ref. | Ref. | Ref. |
| | 19-25 | 12 (57,14%) | 42 (55,26%) | 1,05 (0,35-3,17) | 1 | 2,47 (0,42-14,44) | 0,628 |
| | >26 | 3 (14,29%) | 12 (15,79%) | 0,92 (0,19-4,34) | 1 | 2,1 (0,18-24,09) | 0,628 |
| PAM (mmHg) | >70 | 26 (61,9%) | 87 (84,47%) | 0,3 (0,13-0,68) | 0,003 | 0,17 (0,05-0,55) | 0,003 |
| FC (bcpm) | >90 | 32 (78,05%) | 60 (60,61%) | 2,31 (1-5,37) | 0,051 | 2,3 (0,7-7,49) | 0,167 |
| FR (irpm) | >22 | 28 (68,29%) | 30 (31,58%) | 4,67 (2,12-10,25) | 0,000 | 4,86 (1,45-16,26) | 0,010 |
| Hemoglobina (g/dL) | >10 | 27 (61,36%) | 67 (63,21%) | 0,92 (0,45-1,91) | 0,831 | 1,19 (0,34-4,15) | 0,782 |
| PCR (mg/dL) | >10 | 17 (73,91%) | 21 (31,34%) | 6,21 (2,14-17,99) | 0,000 | 11,62 (2,15-62,67) | 0,004 |
| Plaquetas (10 ³ /mm ³) | >225 | 19 (43,18%) | 55 (51,89%) | 0,7 (0,35-1,43) | 0,332 | 0,2 (0,06-0,65) | 0,007 |
| Leucocitos (10 ³ /mm ³) | >7300 | 33 (76,74%) | 37 (34,91%) | 6,15 (2,73-13,87) | <0,00 0 | 3,96 (1,22-12,87) | 0,022 |
| Bastonetes (%) | >6 | 30 (71,43%) | 36 (34,29%) | 4,79 (2,19-10,47) | <0,00 0 | 4,78 (1,49-15,31) | 0,008 |
| Segmentados (%) | >70 | 21 (50%) | 43 (40,95%) | 1,44 (0,7-2,96) | 0,318 | 3,37 (1,07-10,56) | 0,037 |
| Linfocitos (%) | >15 | 12 (28,57%) | 64 (60,95%) | 0,26 (0,12-0,56) | 0,000 | 0,07 (0,01-0,32) | <0,00 1 |
| Ureia (mg/dL) | >33 | 27 (67,5%) | 42 (39,62%) | 3,16 (1,47-6,82) | 0,003 | 6,16 (1,68-22,6) | 0,006 |
| Bilirrubina (mg/dL) | >0,50 | 24 (66,67%) | 44 (43,56%) | 2,59 (1,17-5,75) | 0,019 | 8,76 (1,77-43,35) | 0,007 |
| Albumina (g/dL) | >2,3 | 8 (33,33%) | 35 (56,45%) | 0,39 (0,14-1,03) | 0,058 | 0,04 (0-0,65) | 0,023 |

IMC=Índice e massa corporal; DPI=Doença pneumônica invasiva; OR=Ods ratio; aOR= Ods ratio ajustado; PAM=Pressão arterial meia; FC=Frequência cardíaca; FR= Frequência respiratória; PCR= Proteína C reativa; Ref=referencia

A **Tabela 8** mostra os valores ajustados dessas variáveis, onde manteve-se a significância estatística para hipotensão, taquicardia, taquipneia, PCR elevado, plaquetopenia, leucocitose, bastonemia, ureia, bilirrubina, e albumina.

Tabela 8. Variáveis ajustadas clínico- laboratoriais em PVHA com DPI em seu primeiro episódio

| | Niveles | Total | HR (IC95%) | P valor | aHR (CI95%) | P valor |
|---|---------|-------|-------------------|---------|--------------------|---------|
| Todos | | 45 | | | | |
| IMC (kg/m²) | >18 | 6 | Ref. | Ref. | Ref. | Ref. |
| | 19-25 | 12 | 1,41 (0,51-3,92) | 0,505 | 5,37 (0,82-35,06) | 0,078 |
| | >26 | 3 | 0,77 (0,91-3,07) | 0,705 | 2,72 (0,21-34,63) | 0,440 |
| PAM (mmHg) | >70 | 26 | 0,40 (0,21-0,76) | 0,004 | 0,38 (0,17-0,86) | 0,020 |
| FC (bpm) | >90 | 32 | 2,64 (1,25-5,56) | 0,010 | 2,77 (0,89-8,59) | 0,077 |
| FR (irpm) | >22 | 28 | 4,67 (2,41-9,05) | 4,956 | 4,51 (1,69-11,99) | 0,002 |
| Hemoglobina (g/dL) | >10 | 27 | 0,79 (0,43-1,46) | 0,447 | 1,61 (0,53-4,91) | 0,400 |
| PCR (mg/dL) | >10 | 17 | 6,76 (2,62-17,43) | 7,627 | 8,40 (2,29-30,85) | 0,001 |
| Plateletas (10³/mm³) | >225 | 19 | 0,75 (0,41-1,36) | 0,346 | 0,28 (0,11-0,72) | 0,007 |
| Leucocitos (10³/mm³) | >7300 | 33 | 3,36 (1,65-6,82) | 0,001 | 3,01 (1,09-8,38) | 0,034 |
| Bastonetes (%) | >6 | 30 | 3,86 (1,97-7,59) | 8,744 | 3,42 (1,30-8,95) | 0,012 |
| Ureia (mg/dL) | >33 | 27 | 2,62 (1,34-5,13) | 0,004 | 3,99 (1,46-10,98) | 0,007 |
| Bilirrubinas (mg/dL) | >0,50 | 24 | 1,88 (0,94-3,76) | 0,076 | 10,39 (2,33-46,41) | 0,002 |
| Albumina (mg/dL) | >2,4 | 8 | 0,43 (0,18-1,02) | 0,055 | 0,044 (0,00-0,36) | 0,003 |

IMC= índice de massa corporal; PAM= pressão arterial média; FC=frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; PCR= proteína C reativa; Ref= referencia

Os desfechos estudados nos pacientes hospitalizados estão mostrados na **Tabela 9**. A transferência para unidade de terapia intensiva (UTI) dos pacientes internados foi maior nos casos em relação aos controles, embora sem significância estatística (39,5% vs. 27,7%,). Observa-se que os pacientes com DPI apresentaram mais insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda, enquanto os sem DPI apresentaram mais complicações neurológicas/edema cerebral.

Tabela 9. Dados de hospitalização de primeiro episódio de PVHA com e sem DPI

| Variável | Todos os pacientes (N=153) | DPI (N=45) | Não DPI (N=108) | P valor |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|---------|
| Admissão no CTI | 41 (31,1%) | 15 (39,5%) | 26 (27,7%) | 0,263 |
| Permanência no CTI (dias) | 8 [3,75;14] | 5 [3,5;11,5] | 8 [5;14] | 0,327 |
| Insuficiência respiratória | 54 (40,9%) | 21 (55,3%) | 33 (35,1%) | 0,053 |
| VMNI | 32 (24,2%) | 10 (26,3%) | 22 (23,4%) | 0,897 |
| Ventilação mecânica invasiva | 31 (23,5%) | 11 (28,9%) | 20 (21,3%) | 0,833 |
| Insuficiência renal aguda | 68 (51,5%) | 32 (84,2%) | 36 (38,3%) | < 0,001 |
| Hemodiálises | 17 (12,9%) | 5 (13,2%) | 12 (12,8%) | 1 |
| Uso de aminos | 33 (25%) | 11 (28,9%) | 22 (23,4%) | 0,657 |
| Arritmia cardíaca | 23 (17,4%) | 6 (15,8%) | 17 (18,1%) | 0,951 |
| Hemorragia digestiva alta | 11 (8,3%) | 3 (7,9%) | 8 (8,5%) | 1 |
| Efeito de massa intracerebral | 11 (8,3%) | 0 (0%) | 11 (11,7%) | 0,064 |
| Insuficiência adrenal | 15 (11,4%) | 2 (5,3%) | 13 (13,8%) | 0,271 |
| Óbito intrahospitalar | 22 (16,7%) | 8 (21,1%) | 14 (14,9%) | 0,547 |
| Óbito até último seguimento | 63 (41,2%) | 19 (42,2%) | 44 (40,7%) | 1 |

DPI= Doença pneumocócica invasiva; UCI= unidade de cuidados intensivos; VMNI= ventilação mecânica não invasiva

Enquanto a óbito intrahospitalar: 8/38 (21,1) nos pacientes casos e 14/94 (14,9%) nos pacientes controles, sem diferença estatisticamente significativa. Não houve diferença entre os grupos quanto a óbito no último seguimento.

Avaliou-se a associação de variáveis ao óbito intrahospitalar em pacientes com DPI; estas estão apresentadas na **Tabela 10**. Dos 8 pacientes que evoluíram para óbito, 5 tinham cirrose hepática e o único hábito associado à morte foi etilismo. Houve uma tendência significativa para nadir de CD4 mais baixo dentre os pacientes que evoluíram a óbito. Não houve associação de óbito intrahospitalar com as outras doenças como: insuficiência renal com e sem hemodiálise, hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, angina, acidente vascular encefálico com e sem sequela, doença reumática, doença psiquiátrica, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, desnutrição e ou obesidade, uso de corticoide, tumor hematológico, tumor metastático e ou tumor loco

regional. Os pacientes que evoluíram a óbito apresentavam PCR elevado, leucocitose, uso de aminas, ventilação invasiva, arritmias cardíacas e insuficiência adrenal, foram mais frequentes.

Tabela 10. Comparação das características demográficas e clínicas de episódios de DPI em PVHA que evoluíram para óbito hospitalar com os que não evoluíram

| Niveles | | Total | Óbito hospitalar em HIV com DPI | | P valor |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|---------|
| | | | 38 | Sim (n=8) | |
| Idade (anos) | Idade | 42 [35;47] | 43,5 [38;51] | 40 [35;46] | 0,327 |
| Sexo ao nascimento | Masculino | 28 (62,2%) | 6 (75%) | 22 (59,5%) | 0,675 |
| | Feminino | 17 (37,8%) | 2 (25%) | 15 (40,5%) | |
| Tabagismo | Sim | 22 (48,9%) | 5 (62,5%) | 17 (45,9%) | 0,646 |
| Etilista | Sim | 16 (35,6%) | 6 (75%) | 10 (27%) | 0,031 |
| Uso de droga | Cocaína/Crack | 15 (33,3%) | 3 (37,5%) | 12 (32,4%) | 0,701 |
| | Cannabis | 3 (6,7%) | 0 (0%) | 3 (8,1%) | |
| | Não | 27 (60%) | 5 (62,5%) | 22 (59,5%) | |
| Cirrose Hepática | Sim | 9 (20%) | 5 (62,5%) | 4 (10,8%) | 0,005 |
| Uso de corticoide | Sim | 3 (6,7) | 1 (12,5%) | 2 (5,4%) | 1 |
| HIV caso novo | Não | 41 (91,1%) | 7 (87,5%) | 34 (91,9%) | 1 |
| | Sim | 4 (8,9%) | 1 (12,5%) | 3 (8,1%) | |
| CD4 (células/mm³) | <100 | 12 (27,3%) | 3 (42,9%) | 9 (24,3%) | 0,113 |
| | 100-200 | 5 (11,4%) | 2 (28,6%) | 3 (8,1%) | |
| | >200 | 27 (61,4%) | 2 (28,6%) | 25 (67,6%) | |
| Nadir | Nadir | 117,5 [49,25;316,75] | 53,5 [12;93,5] | 151,5 [80,75;334] | 0,033 |
| CD4/CD8 | CD4/CD8 | 0,4 [0,14;0,68] | 0,41 [0,19;0,7] | 0,39 [0,12;0,64] | 0,741 |
| Carga viral (Cópias/mL) | | 793 [39;24821] | 810 [39;7371,5] | 751,5 [39;43780,25] | 0,657 |
| Uso de TARV | Sim | 40 (88,9%) | 7 (87,5%) | 33 (89,2%) | 1 |
| Profilaxia IO | Sim | 27 (60%) | 5 (62,5%) | 22 (59,5%) | 1 |
| Pneumo 23V vacina | Sim | 9 (21,8%) | 0 (0%) | 9 (24,3%) | 0,284 |
| Pneumo 13V vacina | Sim | 1 (2,2%) | 0(0%) | 1 (2,7%) | 1 |

DPI=Doença pneumocócica invasiva; TARV= Terapia antirretroviral; IO=Infecção oportunista

A **Tabela 11** e **12** mostra as variáveis laboratoriais associadas a óbito intrahospitalar em pacientes com DPI. Foram associados a óbito bastonemia elevada, plaquetas e albumina sérica baixas, além de ureia, creatinina, potássio, creatinofosfoquinase, TGP e TGO elevados. Quanto aos pacientes que foram a óbito com DPI, 8 de 8 (100%) foram transferidos à UTI, com uma mediana de internação de 5 (IIQ 2;10,5) dias para os que morreram e de 6 (4;13) dias para os que não morreram. Não houve significância estatística entre esse tempo de internação.

Tabela 11. Sinais físicos e laboratoriais em episódios de DPI em PVHA hospitalizadas estratificada para óbito

| | Níveis | Total | Óbito hospitalar em HIV com DPI | | P valor |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------|---------|
| | | | Sim (n=8) | Não (n=30) | |
| | | 38 | | | |
| PAM (mmHg) | <70 | 16 (38,1%) | 3 (42,9%) | 13 (37,1%) | 1 |
| | >71 | 26 (63,5%) | 4 (57,1%) | 22 (62,9%) | |
| FC (bpm) | <90 | 9 (21,6%) | 2 (25%) | 7 (21,2%) | 1 |
| | >91 | 32 (78%) | 6 (75%) | 26 (78,8%) | |
| FR (irpm) | <22 | 13 (31,7%) | 2 (25%) | 11 (33,3%) | 0,975 |
| | >23 | 35 (68,6%) | 8 (80%) | 27 (65,9%) | |
| IMC (kg/m²) | 0-18 | 6 (28,6%) | 0 (0%) | 6 (31,6%) | 0,437 |
| | 18-25 | 12 (57,1%) | 2 (100%) | 10 (52,6%) | |
| | >25 | 3 (14,3%) | 0 (0%) | 3 (15,8%) | |
| Hemoglobina (g/dL) | <10 | 17 (38,6%) | 5 (62,5%) | 12 (33,3%) | 0,258 |
| | >11 | 27 (61,4%) | 3 (37,5%) | 24 (66,7%) | |
| Plaquetas | Plaquetas | 209,5 [153,75;294,5] | 114,5 [100,25;161] | 230,5 [179,5;299] | 0,008 |
| Leucócitos (/mm³) | Leucócitos | 12550 [8360;15650] | 12830 [10177,5;15395] | 6130 [1839;12065] | 0,084 |
| Bastonetes (%) | Bastonetes | 10 [5;16] | 20,5 [11;21] | 9 [4;15] | 0,056 |

(Continua)

Tabela 11. Sinais físicos e laboratoriais em episódios de DPI em PVHA hospitalizadas estratificada para óbito

(Continuação)

| | Níveis | Total | Óbito hospitalar em HIV com DPI | | P valor |
|----------------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------|---------|
| | | | 38 | Sim (n=8) | |
| Creatinina (mg/dL) | Creatinina | 1,65 [1,07;2,49] | 2,31 [1,92;2,74] | 1,29 [1,04;1,88] | 0,049 |
| Ureia (mg/dL) | Ureia | 51,5 [31,5;91,25] | 84,5 [70;133,75] | 45 [29,75;79,5] | 0,013 |
| Potássio (mEq/L) | Potássio | 3,9 [3,5;4,5] | 5 [4,4;5,4] | 3,85 [3,23;4,38] | 0,006 |
| TGO (UI/L) | TGO | 45,5 [23,5;69,5] | 91 [61,5;166,45] | 30,5 [23;55,25] | 0,001 |
| TGP (UI/L) | TGP | 31 [24,75;47] | 46 [38,5;59] | 28 [24;47] | 0,05 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | Bilirrubina total | 0,7 [0,39;1,3725] | 2,67 [0,6;6,07] | 0,59 [0,39;1,1] | 0,082 |
| Albumina (g/L) | Albumina | 2,1 [1,875;2,65] | 1,57 [1,3375;2] | 2,19 [2;2,8] | 0,01 |
| LDH | LDH | 222,06 [153,75;281,75] | 245 [220;646] | 201 [151,5;273,5] | 0,177 |
| CPK (IU/L) | CPK | 29,5 [25;62,5] | 142,5 [98,75;186,25] | 26 [24,5;53] | 0,233 |
| PCR (mg/dL) | PCR | 22 [10,45;27,99] | 8,33 [6,27;20,62] | 22,7 [16,37;27,99] | 0,025 |

DPI=Doença pneumocócica invasiva; PAM= pressão arterial média; FC=frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; IMC= índice de massa corporal; TGO= transaminase glutâmico oxalacética; TGP= transaminase glutâmico pirúvica; LDH= desidrogenase láctica; CPK= creatinfosfoquinasa; PCR= proteína C reativa

Tabela 12. Complicações de pacientes com HIV e DPI que evoluíram para óbito hospitalar

| | Total | Óbito hospitalar em HIV com DPI | | P valor |
|---|------------|---------------------------------|------------|---------|
| | | Sim (n=8) | Não (n=30) | |
| | 38 | | | |
| Admissão no UTI | 15 (39,5%) | 8 (100%) | 7 (23,3%) | < 0,001 |
| Insuficiência respiratória | 21 (55,3%) | 7 (87,5%) | 14 (46,7%) | 0,096 |
| Ventilação mecânica não invasiva | 10 (26,3%) | 0 (0%) | 10 (33,3%) | 0,147 |
| Ventilação mecânica invasiva | 11 (28,9%) | 8 (100%) | 3 (10%) | < 0,001 |
| Insuficiência renal aguda | 32 (84,2%) | 8 (100%) | 24 (80%) | 0,405 |
| Hemodiálises | 5 (13,2%) | 3 (34,5%) | 2 (6,7%) | 0,088 |
| Drogas vasoativas | 11 (28,9%) | 8 (100%) | 3 (10%) | <0,001 |
| Arritmia cardíaca | 6 (15,8%) | 5 (62,5%) | 1 (3,3%) | <0,001 |
| Hemorragia gastrointestinal | 3 (7,9%) | 1 (12,5%) | 2 (6,7%) | 1 |
| Insuficiência adrenal | 2 (5,3%) | 2 (25%) | 0 (0%) | 0,055 |

UTI=Unidade de cuidados intensivos; DPI=Doença pneumocócica invasiva

Tabela 13. Quanto aos esquemas de antibióticos usados para tratar DPI, foram: Penicilina 8/54 (14,8%), penicilina com outro antibiótico 23/54 (42,59%), cefalosporinas 4 (7,4%), cefalosporina com outro antibiótico 12 (22,22%) e quinolonas 7 (12,96%), 1 caso não teve tratamento prescrito, pois não retornou ao ambulatório.

Tabela 13. Esquemas de antibióticos usados para tratar DPI, em todos os episódios

| TOTAL | N=54* |
|-------------------------|------------|
| Penicilina | 8 (14,8%) |
| Penicilina+1 ATB | 18 (33,3%) |
| Penicilina+>2 ATB | 5 (9,26%) |
| Cefalosporina | 4 (7,4%) |
| Cefalosporina + 1 ATB | 9 (16,66%) |
| Cefalosporina + > 2 ATB | 3 (5,55%) |
| Quinolona | 7 (12,96%) |

Penicilina + macrolídeo (8), penicilina + cefalosporina (6), penicilina + quinolona (3), penicilina + aminoglicosídeo (1)

Cefalosporina + macrolídeo (7), cefalosporina + quinolona (1), cefalosporina + glucopeptídeo (1)

* Um paciente não fez tratamento no INI, foi atendido ambulatorialmente e liberado.

5 DISCUSSÃO

5.1 INCIDÊNCIA DE HIV E DPI

Os pacientes HIV positivos têm maior risco de contrair DPI, sendo esta uma das principais infecções oportunistas neste grupo. Em nossa coorte, encontramos uma incidência média de 964 episódios / 100.000 pessoas por ano nos anos de estudo de 2005 a 2020, incidência 4 vezes maior que a encontrada por Yin *et al.*, na Inglaterra de 2000 a 2009 no qual a incidência anual média de DPI foi de 245 episódios por 100.000 adultos HIV positivos e 246 de 100.000 entre aqueles com idade entre 15-44 anos. Outros trabalhos também apresentaram uma incidência alta, com variação de 1094 a 279 casos por 100.000 pessoas por ano (NUORTI *et al.*, 2000; SADLIER *et al.*, 2019; BARRY *et al.*, 2006; HEFFERNAN *et al.*, 2005; DWORKIN *et al.*, 2001; JORDANO *et al.*, 2004). É importante notar que no ano de 2020, ano da pandemia do COVID-19, não foi detectado nenhum caso de DPI, o que nos leva a considerar este um ano bastante atípico, e mesmo de questionarmos a veracidade desse achado.

Grau *et al.*, numa coorte acompanhada em Barcelona entre 1986-2007 teve como resultado principal a diminuição da incidência de DPI em três períodos, na era pré-HAART (1986-1996), com 24,1 episódios por 1000 pacientes-ano, na era HAART inicial (1997-2001), com 8,4 episódios por 1000 pacientes-ano e na era HAART tardia (2002-2007), com 7,4 episódios por 1000 pacientes-ano (GRAU, I *et al.*, 2009).

Em relação a uma revisão sistemática e meta análise (incluídos 45 estudos) foi relatada uma incidência combinada de DPI de 331 / 100.000 pessoas / ano em pacientes com HIV na era do tratamento antirretroviral de alta potência em países não africanos e 318 / 100.000 em países africanos.

Num estudo caso-controle feito por Sadlier *et al.*, 2019, em pacientes HIV, com mais de 16.008 pessoas-ano de acompanhamento (taxa de incidência geral de 293 / 100.000 pessoas-ano), houve uma taxa geral de letalidade de 15% (intervalo de confiança de 95% [IC] 4-24%). A incidência de DPI por 100.000 pessoas-ano diminuiu de 728 (95% CI, 455-1002), para 242 (95% CI, 120-365) para 82 (95% CI, 40-154) em períodos de 2006-2008, 2009-2012 e 2013-2015, respectivamente ($p < 0,01$ para tendência linear), entre os fatores de risco associados para DPI foram: a idade mais avançada, sexo masculino, carga viral detectável de HIV ($p < 0,01$) e não recebimento de vacina pneumocócica ($p = 0,03$), demonstrando que as pessoas com HIV

permanecem em maior risco de DPI em comparação com a população em geral (SADLIER et al., 2019). Em nossa coorte, a incidência média ao longo dos períodos foi de 710 (IC 95%, 270-1150), para 1050 (IC 95%, 520-1580) para 1453 (IC 95%, 946-1960) nos períodos do calendário 2005-2009, 2010-2014 e 2015-2019, respectivamente, ao contrario do estudo feito por Sadlier. Isso pode ser justificado pela maior busca ativa de agentes etiológicos em infecções, através da implementação de protocolo de sepse, nos anos de 2013 e 2014, no INI, com coleta sistemática de hemoculturas e culturas de diferentes fluidos no momento de admissão dos pacientes com suspeita de sepse.

A maior incidência em nossa coorte comparada à maior parte da literatura pode se dar em função de sermos um serviço de referência em Doenças Infecciosas em uma grande metrópole de um país em desenvolvimento.

5.2 FATORES DE RISCO DE DPI

Algumas comorbidades e hábitos de vida estão relacionados com DPI na literatura, como: tabagismo (HARBOE et al., 2014; SIEMIENIUK et al., 2011; GRAU, Imma et al., 2005) (GARCIA GARRIDO et al., 2019), etilismo (GRAU, Imma et al., 2005), uso de drogas injetáveis e inalatórias (cocaína, crack) (HARBOE et al., 2014; GARCIA GARRIDO et al., 2019; SIEMIENIUK et al., 2011; BARRY et al., 2006), DPOC (SIEMIENIUK et al., 2011) (GARCIA GARRIDO et al., 2019) e cirrose hepática (GRAU, I *et al.*, 2009). Esses fatores de risco para DPI são também encontrados em pacientes HIV. Em nossa coorte, etilismo, estava presente em 35,6% das PVHA com DPI, tabagismo em 48,9% e uso de cocaína inalatória em 33,3%, mas essas frequências foram semelhantes em PVHA sem DPI. Foram mais frequentes dentre as PVHA com DPI ter DPOC (28,9% vs 10,3%, $p=0,009$) e cirrose hepática (20% vs. 5,6%); quando as variáveis foram ajustadas houve tendência de associação de DPI para etilismo ($p=0,070$) e DPOC ($p=0,075$), mas apenas ter cirrose hepática (OR de 6,26, IC95% 1,05-37,23, $p=0,043$) se mostrou fator estatisticamente associado a DPI. Quando realizada uma análise de tempo (desde ser diagnosticado com HIV até ter a doença pneumocócica invasiva) etilismo, tabagismo e DPOC foram associados ao risco de DPI, todos com OR em torno de 3. O sexo masculino teve maior proporção de DPI, com 62,2% e, quanto à renda familiar, não houve diferença entre os grupos com e sem DPI. É importante mencionar que entre os soropositivos, não encontramos associação com diabetes, uso de corticoide, neoplasia e uso de terapia imunossupressora, que encontramos em não soropositivos (KYAW *et al.*, 2005).

Comparado com outros estudos em soropositivos, similarmente os mesmos fatores de risco foram observados como principais: tabagismo (HARBOE et al., 2014; SIEMIENIUK et al., 2011; GRAU, Imma et al., 2005; GARCIA GARRIDO et al., 2019), alcoolismo (GRAU, Imma et al., 2005) ; diferentemente, não observamos uso de drogas injetáveis como fator associado a DPI(HARBOE et al., 2014; GARCIA GARRIDO et al., 2019; SIEMIENIUK et al.,2011; BARRY et al., 2006) , sendo este hábito infrequente dentre PVHA no Brasil.

Ainda comparando a outros estudos em soropositivos, a doença pulmonar obstrutiva crônica (SIEMIENIUK et al., 2011; GARCIA GARRIDO et al., 2019) e a cirrose hepática (GRAU, I et al., 2009) se mostraram com risco associado a DPI, em concordância a nosso estudo.

A renda familiar baixa (NUORTI et al., 2000), educação até o ensino médio ou baixa escolaridade (BARRY et al., 2006; SIEMIENIUK et al.,2011), ser de cor negra (NUORTI et al., 2000) e ter idade avançada, >65 anos (SADLIER et al., 2019; YIN et al., 2012; HARBOE et al., 2014; SIEMIENIUK et al., 2011) foram também associados a DPI em alguns estudos. Outros trabalhos (LÓPEZ-PALOMO et al., 2004; NUORTI et al., 2000; GEBO et al.,1996; HEFFERNAN et al., 2005) associam a cor negra como fator de risco para DPI. Embora na população brasileira a variável de cor seja difícil de precisar, houve maior porcentagem de casos nas cores negra e parda, com proporção de 28,9% (13/45 casos) e 42,2% (19/45 casos) respectivamente na nossa coorte.

5.3 CD4, TARV e DPI

Observamos que o diagnóstico recente da infecção por HIV em nossa coorte foi menos frequente entre os pacientes com DPI em relação aos controles (HIV sem DPI). Isto é inesperado, visto que as infecções pneumocócicas ocorrem inicialmente em PVHA, mesmo sem imunodepressão avançada, dada a virulência do patógeno (PATON et al., 1993; WEISER et al., 2018). Nosso instituto, por ter leitos de referencia para pacientes com HIV/AIDS, frequentemente recebe pacientes da rede de saúde com doença avançada; desse modo, nosso grupo controle apresentou pacientes mais graves do ponto de vista imunológico, com IO como criptococose, neurotoxoplasmose ou tuberculose disseminada.

Na literatura, a incidência de DPI foi maior entre aqueles que não estavam em terapia antirretroviral (TARV) (281 de 100.000) e aqueles com imunossupressão grave (563 de

100.000) (YIN et al., 2012). Contudo, vários estudos mostram que mesmo com o uso de TARV, DPI permanece como condição de alta incidência em PVHA (SADLIER *et al.*, 2019; BARRY *et al.*, 2006). Em nosso estudo estavam em uso de TARV 78,4% do grupo como um todo, sendo a frequência maior de uso nos casos em relação aos controles, embora sem significância estatística (88,9% vs.74,1%, respectivamente).

Autores anteriores sugeriram que a TARV de alta potência é protetora contra pneumonia e DPI (LÓPEZ-PALOMO et al., 2004; TACCONELLI et al., 1998). No entanto, a relação entre a resposta imunológica à TARV e o risco de DPI ainda é controversa (LÓPEZ-PALOMO et al., 2004). Nossos resultados divergem, visto que a maior porcentagem dos casos (pacientes com DPI) estavam em uso de TARV e profilaxia para doença oportunista. Este resultado também foi um achado em um estudo feito por Lopez *et al.*, numa coorte de Espanha, de janeiro de 1997 até dezembro de 2000, com 300 participantes portadores de HIV. O estudo demonstrou que aqueles com profilaxia para IO (trimetropima/sulfametoxazol para PCP ou Neurotoxoplasmose e/ou azitromicina para *Mycobacterium avium intracellulare*) apresentaram maior incidência de pneumococo e de todas as pneumonias bacterianas. A análise multivariada demonstrou que a presença de pneumonia pneumocócica estava associada a uma contagem de linfócitos CD4 + no momento do diagnóstico de HIV < 200 células/ μ L. (LÓPEZ-PALOMO et al., 2004).

Em nossa coorte obtivemos mediana de CD4 de 267,5 cel/mm³ (96,5; 495,25) nos pacientes HIV com DPI concomitante. Os controles tiveram uma mediana de CD4 de 140 cel/mm³ (34;376). O grupo de pacientes soropositivos com DPI tinham SIDA avançada e doença oportunista, e por isto estavam em profilaxia, seja primária ou secundária, e no momento do diagnóstico tinham maior CD4 em relação aos pacientes controles. Os controles, pareados por gênero, idade, momento e cenário de atendimento eram pacientes com diagnóstico recente de HIV abrindo o quadro com doenças oportunistas, principalmente envolvendo o SNC (neurotoxoplasmose e criptococose), sem uso de TARV e com CD4 baixo e CV elevada no momento da admissão. Essa é uma realidade em nosso meio, em que oportunidades de diagnóstico mais precoce são perdidas, por não oferta de testagem mais sistemática e pela publicização dessa oferta, mas também possivelmente pela questão cultural do estigma e de que HIV/AIDS seria uma doença de HSH e não heterossexuais, o que faz com que não seja buscada espontaneamente a testagem (MINISTERIO DA SAUDE; SECRETARIA DE VIGILANCIA EM SAUDE, 2018). Entretanto, se compararmos a relação em outros estudos, observamos o fato de que o CD4 baixo (<500 células /mmL) (GARCIA GARRIDO *et al.*, 2019) (CD4 <200 células) (BARRY *et al.*, 2006; SIEMIENIUK et al., 2011; GEBO *et al.*, 1996) (< 100 células /

mL) (GRAU, Imma *et al.*, 2005; HARBOE *et al.*, 2014; YIN *et al.*, 2012) é um fator que favorece DPI. Além disso, ter carga viral detectável (SADLIER *et al.*, 2019; BARRY *et al.*, 2006; SIEMIENIUK *et al.*, 2011) é um fator de risco para DPI e também está associado à mortalidade, como em nosso estudo.

5.4 ALTERAÇÕES CLÍNICO-LABORATORIAIS E DPI

Observamos que os pacientes HIV positivos com DPI apresentaram significativamente mais hipotensão, taquicardia, taquipnéia, febre e hipoxemia em relação aos controles. Isto está de acordo com respostas esperadas em sepse (com disfunção orgânica) (SEYMOUR *et al.*, 2016), principal motivo de gravidade e mortalidade na DPI. Analisando a maioria dos pacientes que foram internados por DPI, estava presente a Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), definida por 2 ou mais dos 4 critérios: Temperatura $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$ (Temperatura central); FC > 90 bpm; FR > 20 ipm ou PaCO₂ < 32 mmHg ou em necessidade de ventilação mecânica; Leucócitos $> 12.000/\text{mm}$ ou $< 4.000/\text{mm}$ ou $> 10\%$ de formas imaturas (BONE, 1992) e também estavam presentes critérios para infecção com disfunção orgânica, como foi proposto por SEYMOUR *et al.*, 2016, em que, na triagem, dois ou mais de três critérios à beira do leito (disfunção neurológica, pressão arterial sistólica menor ou igual a 100 mmHg e frequência respiratória maior ou igual a 22 irpm). A maioria dos pacientes HIV com DPI na admissão hospitalar reuniam critérios de SIRS ou sepse. A maioria foi transferido para a unidade de terapia intensiva e teve mortalidade elevada.

Quanto aos resultados laboratoriais nota-se significativamente maior leucocitose, neutrofilia, bastonemia e linfopenia dentre os casos (LEVY *et al.*, 2003; MARIK *et al.*, 2017; RHODES *et al.*, 2017; SEYMOUR *et al.*, 2016; VINCENT *et al.*, 2016), assim como maior valor de proteína C reativa (PCR) > 5 ug/mL (KULLER *et al.*, 2008) e 101,5 mg/L (MASSARO *et al.*, 2007). Quanto à bioquímica, nota-se, dentre os casos, maior valor de creatinina, e bilirrubina total, o que vai de encontro aos critérios do SOFA de disfunção orgânica (VINCENT *et al.*, 1996) enquanto a albumina sérica foi mais baixa, mantendo-se a significância estatística para hipotensão, taquicardia, taquipneia, PCR elevada, plaquetopenia, leucocitose, bastonemia, ureia, bilirrubina e albumina na análise multivariada. Alguns estudos também obtiveram albumina sérica baixa como fator de risco para DPI (BARRY *et al.*, 2006; GEBO *et al.*, 1996), o que provavelmente reflete em maior parte a resposta inflamatória sistêmica, com aumento de

permeabilidade vascular decorrente de ativação endotelial, do que desnutrição (DON; KAYSEN, 2004).

As variáveis laboratoriais associadas a óbito intrahospitalar em pacientes com DPI foram: bastonemia elevada, plaquetas e albumina sérica baixas, além de ureia, creatinina, potássio, creatinofosfoquinase e TGO elevados, sinalizando grande inflamação e disfunção renal e hepática. O 100% dos pacientes evoluíram para óbito e foram transferidos a UTI, por sepse ou choque séptico, com um tempo médio de internação de 5 dias.

5.5 MORTALIDADE E DPI

A mortalidade intrahospitalar (em até 30 dias) em nossa corte foi de 21,1% nos casos e 14,9% nos controles, enquanto a mortalidade até o último seguimento (até 1 ano após a data final do estudo, junho de 2021) foi de 42,2% nos casos e 40,7% nos controles, não havendo diferença estatística entre os grupos. É importante destacar que a maior parte dos pacientes do estudo foram internados, seja por DPI, seja por outras infecções oportunistas, o que pode explicar essa altíssima mortalidade no seguimento pós alta.

De modo geral, a taxa de mortalidade por Aids apresentou queda de 17,1% nos últimos cinco anos no Brasil. Em 2015, foram registrados 12.667 óbitos pela doença e em 2019 foram 10.565. Não existem dados exatos de óbito por DPI (HIV/AIDS, 2020).

No período de 2009 a 2019, verificou-se uma queda de 29,3% no coeficiente de mortalidade por HIV/AIDS no Brasil, que passou de 5,8 para 4,1 óbitos por 100 mil habitantes. No mesmo período, observou-se redução desse coeficiente em todas as Unidades da Federação, à exceção dos estados do Acre, Pará, Amapá, Maranhão, Rio Grande do Norte e Paraíba, que apresentaram aumento em seus coeficientes. Em 2019, o Rio de Janeiro registrou 7,1 óbitos por 100 mil habitantes (BOLETIM-HIV_AIDS-2020-INTERNET.PDF, [s. d.]), o que está acima da média histórica recente. (BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis).

Dentre os desfechos estudados nos pacientes hospitalizados com DPI, a transferência para unidade de terapia intensiva (UTI) dos pacientes internados foi maior nos casos em relação aos controles, embora sem significância estatística (39,5% vs. 27,7%). Observa-se que os pacientes com DPI apresentaram mais insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda,

enquanto os sem DPI apresentaram mais complicações neurológicas, o que nos remete à disfunção orgânica nos primeiros e a infecção oportunista do sistema nervoso central (toxoplasmose e criptococose principalmente) nos segundos. Vale destacar que a mortalidade por sepse em pacientes internados na terapia intensiva no Brasil gira em torno de 55% (MACHADO et al., 2017). A mortalidade em pacientes com HIV por sepse em unidades de cuidados intensivos principalmente por causa de infecções do trato respiratório inferior era cerca de 55% em 2010 (JAPIASSÚ et al., 2010) e foi diminuindo ao longo dos anos, com taxas de mortalidade em UTI de 32,3% e mortalidade hospitalar de 40,4% em pacientes com HIV (ANDRADE, Hugo B.; SHINOTSUKA; HO, 2017; ANDRADE, H. B. et al., 2020), foi descrito que a mortalidade em HIV por desordens neurológicas é de 24,8 % (FIGUEREIDO; DE FIGUEREIDO ANTUNES, 2010).

Dos 8 pacientes que evoluíram para óbito, 5 tinham cirrose hepática e o único hábito associado à morte foi etilismo. Os pacientes que evoluíram a óbito apresentavam PCR elevado, leucocitose, uso de aminas vasoativas, ventilação invasiva, arritmias cardíacas e insuficiência adrenal. Comparando estes pacientes, observa-se uma pontuação elevada no escore de SOFA fato já descrito em outros estudos que demonstram a relação do escore SOFA com pior prognóstico (MAHARAJ et al., 2021; FREUND *et al.*, 2017).

Em alguns estudos, as taxas de mortalidade por DPI em associação com comorbidades como cirrose hepática, em um acompanhamento de 30 dias aumentaram da era pré-HAART (1986-1996), era HAART precoce (1997-2001) e HAART tardio (2002-2007) sendo de 8, 19 e 25%, respectivamente (GRAU, I *et al.*, 2009); maior taxa de mortalidade em 30 dias na era HAART (1997-2002) de 26% e menor taxa de mortalidade na era pré-HAART (1986-1996), de 8%, com $p = 0,004$, por conta de associação de comorbidades (abuso de álcool, hospitalização anterior, tabagismo atual) (GRAU, Imma *et al.*, 2005); no outro estudo feito em Barcelona, Espanha de 1996 a 2002 em pacientes HIV houve elevada taxa de mortalidade de 21% e esta foi relacionada à gravidade da infecção, como a presença de choque séptico (JORDANO *et al.*, 2004).

Em um trabalho feito com dados de duas coortes clínicas, uma do Johns Hopkins/Estados Unidos e outra do INI Evandro Chagas/Brasil (1999 e 2007) em pacientes HIV naive de TARV, foram estudados 859 e 915 participantes de Baltimore e Rio de Janeiro, respectivamente. Doenças definidoras de AIDS (61,8%) e doenças não definidoras de AIDS (55,6%) predominaram como causas de morte no Rio de Janeiro e em Baltimore,

respectivamente. O risco absoluto de morte foi semelhante em ambas coortes (GRINSZTEJN *et al.*, 2009).

Em uma revisão sistemática de mortalidade dentro de um ano após o início de TARV em >15 anos, com 50 estudos incluídos da África Subsaariana, Ásia, das Américas e 5 multirregionais: a tuberculose (5% -44%), a síndrome consumptiva (5% -53%), SIDA avançada (20% -37%) e diarreia crônica (10% -25%) foram as causas mais comuns. Os fatores independentes associados à mortalidade precoce em 30 dias incluíram: baixa contagem inicial de células CD4, sexo masculino, estágio clínico avançado da doença, baixo índice de massa corporal, anemia, e idade superior a 40 anos (GUPTA *et al.*, 2011). A contagem baixa de CD4 e estágio avançado da AIDS estão presentes em nossos pacientes, casos e controles.

Cabe mencionar que na atualidade em todas as coortes de HIV/AIDS do mundo se está morrendo mais de doença cardiovascular e neoplasia (DIAZ *et al.*, 2016), mas em nosso estudo os pacientes morreram essencialmente por infecções oportunistas.

5.6 SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

A taxa de resistência à penicilina foi de 9%, a de trimetoprima / sulfametoxazol (SXT) 13% e a de macrolídeos 9% de nossa coorte; a resistência à penicilina não teve correlação com desfechos em nossa amostra. No Brasil, o surgimento de pneumococos não suscetíveis à penicilina (PNSP) foi listado como uma das principais ameaças de patógenos resistentes aos antimicrobianos. Entre os isolados de DPI, os tipos mais frequentes foram 14, 3, 6B, 5, 19F e 4 (PINTO *et al.*, 2019). Quase metade dos isolados pertenciam aos sorotipos presentes na vacina PCV10; estes diminuíram notavelmente em ocorrência (em quase 50%) após a introdução da vacina PCV10 (2011–2014), enquanto os sorotipos não presentes na vacina PCV10 aumentaram e os tipos capsulares 3, 20 e 8 suscetíveis à penicilina aumentaram entre a DPI. Não tivemos a informação de sorotipos dos pneumococos em nosso estudo. Na literatura, cerca de 20% (176) dos 783 isolados eram resistentes a penicilina, apresentando CIMs de penicilina variando de 0,12 a 8 µg / ml (PINTO *et al.*, 2019); este valor é o dobro do que encontramos em nossa pequena amostra. Um estudo laboratorial em pacientes com meningite no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2000 e 2008, no qual foram incluídas 264 amostras com *S. pneumoniae*, a resistência à penicilina aumentou de 8% dos isolados em 2000-2002 para 12% em 2003-2005 e para 20% em 2006-2008. Dos isolados, os sorotipos incluídos na vacina pneumocócica

conjugada 10-valente predominaram (90%), e a resistência foi detectada principalmente em isolados dos sorotipos 14 (61%), 23F (16%), 6B (10%) e 19F (3%) (BARROSO *et al.*, 2012). Cardoso *et al.*, num estudo com 50 isolados de pneumococos de 49 pacientes com doenças pneumocócicas atendidos no Instituto Nacional de Câncer (INCA / RJ), Rio de Janeiro, Brasil, no período de abril de 2013 a abril de 2014, os sorotipos prevalentes foram: 23F (12%), 6A (8%), 3, 4, 20 e 23A (6% cada) e a resistência a penicilina foi de 14% (CARDOSO *et al.*, 2017).

Grau *et al.*, em 2005, estudando 142 amostras (episódios de DPI) em 122 pacientes com HIV, obteve uma prevalência geral de cepas não suscetíveis (intermediárias e altamente resistentes) à penicilina de 40% mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nas taxas de resistência a antibióticos entre os períodos (era pré HAART e HAART) (GRAU, Imma *et al.*, 2005). Estudos na década de 90 mostraram elevadas taxas de resistência aos antibióticos em Nairobi, África, em uma pesquisa em 1992, realizado em 87 pacientes, demonstrou uma alta taxa de resistência a penicilina (27%) e todos os isolados de sorotipo 14 e 16 eram resistentes a penicilina (PAUL *et al.*, 1995); Em outro estudo, mais antigo, e anterior à implementação de vacinação para pneumococo, demonstrou-se que a resistência à penicilina foi de 7,2% em pacientes com HIV num período de janeiro de 1992 até dezembro 1993 na Inglaterra, em 153 episódios de doença pneumocócica invasiva envolvendo 147 pacientes e não variou de acordo com o status HIV. Isolados do líquido cefalorraquidiano mostraram mostraram 20% de resistência e a maioria dos isolados resistentes eram do tipo capsular 9v (FRANKEL *et al.*, 1996).

A taxa de resistência à SXT foi relativamente baixa em nosso estudo, quando comparada à literatura. Em estudo com 57 pacientes com HIV e 70 episódios, nos anos 1996 até 2002, em Barcelona, Espanha, os pacientes que receberam SXT foram mais propensos a apresentar pneumococos resistentes a SXT do que aqueles que não receberam este agente (76,7% vs. 43,6%; $P = 0,007$) (JORDANO *et al.*, 2004).

Não se recomenda profilaxia antibiótica para a infecção pneumocócica devido ao risco de desenvolvimento de resistência (MEYNARD *et al.*, 1996; FRANKEL *et al.*, 1996). Num estudo feito em Barcelona, Espanha de 1996 até 2002, em 57 pacientes HIV com DPI foi observado que quase metade dos pacientes com diagnóstico de DPI receberam SXT como profilaxia contra *P. jirovecii*. O único efeito de SXT foi uma proporção significativamente maior de pneumococos resistentes a SXT e uma tendência não significativa para um nível mais alto de não susceptibilidade à penicilina (JORDANO *et al.*, 2004). Em um estudo realizado na França, a administração de SXT foi considerada um fator de risco para aquisição de

pneumococos resistentes à penicilina (MEYNARD et al., 1996). Isso foi explicado pelo fato de que os genes que codificam a resistência a SXT estão fisicamente próximos aos genes que codificam as proteínas de ligação à penicilina (GASC et al., 1991).

5.7 VACINA PNEUMOCÓCICA E HIV

Pacientes com infecção por HIV estão em risco de infecções pneumocócicas e, portanto, a vacinação pneumocócica é internacionalmente recomendada em PVHA. A vacinação com Pn23 foi documentada em apenas 20% dos casos e 18,5% dos controles em nossa coorte INI 2005 até 2020. Além dessa baixa taxa de cobertura pela Pn23, vale ressaltar ainda a baixa imunogenicidade da Pn23, e a introdução muito recente da Pn13V (final de 2019) no sistema público de saúde para as PVHA, o que significa que a maior parte de nossa coorte não obteve o benefício desta última.

Em outro estudo brasileiro feito por Veras et al., 2007, caso- controle, em pacientes HIV, para avaliar a eficácia da vacinação para DPI, foi demonstrada uma eficácia de 63% (IC 95%:28%-81%) (VERAS *et al.*, 2007).

Para avaliar a eficácia das vacinas pneumocócicas isoladas e combinadas, um ensaio clínico randomizado e cego foi conduzido no Brasil com 331 pacientes HIV positivos de 18 a 60 anos, com a conclusão de que a vacina (tanto a PPV23 quanto a PCV7) demonstrou imunogenicidade persistente (HO *et al.*, 2013). A introdução da vacina conjugada pediátrica foi associada a uma diminuição geral da doença pneumocócica invasiva de 19% ($p= 0,002$) (de 1127 para 919 casos por 100.000 pessoas- ano com HIV e DPI) num estudo feito em 7 estados dos Estados Unidos de janeiro de 1998 até dezembro de 2003 em adultos infectados com HIV (FLANNERY *et al.*, 2006). É importante notar que a vacina é uma ferramenta eficaz para reduzir doenças causadas por cepas resistentes a antibióticos (WHITNEY *et al.*, 2003).

Em outro estudo feito por Siemieniuk *et al.*, numa coorte de pacientes com HIV, em Canadá de 2000 a 2010, onde foram incluídos 1946 pacientes, a incidência de DPI foi de 342 / 100.000 pessoas anos para 187 / 100.000 dentro de três anos da imunização com PPV-23 ($P < 0,01$). Embora 78% dos pacientes tenham recebido PPV-23, 74% dos episódios de DPI foram causados por sorotipos presentes na PPV-23 (SIEMIENIUK et al., 2011).

Yin *et al.*, numa coorte de adultos com HIV na Inglaterra e no País de Gales (2000-2009), a proporção de episódios de DPI em adultos HIV-positivos com sorotipos cobertos pelo

PCV7 foi de 23% em 2009, uma redução proporcional de 54% em comparação com o pré-PCV7 (2000-2006) (YIN et al., 2012).

A revisão sistemática e meta análise que incluía 45 estudos em países africanos e não africanos, reforçou-se a recomendação da vacinação pneumocócica em pacientes imunocomprometidos (VAN AALST et al., 2018).

6 CONCLUSÕES

- A incidência de DPI em PVHA permaneceu alta apesar do uso frequente de TARV, nos pacientes atendidos no INI no período do estudo.
- A mortalidade intra-hospitalar em PVHA e DPI foi elevada, semelhante a outros estudos, e fatores associados a óbito foram etilismo e presença de cirrose hepática, assim como, nadir de CD4 mais baixo. Os pacientes que evoluíram a óbito apresentavam diferenças para os que não evoluíram com PCR elevado, leucocitose, uso de aminas vasoativas, ventilação invasiva, arritmias cardíacas e insuficiência adrenal.
- Etilismo, cirrose hepática e DPOC foram os únicos fatores de risco associados a DPI em PVHA, o que nos indica a necessidade de abordar de modo incisivo a esses hábitos em nossos pacientes.
- A taxa de vacinação foi baixa <25%, isto nos leva a reforçar a recomendação da vacinação com a pneumo 13V seguida da pneumo 23 V.
- Baixas contagens de CD4 foram associadas a óbito, o que nos levam à necessidade continuada de diagnóstico precoce da infecção por HIV para início de TARV e do reforço à adesão.
- A taxa de resistência à penicilina foi de 9%, menor que a relatada na literatura, e porém a resistência à penicilina não teve correlação com desfechos em nossa amostra.
- Os esquemas de antimicrobianos utilizados foram betalactâmicos, principalmente penicilinas e cefalosporinas, e em menor proporção, quinolonas respiratórias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, Hugo B.; SHINOTSUKA, C. R.; HO, L. ARCA: Systematic review of short-term prognostic factors of HIV patients admitted to an intensive care unit. 2017.

ANDRADE, H. B. et al. Short- and medium-term prognosis of HIV-infected patients receiving intensive care: a Brazilian multicentre prospective cohort study. *HIV medicine*, [S. l.], v. 21, n. 10, p. 650–658, nov. 2020.

ABDULLAHI, O. et al. The Prevalence and Risk Factors for Pneumococcal Colonization of the Nasopharynx among Children in Kilifi District, Kenya. **PLOS ONE**, v. 7, n. 2, p. e30787, 20 fev. 2012.

AKATA, K. et al. [Microbiology of Aspiration Pneumonia]. **Journal of UOEH**, v. 41, n. 2, p. 185–192, 2019.

ALBRICH, W. C. et al. Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 54, n. 5, p. 601–609, 1 mar. 2012.

ANDREO, F. et al. Persistence of Streptococcus pneumoniae urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 28, n. 2, p. 197–201, 1 fev. 2009.

ARBIQUE, J. C. et al. Accuracy of Phenotypic and Genotypic Testing for Identification of Streptococcus pneumoniae and Description of Streptococcus pseudopneumoniae sp. nov. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 10, p. 4686–4696, out. 2004.

ARONIN, S. I. et al. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 165–171, jan. 1998.

AUBURTIN, M. et al. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, [S. l.], v. 165, n. 5, p. 713–717, 1 mar. 2002.

AUBURTIN, M. et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The

PNEUMOREA prospective multicenter study*. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 11, p. 2758–2765, nov. 2006.

AUSTRIAN, R. The Syndrome of Pneumococcal Endocarditis, Meningitis and Rupture of the Aortic Valve. Transactions of the American Clinical and Climatological Association, [S. l.], v. 68, p. 40–50, 1957.

BARROSO, D. E. et al. β -lactam Resistance, Serotype Distribution, and Genotypes of Meningitis-causing *Streptococcus pneumoniae*, Rio de Janeiro, Brazil. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 1, p. 30–36, jan. 2012.

BARRY, P. M. et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. **AIDS (London, England)**, v. 20, n. 3, p. 437–444, 1 fev. 2006a.

BEADSWORTH, M. B. J. et al. Austrian's syndrome: The first described case of pneumococcal meningitis pneumonia and endocarditis in an injecting drug user. *European Journal of Internal Medicine*, [S. l.], v. 18, n. 8, p. 605–606, dez. 2007.

BEALL, R. P.; R. E. G.; B.; GERTZ, R. E.; BEALL, B. Sequential Multiplex PCR Approach for Determining Capsular Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* Isolates. *Journal of Clinical Microbiology* jan. 2006.

BEEK, D. van de et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*, [S. l.], v. 22, p. S37–S62, 1 maio 2016.

BEREZIN, E. N. et al. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. **Jornal de Pediatria**. 2002, v. 78, n. 1, pp. 19-23.

BHUIYAN, M. U. et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulmonary Medicine*, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 71, 2 abr. 2019.

BODILSEN, J. et al. Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: a Danish population-based cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, p. 392, 9 ago. 2016.

BOGAERT, D.; DE GROOT, R.; HERMANS, P. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 144–154, 1 mar. 2004.

BOIKOS, C.; QUACH, C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: A systematic review. **Vaccine**, v. 31, n. 42, p. 4820–4826, 1 out. 2013.

BONE, R. C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). **JAMA**, v. 268, n. 24, p. 3452–3455, 23 dez. 1992.

BONTEN, M. J. M. et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 12, p. 1114–1125, 19 mar. 2015.

BOLETIM-HIV_AIDS-2020-INTERNET.PDF. [s. d.]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/01/boletim-hiv_aids-2020-internet.pdf.

BRADLEY, J. S.; SCHELD, W. M. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 24 Suppl 2, p. S213-221, fev. 1997.

BRANDENBURG, J. A. et al. Clinical presentation, processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. *Journal of General Internal Medicine*, [S. l.], v. 15, n. 9, p. 638–646, 1 set. 2000.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2020** [internet]. Brasília: Ministério da saúde, número especial, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 4ª edição. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014.

BRINK, M.; WELINDER-OLSSON, C.; HAGBERG, L. Time window for positive cerebrospinal fluid broad-range bacterial PCR and *Streptococcus pneumoniae* immunochromatographic test in acute bacterial meningitis. *Infectious Diseases*, [S. l.], v. 47, n. 12, p. 869–877, 2 dez. 2015.

BRIONES, M. L. et al. Assessment of Analysis of Urinary Pneumococcal Antigen by Immunochromatography for Etiologic Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in Adults. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 13, n. 10, p. 1092–1097, 1 out. 2006.

BROUWER, M. C. et al. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. **Neurology**, v. 75, n. 17, p. 1533–1539, 26 out. 2010.

BROUWER, M. C. et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2015, n. 9, set. 2015.

CABRERA, G. R. et al. Hemolytic Uremic Syndrome Associated With Invasive Streptococcus pneumoniae Infection. **Pediatrics**, [S. l.], v. 101, n. 4, p. 699–703, 1 abr. 1998.

CAMPBELL, G. D., Jr.; SILBERMAN, R. Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae. **Clinical Infectious Diseases**, v. 26, n. 5, p. 1188–1195, 1 maio 1998.

CARDOSO, N. T. et al. Serotypes, antimicrobial resistance and genotypes of Streptococcus pneumoniae associated with infections in cancer patients in Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 87, n. 3, p. 281–285, 1 mar. 2017.

CARPENTER, C. T.; KAISER, A. B. Purpura Fulminans in Pneumococcal Sepsis: Case Report and Review. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 479–483, 1 jan. 1997.

CARVALHO, M. DA G. S. et al. Evaluation and Improvement of Real-Time PCR Assays Targeting *lytA*, *ply*, and *psaA* Genes for Detection of Pneumococcal DNA. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 8, p. 2460, ago. 2007.

CASSERLY, B. et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. **Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 567–573, mar. 2015.

CHENG, M. P. *et al.* Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 171, n. 8, p. 547–554, 15 out. 2019.

CHESNEY, P. J. The Escalating Problem of Antimicrobial Resistance in Streptococcus pneumoniae. **American Journal of Diseases of Children**, v. 146, n. 8, p. 912–916, 1 ago. 1992.

CILLÓNIZ, C. et al. Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes. *Clinical Microbiology and Infection*, [S. l.], v. 18, n. 11, p. 1134–1142, 1 nov. 2012.

CIMA-CABAL, M. D. et al. Immunodetection of pneumolysin in human urine by ELISA. ***Journal of Microbiological Methods***, v. 54, n. 1, p. 47–55, 1 jul. 2003.

COELHO, L. E. *et al.* Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. ***BMC Infectious Diseases***, [S. l.], v. 16, p. 134, 22 mar. 2016.

CORRÊA, R. DE A. et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. ***Jornal Brasileiro de Pneumologia***, v. 44, p. 405–423, out. 2018.

CREWE-BROWN, H. H. et al. Streptococcus pneumoniae Blood Culture Isolates from Patients with and without Human Immunodeficiency Virus Infection: Alterations in Penicillin Susceptibilities and in Serogroups or Serotypes. *Clinical Infectious Diseases*, [S. l.], v. 25, n. 5, p. 1165–1172, 1 nov. 1997.

DAGAN, R. et al. Comparative Immunogenicity and Efficacy of 13-Valent and 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in Reducing Nasopharyngeal Colonization: A Randomized Double-Blind Trial. ***Clinical Infectious Diseases***, v. 57, n. 7, p. 952–962, 1 out. 2013.

DE EGEA, V. et al. Characteristics and Outcome of Streptococcus pneumoniae Endocarditis in the XXI Century: A Systematic Review of 111 Cases (2000–2013). ***Medicine***, v. 94, n. 39, p. e1562, set. 2015.

DE GANS, J.; VAN DE BEEK, D. Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. ***New England Journal of Medicine***, v. 347, n. 20, p. 1549–1556, 14 nov. 2002.

DEMCZUK, W. H. B. et al. Serotype distribution of invasive Streptococcus pneumoniae in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010–2012. ***Canadian Journal of Microbiology***, v. 59, n. 12, p. 778–788, 1 dez. 2013.

DIAZ, C. M. *et al.* Traditional and HIV-specific risk factors for cardiovascular morbidity and mortality among HIV-infected adults in Brazil: a retrospective cohort study. ***BMC infectious diseases***, [S. l.], v. 16, p. 376, 8 ago. 2016.

DIMOPOULOS, G. et al. Short- versus Long-Course Antibacterial Therapy for Community-Acquired Pneumonia. **Drugs**, v. 68, n. 13, p. 1841–1854, 1 set. 2008.

DOCHEZ, A. R.; AVERY, O. T. THE ELABORATION OF SPECIFIC SOLUBLE SUBSTANCE BY PNEUMOCOCCUS DURING GROWTH. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 26, n. 4, p. 477–493, 1 out. 1917.

DOMÍNGUEZ, À. et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination for Elderly People in Catalonia, Spain: A Case-Control Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 9, p. 1250–1257, 1 maio 2005a.

DON, B. R.; KAYSEN, G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. **Seminars in Dialysis**, v. 17, n. 6, p. 432–437, dez. 2004.

DU CHEYRON, D. et al. Corticosteroids as adjunctive treatment in Austrian's syndrome (pneumococcal endocarditis, meningitis, and pneumonia): report of two cases and review of the literature. *Journal of Clinical Pathology*, [S. l.], v. 56, n. 11, p. 879–881, nov. 2003.

DWORKIN, M. S. et al. Pneumococcal Disease among Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons: Incidence, Risk Factors, and Impact of Vaccination. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 5, p. 794–800, 1 mar. 2001.

EVANS, L. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. **Intensive Care Medicine**, [S. l.], v. 47, n. 11, p. 1181–1247, 2021.

FELDMAN, C.; ANDERSON, R. Bacteraemic Pneumococcal Pneumonia. **Drugs**, [S. l.], v. 71, n. 2, p. 131–153, 1 jan. 2011.

FEIKIN, D. R. et al. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 4, n. 7, p. 445–455, 1 jul. 2004.

FERREIRA, F. L. et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, [S. l.], v. 286, n. 14, p. 1754–1758, 10 out. 2001.

FIGUEREIDO, F.; DE FIGUEREIDO ANTUNES, C. M. Repositório Institucional da UFMG: Mortalidade e fatores prognósticos em pacientes HIV positivo internados em Unidade de Terapia Intensiva de hospital especializado em doenças infecto-parasitárias, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. 26 fev. 2010.

FLANNERY, B. et al. Changes in Invasive Pneumococcal Disease among HIV-Infected Adults Living in the Era of Childhood Pneumococcal Immunization. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 1, p. 1–9, 3 jan. 2006.

FRANKEL, R. E. et al. Invasive Pneumococcal Disease: Clinical Features, Serotypes, and Antimicrobial Resistance Patterns in Cases Involving Patients with and Without Human Immunodeficiency Virus Infection. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 577–584, 1 set. 1996.

FRENCH, N. et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 355, n. 9221, p. 2106–2111, 17 jun. 2000.

FRENCH, N. et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. **Malawi medical journal: the journal of Medical Association of Malawi**, v. 28, n. 3, p. 115–122, set. 2016.

FREUND, Y. et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. **JAMA**, v. 317, n. 3, p. 301–308, 17 jan. 2017.

GASC, A.; KAUC, L.; BARRAILLÉ, P. Gene localization, size, and physical map of the chromosome of *Streptococcus pneumoniae*. **American Society for Microbiology** Nov. 1991, p. 7361-7367

GARCIA GARRIDO, H. M. et al. Incidence and Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease and Community-acquired Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in a High-income Setting. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 1, p. 41–50, 24 jun. 2020.

GEBO, K. A. et al. Risk Factors for Pneumococcal Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 173, n. 4, p. 857–862, 1 abr. 1996.

GEISELER, P. J. et al. Community-Acquired Purulent Meningitis: A Review of 1,316 Cases During the Antibiotic Era, 1954-1976. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 2, n. 5, p. 725–745, 1 set. 1980.

GENO, K. A. et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 3, p. 871–899, 1 jul. 2015.

GRAU, I. et al. Epidemiologic Changes in Bacteremic Pneumococcal Disease in Patients With Human Immunodeficiency Virus in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n. 13, p. 1533–1540, 11 jul. 2005a.

GRAU, I. et al. Trends in mortality and antibiotic resistance among HIV-infected patients with invasive pneumococcal disease. **HIV Medicine**, v. 10, n. 8, p. 488–495, 2009.

GRAY, L. D.; FEDORKO, D. P. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, [S. l.], abr. 1992.

GRINSZTEJN, B. *et al.* Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. **PloS One**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. e59768, 2013.

GRINSZTEJN, B. *et al.* Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. **AIDS (London, England)**, [S. l.], v. 23, n. 16, p. 2107–2114, 23 out. 2009.

GUPTA, A. *et al.* Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. **PloS One**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. e28691, 2011.

GUTIÉRREZ, F. et al. Evaluation of the Immunochromatographic Binax NOW Assay for Detection of Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen in a Prospective Study of Community-Acquired Pneumonia in Spain. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 3, p. 286–292, 1 fev. 2003.

HABIB, G.; LANCELLOTTI, P.; IUNG, B. 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis: a big step forward for an old disease. *Heart*, [S. l.], v. 102, n. 13, seq. Editorial, p. 992–994, 1 jul. 2016.

HARBOE, Z. B. et al. Incidence and Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease in HIV-Infected and Non-HIV-Infected Individuals Before and After the Introduction of Combination Antiretroviral Therapy: Persistent High Risk Among HIV-Infected Injecting Drug Users. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 8, p. 1168–1176, 15 out. 2014.

HEFFERNAN, R. T. et al. Declining Incidence of Invasive Streptococcus pneumoniae Infections among Persons with AIDS in an Era of Highly Active Antiretroviral Therapy, 1995—2000. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 191, n. 12, p. 2038–2045, 15 jun. 2005.

HINDLER et al. Understanding and Addressing CLSI Breakpoint Revisions: a Primer for Clinical Laboratories, 2019. *Journal of Clinical Microbiology*. DOI: 10.1128/JCM.00203-19 2019-4-10

HIV/AIDS, Ministério da Saúde. **Casos de Aids diminuem no Brasil**. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 1 dez. 2020.

HRISTEA, A. et al. Invasive pneumococcal infections: Austrian syndrome. *Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine De Medecine Interne*, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 93–96, 2009.

HO, P. L. et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of nasopharyngeal and invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Hong Kong children. **Vaccine**, v. 22, n. 25, p. 3334–3339, 3 set. 2004.

HO, Y.-L. et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines alone or combined in HIV-infected adults in Brazil. **Vaccine**, v. 31, n. 37, p. 4047–4053, 20 ago. 2013.

JACOBS JAN A. et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* Antigen in Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples by a Rapid Immunochromatographic Membrane Assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 8, p. 4037–4040, 1 ago. 2005.

JANOFF, E. N. et al. Pneumococcal Disease during HIV Infection. **Annals of Internal Medicine**, v. 117, n. 4, p. 314–324, 15 ago. 1992.

JAPIASSÚ, A. M. et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Critical Care (London, England)*, [S. l.], v. 14, n. 4, p. R152, 2010.

JORDANO, Q. et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 38, n. 11, p. 1623–1628, 1 jun. 2004.

KANUNGO, R. et al. Detection of pneumolysin in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of Pneumococcal meningitis. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 119, n. 2, p. 75–78, fev. 2004.

KARAGEORGOPOULOS, D. E. et al. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 94, n. 8, p. 607, 1 ago. 2009.

KELLNER, J. D. et al. Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Canada, 1998–2007: Update from the Calgary-Area Streptococcus pneumoniae Research (CASPER) Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 2, p. 205–212, 15 jul. 2009.

KILIAN, C. F. P. S.; K. P.; M.; POULSEN, K.; KILIAN, M. Novel Molecular Method for Identification of Streptococcus pneumoniae Applicable to Clinical Microbiology and 16S rRNA Sequence-Based Microbiome Studies. *Journal of Clinical Microbiology*, 1752 N St., N.W., Washington, DC, jun. 2012.

KIRKPATRICK, B.; REEVES, D. S.; MACGOWAN, A. P. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. **Journal of Infection**, v. 29, n. 2, p. 171–182, 1 set. 1994.

KULLER, L. H. et al. Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. **PLOS Medicine**, v. 5, n. 10, p. e203, 21 out. 2008.

KYAW, M. H. et al. The Influence of Chronic Illnesses on the Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Adults. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 192, n. 3, p. 377–386, 1 ago. 2005.

LAMAS, C. C. et al. Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study. **Infection**, v. 45, n. 6, p. 801–809, 1 dez. 2017.

LEE, C. J. et al. Capsular polysaccharides of nongroupable streptococci that cross-react with pneumococcal group 19. **The Journal of Immunology**, v. 133, n. 5, p. 2706–2711, 1 nov. 1984.

LEE, G. M. et al. Immunization, Antibiotic Use, and Pneumococcal Colonization Over a 15-Year Period. **Pediatrics**, v. 140, n. 5, 1 nov. 2017.

LEUNG, M. H. et al. Sequotyping: Serotyping Streptococcus pneumoniae by a Single PCR Sequencing Strategy. *Journal of Clinical Microbiology*, 1752 N St., N.W., Washington, DC, jul. 2012. D

LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 4, p. 530–538, 1 abr. 2003.

LEXAU, C. A. et al. Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease Among Older Adults in the Era of Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccine. **JAMA**, v. 294, n. 16, p. 2043–2051, 26 out. 2005.

LONG, B.; KOYFMAN, A. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 36, n. 9, p. 1686–1692, 1 set. 2018.

LÓPEZ-PALOMO, C. *et al.* Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination. **Journal of Medical Virology**, [S. l.], v. 72, n. 4, p. 517–524, abr. 2004.

LUNA, C. M. et al. Community-Acquired Pneumonia: Etiology, Epidemiology, and Outcome at a Teaching Hospital in Argentina. **Chest**, v. 118, n. 5, p. 1344–1354, 1 nov. 2000.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 1180–1189, 1 nov. 2017.

MAHARAJ, R.; MCGUIRE, A.; STREET, A. Association of Annual Intensive Care Unit Sepsis Caseload With Hospital Mortality From Sepsis in the United Kingdom, 2010-2016. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 6, p. e2115305, 29 jun. 2021.

MAHONEY, M. V.; SWORDS, K. E. Fluoroquinolones: Friends or Foes? **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 5, p. 857–858, 1 set. 2021.

MANDELL, L. A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 44, n. Suppl 2, p. S27–S72, 1 mar. 2007.

MANTESE, O. C. et al. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae*. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. 537–542, nov. 2003.

MANUAL_CENTROS_IMUNOBIOLOGICOS_ESPECIAIS_5ED.PDF. [S. l.], [s. d.].
Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf.

MARIK, P. E.; TAEB, A. M. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. **Journal of Thoracic Disease**, v. 9, n. 4, p. 943–945, abr. 2017.

MARRIE, T. J. et al. Effect of Age on the Manifestations and Outcomes of Invasive Pneumococcal Disease in Adults. **The American Journal of Medicine**, v. 131, n. 1, p. 100.e1-100.e7, 1 jan. 2018.

MARUYAMA, T. et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. **BMJ**, v. 340, p. c1004, 8 mar. 2010.

MASSARO, K. S. et al. Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. **BMC Infectious Diseases**, v. 7, n. 1, p. 137, 22 nov. 2007.

MCCULLERS, J. A.; BARTMESS, K. C. Role of Neuraminidase in Lethal Synergism between Influenza Virus and Streptococcus pneumoniae. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 187, n. 6, p. 1000–1009, 15 mar. 2003.

MCGILL, F. et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. **Journal of Infection**, v. 72, n. 4, p. 405–438, 1 abr. 2016.

MESSMER, T. O. et al. Comparison of four polymerase chain reaction assays for specificity in the identification of Streptococcus pneumoniae. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 49, n. 4, p. 249–254, 1 ago. 2004.

MEYNARD, J. L. *et al.* Risk Factors for Isolation of Streptococcus pneumoniae with Decreased Susceptibility to Penicillin G from Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 437–440, 1 mar. 1996.

MINISTERIO DA SAUDE; SECRETARIA DE VIGILANCIA EM SAUDE, S. de vigilancia em saude. Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Management of HIV Infection in Adults. 2018.

MILLER, E. et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 10, p. 760–768, 1 out. 2011.

MOÏSI, J. C. et al. Enhanced Diagnosis of Pneumococcal Meningitis with Use of the Binax NOW Immunochromatographic Test of Streptococcus pneumoniae Antigen: A Multisite Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. Supplement_2, p. S49–S56, 1 mar. 2009.

MURDOCH, D. R. et al. Evaluation of a Rapid Immunochromatographic Test for Detection of Streptococcus pneumoniae Antigen in Urine Samples from Adults with Community-Acquired Pneumonia. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 10, p. 3495–3498, 1 out. 2001.

NAHM, F. G. ; J. S. S. ; L. M. ; A. J. van T. ; S. D. B. ; S. W. L. ; R. A. G. ; P. T. ; J. D. K. ; R. F. B. ; M. H. et al. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral Streptococcus. mBio, 1752 N St., N.W., Washington, DC, 19 maio 2020.

NAVARRO, D. et al. Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen Assay for Diagnosis of Pneumonia in Children with Underlying Pulmonary Diseases in the Absence of Acute Pneumococcal Infection. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 10, p. 4853–4855, 1 out. 2004.

NIE, W.; LI, B.; XIU, Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 6, p. 1441–1446, 1 jun. 2014.

NUORTI, J. P. et al. Epidemiologic Relation between HIV and Invasive Pneumococcal Disease in San Francisco County, California. **Annals of Internal Medicine**, v. 132, n. 3, p. 182–190, 1 fev. 2000a.

NUORTI, J. P. et al. Cigarette Smoking and Invasive Pneumococcal Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 10, p. 681–689, 9 mar. 2000b.

OLIGBU, G. et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000–June 30, 2016. **Emerging Infectious Diseases**, [S. l.], v. 25, n. 9, p. 1708–1718, set. 2019.

PAUL, J.; KIMARI, J.; GILKS, C. F. Streptococcus pneumoniae resistant to penicillin and tetracycline associated with HIV seropositivity. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 346, n. 8981, p. 1034–1035, 1 out. 1995.

PATON, J. C. et al. MOLECULAR ANALYSIS OF THE PATHOGENICITY OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: The Role of Pneumococcal Proteins. **Annual Review of Microbiology**, v. 47, n. 1, p. 89–115, 1 out. 1993.

PEREIRA, M. C. Et al. **GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIIm/SBPT – PNEUMOLOGIA 2018-2019**. Sociedade Brasileira de Imunizações. Sao Paulo: Magic, 2018.

PESOLA, G. R.; CHARLES, A. Pneumococcal bacteremia with pneumonia. Mortality in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*, [S. l.], v. 101, n. 1, p. 150–155, jan. 1992.

PETTI, C. A.; WOODS, C. W.; RELLER, L. B. Streptococcus pneumoniae Antigen Test Using Positive Blood Culture Bottles as an Alternative Method To Diagnose Pneumococcal Bacteremia. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 5, p. 2510–2512, 1 maio 2005.

PIERCE, D.; CALKINS, B. C.; THORNTON, K. Infectious Endocarditis: Diagnosis and Treatment. **American Family Physician**, v. 85, n. 10, p. 981–986, 15 maio 2012.

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

PLOTON, C. et al. Streptococcus pneumoniae thoracic empyema in children: rapid diagnosis by using the Binax NOW immunochromatographic membrane test in pleural fluids. **Pathologie Biologie**, Numéro spécial Bactériologie-Parasitologie-Infectiologie-Virologie. v. 54, n. 8, p. 498–501, 1 out. 2006.

PORCEL, J. M. et al. Contribution of a Pleural Antigen Assay (Binax NOW) to the Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia. **Chest**, v. 131, n. 5, p. 1442–1447, 1 maio 2007.

POSTMA, D. F. et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 14, p. 1312–1323, 2 abr. 2015.

RAJ, B.; BADDOUR, L. M.; HOSS, E. P. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of Staphylococcus aureus Bacteremia | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic. jul. 2015.

RELLO, J. et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest*, [S. l.], v. 136, n. 3, p. 832–840, set. 2009.

RELLER, L. B. et al. Laboratory Diagnosis of Invasive Pneumococcal Disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 6, p. 926–932, 15 mar. 2008.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 3, p. 304–377, 1 mar. 2017.

RODRIGUES, M.; MARTINS, F.; SILVA, K. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 4ª edição. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014.

ROSENFELD, R. M. Acute Sinusitis in Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 10, p. 962–970, 8 set. 2016.

ROSÓN, B. et al. Contribution of a Urinary Antigen Assay (Binax NOW) to the Early Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 2, p. 222–226, 15 jan. 2004.

RUHE, J. J. et al. High-Level Penicillin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia: Identification of a Low-Risk Subgroup. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 4, p. 508–514, 15 fev. 2004.

RUIZ, M. et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia: **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 160, n. 2, p. 397–405, 1 ago. 1999.

SADLER, C. et al. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-positive individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. **International journal of STD & AIDS**, v. 30, n. 5, p. 472–478, abr. 2019.

SAHA, S. K. et al. Rapid Diagnosis of Pneumococcal Meningitis: Implications for Treatment and Measuring Disease Burden. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 24, n. 12, p. 1093–1098, dez. 2005.

SAMRA, Z. et al. Use of the NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 45, n. 4, p. 237–240, 1 abr. 2003.

SANGIL, A. et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. **Journal of Infection**, v. 71, n. 4, p. 422–427, 1 out. 2015.

SCHUETZ et al. Overview of Changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100, 31st Edition 2021. *Journal of Clinical Microbiology*. DOI 10.1128/JCM.00213-21

SEEHUSEN, D. A.; REEVES, M.; FOMIN, D. Cerebrospinal Fluid Analysis. *American Family Physician*, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 1103–1108, 15 set. 2003.

SESSEGOLO, J. F. et al. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Brazil from 1988 to 1992. ***Journal of Clinical Microbiology***, v. 32, n. 4, p. 906–911, 1 abr. 1994.

SEXTON, D et al. **Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia - UpToDate , 2020.**

SEYMOUR, C. W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). ***JAMA***, v. 315, n. 8, p. 762–774, 23 fev. 2016.

SIEMIENIUK, R. A.; GREGSON, D. B.; GILL, M. J. The persisting burden of invasive pneumococcal disease in HIV patients: an observational cohort study. ***BMC Infectious Diseases***, v. 11, n. 1, p. 314, 11 nov. 2011.

SIMPSON, S. Q. et al. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *Journal of Critical Care*, [S. l.], v. 36, p. 43–48, 1 dez. 2016.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, [S. l.], v. 315, n. 8, p. 801–810, 23 fev. 2016.

SMITH, J. A. K. ; D. A. B. ; C. J. E. ; J. L. G. ; M. C. et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* Revisited. *Journal of Clinical Microbiology*, [S. l.], 1 set. 2001.

SONG, J.-H. et al. Spread of Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian Countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. ***Clinical Infectious Diseases***, v. 28, n. 6, p. 1206–1211, 1 jun. 1999.

SONG, J. Y.; EUN, B. W.; NAHM, M. H. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward. *Infection & Chemotherapy*, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 351–366, dez. 2013.

STRÅLIN, K.; HOLMBERG, H. Usefulness of the Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen Test in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 8, p. 1209–1210, 15 out. 2005.

SUAYA, J. A. et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. **Vaccine**, v. 36, n. 11, p. 1477–1483, 7 mar. 2018.

TACCONELLI, E. *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases the incidence of bacteremia in human immunodeficiency virus-infected individuals. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], v. 27, n. 4, p. 901–902, out. 1998.

TAMUNE, H. et al. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. *The American Journal of Emergency Medicine*, [S. l.], v. 32, n. 3, p. 263–266, 1 mar. 2014.

TANAKA, N. et al. High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. *Journal of Computer Assisted Tomography*, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 600–608, ago. 1996.

TALBOT, T. R. et al. Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 20, p. 2082–2090, 19 maio 2005.

TAYLOR, S. N.; SANDERS, C. V. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection. *The American Journal of Medicine*, [S. l.], v. 107, n. 1, Supplement 1, p. 12–27, 26 jul. 1999.

TEIXEIRA DA SILVA, D. S. *et al.* Poor retention in early care increases risk of mortality in a Brazilian HIV-infected clinical cohort. **AIDS care**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 263–267, fev. 2017.

TORRES, A. et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. **Thorax**, v. 70, n. 10, p. 984–989, out. 2015b.

TUNKEL, A. R. et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, [S. l.], v. 39, n. 9, p. 1267–1284, 1 nov. 2004.

VAN AALST, M. et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 24, p. 89–100, 1 jul. 2018a.

VAN AALST, M. et al. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. **Vaccine**, v. 36, n. 39, p. 5832–5845, 18 set. 2018b.

VAN DE BEEK, Diederik et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 351, n. 18, p. 1849–1859, 28 out. 2004.

VAN DER POLL, T.; OPAL, S. M. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *The Lancet*, [S. l.], v. 374, n. 9700, p. 1543–1556, 31 out. 2009.

VARDAKAS, K. Z. et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **CMAJ**, v. 179, n. 12, p. 1269–1277, 2 dez. 2008.

VARGHESE, R.; JAYARAMAN, R.; VEERARAGHAVAN, B. Current challenges in the accurate identification of *Streptococcus pneumoniae* and its serogroups/serotypes in the vaccine era. *Journal of Microbiological Methods*, [S. l.], v. 141, p. 48–54, 1 out. 2017.

VARON, E.; MAINARDI, J. L.; GUTMANN, L. *Streptococcus pneumoniae*: still a major pathogen. *Clinical Microbiology and Infection*, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 401, 1 maio 2010.

VELAZQUEZ, C. et al. Austrian syndrome: a clinical rarity. *International Journal of Cardiology*, [S. l.], v. 127, n. 2, p. e36-38, 4 jul. 2008.

VERAS, M. A. S. et al. Effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine among HIV-infected persons in Brazil: a case control study. *BMC Infectious Diseases*, [S. l.], v. 7, p. 119, 23 out. 2007.

VILAR, J. et al. Radiology of bacterial pneumonia. *European Journal of Radiology*, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 102–113, 1 ago. 2004.

VINCENT, J.-L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Medicine**, v. 22, n. 7, p. 707–710, 1 jul. 1996.

VINCENT, J. L. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical Care Medicine*, [S. l.], v. 26, n. 11, p. 1793–1800, nov. 1998

VINCENT, J.-L.; MARTIN, G. S.; LEVY, M. M. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 210, 17 jul. 2016.

VIVANCOS-GALLEGO, M. et al. Pneumococcal vaccination in adult people living with HIV on suppressive antiretroviral therapy: a case–control study. **International Journal of STD & AIDS**, v. 31, n. 2, p. 174–182, 1 fev. 2020.

WRIGHT, P. A. et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 5, p. 535–543, 1 maio 2015.

WALD, E. R. Acute Otitis Media and Acute Bacterial Sinusitis. *Clinical Infectious Diseases*, [S. l.], v. 52, n. suppl_4, p. S277–S283, 1 maio 2011.

WEINBERGER, D. M. et al. Pneumococcal disease seasonality: incidence, severity and the role of influenza activity. **European Respiratory Journal**, v. 43, n. 3, p. 833–841, 1 mar. 2014.

WEISER, J. N.; FERREIRA, D. M.; PATON, J. C. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. **Nature reviews. Microbiology**, v. 16, n. 6, p. 355–367, jun. 2018a.

WHITNEY, C. G. et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 18, p. 1737–1746, 1 maio 2003a.

WIESE, A. D. et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases. **Annals of Internal Medicine**, v. 168, n. 6, p. 396–404, 20 mar. 2018.

WILLIAM, B. M. et al. Hyposplenism: A comprehensive review. Part II: Clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology*, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 89–98, 1 abr. 2007.

WOLKERS, P. C. B. et al. New susceptibility breakpoints in antimicrobial resistance rates of invasive pneumococcal strains. **Jornal de Pediatria**, v. 85, n. 5, p. 421–425, 8 out. 2009.

WUNDERINK, R. G.; WATERER, G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. **BMJ**, v. 358, p. j2471, 10 jul. 2017a.

YALLOWITZ, A. W.; DECKER, L. C. Infectious Endocarditis. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

YIN, Z. et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000–2009. **AIDS**, v. 26, n. 1, p. 87–94, 2 jan. 2012.

YOSHIDA, K. et al. [Analysis of period of positive urinary antigen detection kit for *Streptococcus pneumoniae* in patients with pneumococcal pneumonia]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi = the Journal of the Japanese Respiratory Society*, [S. l.], v. 41, n. 8, p. 521–525, ago. 2003.

YU, V. L. et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered and clinical outcome. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 230–237, 15 jul. 2003.

ZHANG, D.; PETIGARA, T.; YANG, X. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in US adults aged 19–64 years with chronic or immunocompromising diseases: an observational database study. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, p. 436, 29 ago. 2018.

ZUCCOTTI, G. et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. **Vaccine**, v. 32, n. 5, p. 527–534, 23 jan. 2014.

ANEXO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença pneumocócica invasiva em pessoas vivendo com HIV/AIDS

Pesquisador: Cristiane da Cruz Lamas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32722620.6.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER Número

do Parecer: 4.133.994

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de dissertação de mestrado do INI.

De acordo com o pesquisador: "Doença pneumocócica invasiva (DPI) é definida como infecção confirmada por isolamento de *Streptococcus pneumoniae* em sítios estéreis. Afeta crianças, principalmente menores de 5 anos, idosos e grupos de risco, incluindo pessoas infectadas por HIV. O risco de DPI aumenta substancialmente naqueles com contagens de células CD4 menores que 200.

Hipótese: Após introdução da vacina Pneumocócica e o início de TARV, existirá uma diminuição da incidência de DPI, em pacientes com HIV?

Tipo de estudo e local de estudo: Este é um estudo retrospectivo do tipo caso controle incluindo pacientes infectados por HIV com DPI e infectados com HIV sem DPI de janeiro de 2005 a dezembro de 2019. •Coleta de dados: Os dados microbiológicos serão levantados a partir dos resultados disponibilizados pelo Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios no sistema SERVILAB (informatizado) e registros internos do laboratório. As variáveis selecionadas para estudo serão obtidas do banco de dados do Laboratório de Pesquisa Clínica em HIV/AIDS (LAPCLIN/AIDS) e complementadas por dados do prontuário eletrônico dos pacientes quando necessário.

• População do estudo: Pacientes soropositivos para HIV com DPI (casos) e pacientes soropositivos para HIV sem DPI (controles) atendidos no INI. Os controles serão pacientes de mesmo gênero e faixa etária (± 5 anos), atendidos no mesmo semestre que os casos, no mesmo tipo de cenário

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

CEP: 21.040-360

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

(ambulatório/pronto atendimento ou enfermaria/centro de terapia intensiva).

- Definições operacionais: DPI será definida como isolamento de *S. pneumoniae* em pelo menos um frasco da hemocultura, na cultura de líquido ou em outros sítios estéreis; profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprim será considerado o uso do fármaco por mais de 2 semanas até 3 meses antes do isolamento de *S. pneumoniae*; infecção comunitária será considerado caso o evento ocorrer em até 48 horas após a internação; infecção hospitalar será toda a manifestação clínica da infecção após 48 horas da admissão hospitalar; uso de terapia antirretroviral será definido pela prescrição de TARV por pelo menos um mês antes do evento da doença pneumocócica invasiva; profilaxia com vacina pneumocócica será considerada com a o registro em prontuário ou no banco de dados entre mais de duas semanas até 5 anos antes do isolamento de *S. pneumoniae*; infecção recorrente será considerada quando houver isolamento subsequente de *S. pneumoniae* em menos de 30 dias após a data do evento prévio; mortalidade relacionada a DPI será considerada quando o paciente morrer dentro de 30 dias após o isolamento de *S. pneumoniae*.

- Variáveis do estudo: Sexo ao nascimento, idade, contagem de células T CD4+, T CD8+, relação CD4/CD8, carga viral (estes parâmetros nos últimos 6 meses antes da identificação de DPI), uso de TARV, profilaxia com SXT, administração de vacina pneumocócica, comorbidades como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, uso de quimioterapia, uso de corticóide, uso de cocaína na sua forma inalatória, de crack, ou endovenosa, uso de álcool, tabagismo, se o paciente foi internado ou não, o tempo de internação hospitalar, tempo da internação no CTI e procedimentos realizados (ventilação mecânica, uso de vasopressores, hemodiálise), uso de antibiótico (nome do fármaco, tempo de uso do fármaco, via de administração, tempo de uso de beta-lactâmicos, uso de fármacos para tratamento dos germes atípicos ou não, material coletado para cultura, sensibilidade do isolado a penicilina e a SXT, desfecho do caso (óbito ou não), necessidade de procedimentos terapêuticos adicionais.

Critério de Inclusão: Pacientes atendidos no INI Evandro Chagas com doença pneumocócica invasiva e soropositivo para HIV serão os casos; pacientes incluídos na coorte de HIV/AIDS sem DPI, com idade +- cinco anos, de mesmo gênero, atendido no mesmo semestre e em cenário semelhante serão controles.

Metodologia de Análise de Dados: Análise estatística: Os dados serão expressos em tabelas de frequências e médias, desvios padrões, valores mínimos e máximos, e medianas. Na análise bivariada serão usados os testes do Chi-quadrado e Fisher. Para as variáveis contínuas, será utilizado o teste t de Student. Nos valores que estão expressos por mediana e intervalo

interquartilício, será usado o teste de Mann-Whitney. Um valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo. O pacote estatístico SPSS (versão 23.0, IBM Statistics, Chicago, IL, USA) e o programa Prism (versão 6.0, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) serão utilizados.

Desfecho Primário: Comparar pacientes infectados por HIV e DPI com infectados por HIV sem DPI, e deste modo identificar os fatores de risco associados a DPI.

Desfecho Secundário: Estimar a incidência da doença pneumocócica invasiva nos pacientes infectados por HIV atendidos no INI no período; Descrever a evolução clínica, laboratorial e os desfechos dos pacientes com DPI; Avaliar os fatores de risco associados a doença pneumocócica invasiva nos pacientes soropositivos para HIV comparando com pacientes soropositivos sem DPI; Avaliar a taxa de cobertura da vacina anti- pneumocócica; Avaliar a relação de contagem das células CD4 com o desfecho da mortalidade e tempo de internação nos pacientes infectados por HIV com DPI comparados com pacientes HIV positivos não infectados; Descrever a taxa de sensibilidade de *S. pneumoniae* a penicilina e a sulfametoxazol/trimetoprima (SXT); Descrever os esquemas de antimicrobianos empregados e procedimentos necessários no tratamento dos pacientes com doença pneumocócica invasiva."

Objetivo da Pesquisa:

"O objetivo geral do estudo é descrever os casos de doença pneumocócica invasiva nos pacientes atendidos no INI no período de janeiro 2005 a junho de 2020.

Objetivos Secundários:

Estimar a incidência da doença pneumocócica invasiva nos pacientes infectados por HIV atendidos no INI no período;

Descrever a evolução clínica, laboratorial e os desfechos dos pacientes com DPI;

Avaliar os fatores de risco associados a doença pneumocócica invasiva nos pacientes soropositivos para HIV comparando com pacientes soropositivos sem DPI;

Avaliar a taxa de cobertura da vacina antipneumocócica; Avaliar a relação de contagem das células CD4 com o desfecho da mortalidade e tempo de internação nos pacientes infectados por HIV com DPI comparados com pacientes HIV positivos não infectados;

Descrever a taxa de sensibilidade de *S. pneumoniae* a penicilina e a sulfametoxazol/trimetoprima(SXT);

Descrever os esquemas de antimicrobianos empregados e procedimentos necessários no tratamento dos pacientes com doença pneumocócica invasiva."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos: Há o potencial risco de perda de confidencialidade dos dados; contudo os pesquisadores se comprometem a manter sigilo sobre os mesmos.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

CEP: 21.040-360

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Benefícios: Conhecer melhor os fatores associados a doença pneumocócica invasiva em pessoas vivendo com HIV/AIDS, de modo a oferecer estratégias preventivas."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tamanho da Amostra no Brasil: 200

O estudo não é multicêntrico.

Não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco.

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)? Sim. De acordo com o pesquisador "Será consultado o prontuário eletrônico dos pacientes no sistema do INI, assim como o sistema de dados VITEK do Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios em busca das amostras positivas para *Streptococcus pneumoniae* em sítios estéreis. Banco de dados da coorte do LAPCLIN/AIDS será consultado para obtenção dos controles."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador solicita dispensa de TCLE no documento PB_Informações_Básicas com a justificativa de ser um estudo retrospectivo.

O pesquisador anexou termo de compromisso de utilização do dados.

Recomendações:

A seguinte recomendação constava do Parecer Consubstanciado n. 4.090.935, de 16/06/2020:

Sugere-se ao pesquisador:

1- Esclarecer no projeto que não há benefício direto ao participante da pesquisa.

COMENTÁRIO: Recomendação atendida. O pesquisador esclareceu no projeto "Não há benefício direto ao participante da pesquisa, mas pacientes com DPI podem ser beneficiados futuramente a partir de dados obtidos nesse estudo."

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.994

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A seguinte pendência constava do Parecer Consubstanciado n. 4.090.935, de 16/06/2020:

1- Incluir carta de solicitação de dispensa de TCLE na Plataforma Brasil.

CONCLUSÃO: Pendência atendida: o pesquisador anexou na PB carta solicitando dispensa de TCLE.

Não há óbice ético à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovação ad referendum da Sessão Plenária de 13/07/2020.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1542462.pdf | 17/06/2020 11:38:30 | | Aceito |
| Outros | Carta_resposta.pdf | 17/06/2020 11:38:05 | Cristiane da Cruz Lamas | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Dispensa_TCLE.pdf | 17/06/2020 11:37:44 | Cristiane da Cruz Lamas | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | DPI_HIV_AIDS_17_06_20.pdf | 17/06/2020 11:37:24 | Cristiane da Cruz Lamas | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhadeRosto_assinada2.pdf | 30/05/2020 11:16:20 | Cristiane da Cruz Lamas | Aceito |
| Outros | DPI_ficha_coleta_dados.pdf | 28/05/2020 11:28:50 | Cristiane da Cruz Lamas | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | TCUD.pdf | 28/05/2020 11:28:18 | Cristiane da Cruz Lamas | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Julho de 2020

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-9585

CEP: 21.040-360

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.994

**Assinado por: Mauro
Brandão Carneiro
(Coordenador(a))**

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Telefone: (21)3865-9585

CEP: 21.040-360

Município: RIO DE JANEIRO

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS - INI /
FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.994

Ficha de Coleta de dados / controles
Doença pneumocócica invasiva em pessoas vivendo com HIV/AIDS

Nome:
Nº do prontuário ou primeiro atendimento: Iniciais do paciente:.....
Data Internação Hospitalar ou consulta:..... Data alta:.....
Dias de internação:.....

Dados pessoais do paciente:

Telefone1:.....Telefone2:.....
Transferido de algum Hospital () NÃO () SIM, nome do Hospital de origem:

Perfil Sócio Demográfico:

Data de Nascimento:Sem informações: ()
Sexo biológico ao nascer: () Feminino () Masculino () Desconhecido
Orientação sexual/identidade de gênero: () LGBT () Desconhecido
Etnia: () Branco () Preto () Pardo () Amarelo () Indígena
Outros.....Sem informações: ()
Naturalidade:Sem informações: ()
Estado Civil: () Solteiro () Casado () Viúvo () Divorciado () União Estável
Outros:.....Sem informações: ()
Ocupação:Sem informações: ()

Escolaridade: () Analfabeto () Fundamental incompleto () Fundamental Completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Superior incompleto () Superior completo ()
Pós graduação Outros:.....Sem informações: ()
Renda Familiar: ≤ 1 salário
mínimo > 1 a ≤ 3 salários
mínimos >3 a < 5 salários
mínimos ≥ 5 salários
mínimos

Estilo de vida:

Tabagismo: NÃO (); Sem informações: ()
SIM(), qual a carga tabágica:

Alcoolismo: NÃO (); Sem informações: ()
SIM(), quantas unidades por semana/há quanto tempo:.....

Usa algum outro tipo de droga (cocaína, crack, etc) e via de administração?
NÃO (); Sem informações ()
SIM (), qual/quais/frequência/tempo:

Comorbidades:

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Mangueiras

UF: RJ

Telefone: (21)3865-9585

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 21.040-360

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS - INI /
FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.994

IRC em diálise |sim||não||Desconhecido| IRC sem diálise|sim||não||Desconhecido| DPOC
|sim||não||Desconhecido| ICC |sim||não||Desconhecido|
Hipertensão arterial |sim||não||Desconhecido| Asma |sim||não||Desconhecido|
Diabetes mellitus |sim||não||Desconhecido| Angina |sim||não||Desconhecido|
IAM prévio |sim||não||Desconhecido| Arritmias cardíacas |sim||não||Desconhecido|
AVC com sequela |sim||não||Desconhecido| AVC sem sequela |sim||não||Desconhecido|
Demência |sim||não||Desconhecido| Alcoolismo |sim||não||Desconhecido|
Cirrose hepática|sim||não||Desconhecido| Doença psiquiátrica
|sim||não||Desconhecido| Doenças reumáticas |sim||não||Desconhecido| Desnutrição
|sim||não||Desconhecido| Obesidade |sim||não||Desconhecido|
Tumor locorregional |sim||não||Desconhecido| Tumor metastático |sim||não||Desconhecido| Tumor
Hematológico |sim||não||Desconhecido| Imunossupressão |sim||não||Desconhecido| Uso de
corticosteroides |sim||não||Desconhecido|

Internação 1: sim () não ()

Data de internação1/ambulatorio1:..... Data de alta1:.....

Data de diagnóstico de HIV.....

Variáveis Relacionadas a HIV

*Caso novo de HIV?

NÃO (); Sem informação (); SIM (); data do diagnóstico:

Nadir CD4

Valor do Nadir/data: / Sem informação ()

CD4 mais recente/data: / Não () / Sem informação ()

CD8 mais recente/data: / Não () / Sem informação ()

Relação CD4/CD8(dividir CD4 por CD8):

Carga Viral mais recente/data: / Não () / Sem informação ()

Faz uso de Terapia Antiretroviral? SIM (); NÃO (); Sem informações ()

Histórico de esquema de ARV já usados previamente:.....

Ultimo esquema de TARV em uso:Em

uso de profilaxias primárias e/ou secundárias para infecções oportunistas?

.....

Vacina Pneumococica 23 V () sim () não Data(s):.....

Vacina Pneumococica 13V () sim () não Data:

Motivo da Internação:

| 1 | Quadro neurologico | 2 | Quadro respiratório | 3 | Quadro digestivo | 4 | Quadro urinario |

5 | Quadro hematologico | 6 | quadro renal / metabólico | 7 | Quadro dermatológico

| 8 | quadro cardiovascular [9] Outros

Escreva o diagnóstico da internação:.....

Diagnostico da alta hospitalar:.....

Material(is) coletado para cultura

Sangue:.....Data:.....

Líquor:.....Data:.....

Outros (liquido pleural, pericárdico, etc):.....Data:.....

.....
.....
.....

Antibiograma:

.....

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Telefone: (21)3865-9585

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 21.040-360

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS - INI /
FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.994

.....
.....
Foi isolado outro agente bacteriano/fungo na hemocultura, urinocultura, cultura de LCR, ou outro material?.....
Qual foi a espécie isolada?.....

Em relação ao ATB:

Uso prévio de ATB? |sim||não| (nome do fármaco, tempo de uso do fármaco, via de administração)

.....
Tratamento para doença:

Data de início:.....

Antibiótico betalactâmico utilizado: Nome do fármaco, tempo de uso do fármaco, dose administrada, via de administração: Outros fármacos usados concomitantemente: |sim||não|

Nome do fármaco, tempo de uso do fármaco, dose, via de administração:.....

.....
Foi isolado outro agente bacteriano/fúngico ou micobacteriano na hemocultura, urinocultura, cultura de LCR, ou outro material? () sim () não.....

Caso sim, qual foi a espécie isolada?.....

Resultado mais próximo ao diagnóstico (em até 72 horas)

Data:.....PAS.....PAD.....mmHg Freq. Card:.....bpm Freq.

resp:.....irpm Temp:.....oC SatO2:.....% (AA) (CN).....L/min (MR).....L/min

Diurese:..... ml/24h Glasgow:.....

Data:..... Peso:.....Kg Altura:.....cm IMC Kg/m2

Data:.....Hematócrito:.....% Hemoglobina:.....g/dL Plaquetas..... 10³/mm³

Leucócitos:..... x10³/mm³ Bastões:.....% Segmentados:.....% Linfócitos..... %

Data:..... TAP:.....seg. PTT:.....seg. INR:.....

Data:..... Creatinina:..... mg/dL Ureia:..... mg/dL Sódio: mEq/L

Potássio:.....mEq/L

Data:.....TGO:.....U/I TGP:.....U/I Bilirrubinas totais :.....mg% FA:U/I

GGT:.....U/I Albumina:.....g/dL Lactato: mmol/L

Data:.....LDH:..... UI/L CPK.....UI/L

Data:.....PCR.....mg/dL

Diagnósticos de infecções concomitantes a DPI:

Tuberculose: SIM (); NÃO (); Sem informação ()

Neurotoxoplasmose: SIM (); NÃO (); Sem informação ()

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Telefone: (21)3865-9585

CEP: 21.040-360

Município: RIO DE JANEIRO

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS - INI /
FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.994

Neurocriptococose: SIM (); NÃO (); Sem informação ()

Esporotricose: SIM (); NÃO (); Sem informação ()

Histoplasmose: SIM (); NÃO (); Sem informação ()

Outras:

Evolução no Hospital

Foi transferido a CTI: () SIM () NÃO

Data de transferência para o CTI:.....

Complicações referentes ao diagnóstico de DPI:

Insuficiência respiratória |sim||não| Ventilação não-invasiva |sim||não|

Ventilação Mecânica Invasiva |sim||não|

Insuficiência renal aguda |sim||não| Hemodiálise |sim||não|

Aminas vasoativas > 1h |sim||não| Parada cardiorrespiratória |sim||não|

Arritmia cardíaca |sim||não| Efeito massa intracraniano |sim||não|

Hemorragia digestiva |sim||não| Insuficiência Adrenal |sim||não|

Alta hospitalar:

Curado: |sim||não| Melhorado: |sim||não| Transferido: |sim||não| Óbito: |sim||não|

Data:..... Houve decisão para a limitação da terapêutica? |sim||não| Data:.....

Diagnostico de Alta hospitalar:

1).....

2).....

3).....

4).....

Último Seguimento:

Data do seguimento:.....

Óbito: |sim||não| **Data:**

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Telefone: (21)3865-9585

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 21.040-360

E-mail: cep@ini.fiocruz.br