



# Cobertura vacinal pneumocócica teórica: análise de sorotipos isolados de pacientes internados em hospital terciário

Cynthia Rocha Dullius<sup>1,a</sup>, Luciana Zani<sup>2,b</sup>, José Miguel Chatkin<sup>2,c</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
  2. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Hospital São Lucas, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3704-7913>  
b. <http://orcid.org/0000-0003-0916-9171>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-4343-025X>

Recebido: 25 fevereiro 2017.  
Aprovado: 3 setembro 2017.

Trabalho realizado no Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados de uma população internada em um hospital terciário para verificar a cobertura vacinal teórica das vacinas conjugada pneumocócica 13-valente (VCP13) e pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23). **Métodos:** Estudo transversal envolvendo 118 pacientes internados no Hospital São Lucas, na cidade de Porto Alegre (RS), cujas amostras de cultura de sangue, líquor ou outro líquido estéril apresentaram isolados de pneumococos entre janeiro de 2005 e dezembro de 2016. A cobertura vacinal teórica foi estudada em relação aos sorotipos observados na amostra e sua relação com os contidos nas vacinas pneumocócicas disponíveis no Brasil. **Resultados:** A maioria da população era masculina (n = 66; 55,9%), com mediana de idade de 57 anos (intervalo interquartil: 33-72 anos). O agravo mais frequente foi pneumonia, e o pneumococo foi mais frequentemente isolado em hemocultura. Mais de um quarto da população estudada tinha algum grau de imunossupressão (n = 34; 28,8%). Na amostra geral, 39 pacientes (33,1%) foram a óbito. Não houve associações significativas do número de óbitos com o tipo de comorbidades, internação em UTI ou necessidade de ventilação mecânica. A cobertura vacinal teórica da VPP23 e da combinação VCP13 + VPP23 foi de 31,4% e 50,8%, respectivamente. **Conclusões:** Nesta amostra, se os pacientes tivessem sido previamente vacinados com a combinação VCP13 seguida de VPP23, teoricamente, 50,8% dos casos de doença pneumocócica invasiva que necessitaram de internação hospitalar poderiam ter sido prevenidos potencialmente. Essa doença deve ser prevenida com a vacinação não só de crianças e idosos, mas também de adultos em idade economicamente ativa, para reduzir o custo socioeconômico, a morbidade e a mortalidade ainda associados à doença, especialmente em países subdesenvolvidos.

**Descritores:** Infecções pneumocócicas; Sorotipagem; Centros de atenção terciária.

## INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas causam cerca de quatro milhões de óbitos por ano globalmente, sendo a principal causa de morte em países em desenvolvimento.<sup>(1)</sup> O *Streptococcus pneumoniae* é o agente etiológico mais comum de infecções bacterianas do trato respiratório adquiridas na comunidade.<sup>(2)</sup> A doença pneumocócica invasiva (DPI) representa uma parcela das infecções causadas pelo pneumococo, pela qual há a contaminação de líquidos esterais por esse agente, isto é, quando culturas de sangue, líquor, líquido pleural ou outro local originalmente estéril apresentam-se com *S. pneumoniae*.

A DPI representa um alto custo socioeconômico,<sup>(3)</sup> com aumento da morbidade e da mortalidade (aguda e tardia),<sup>(4)</sup> especialmente em populações mais suscetíveis (crianças, idosos, portadores de comorbidades cardiológicas, portadores de comorbidades pulmonares e imunossuprimidos em geral).<sup>(5)</sup> A doença pneumocócica segue sendo a maior causa de morte prevenível por vacina no mundo em crianças abaixo de 5 anos de idade, mesmo com a mudança significativa da epidemiologia dessa doença após a implementação de programas de

vacinação rotineira na Austrália<sup>(6)</sup> e em países da Europa Ocidental.<sup>(7)</sup>

Nos EUA, após a comercialização da vacina conjugada pneumocócica 7-valente nos anos 2000, houve uma redução significativa no número de DPI em crianças até 5 anos de idade e em adultos com mais de 50 anos, por efeito de rebanho. Houve também uma substituição de sorotipos na comunidade por outros não previamente incluídos.<sup>(8)</sup> Com a introdução da 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13, vacina conjugada pneumocócica 13-valente) naquele mesmo país, o número de hospitalizações por DPI em crianças abaixo de 5 anos reduziu-se ainda mais, tendo tido também algum efeito sobre as hospitalizações por DPI entre alguns grupos etários de adultos.<sup>(9)</sup>

Considerando esses fatores, iniciou-se o presente estudo para avaliar as características microbiológicas das cepas invasivas de *S. pneumoniae* adquiridas na comunidade em pacientes internados em um hospital terciário com o intuito de verificar a cobertura teórica conferida pelas vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis no Brasil — PCV13 e 23-valent polysaccharide pneumococcal

## Endereço para correspondência:

Cynthia Rocha Dullius. Avenida Ipiranga, 6690, conjunto 302, Jardim Botânico, CEP 91530-001, Porto Alegre, RS, Brasil.  
Tel.: 55 51 3320-5002 ou 55 51 3336-0890. E-mail: cynthia@dullius.us  
Apoio financeiro: Nenhum.

vaccine (PPV23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente) — além de quantificar a possível prevenção. É importante a realização de estudos que verifiquem os sorotipos encontrados em DPI e a cobertura vacinal teórica oferecida pelas vacinas disponíveis para eventuais novas formulações dessas vacinas, incluindo sorotipos ainda não contemplados, para a verificação do efeito de rebanho e para conhecimento dos sorotipos envolvidos nas DPIs em cada localidade.

A diferença entre as duas vacinas encontra-se no tipo de imunização conferida: a PPV23 baseia sua capacidade de imunização na cápsula de polissacarídeo do pneumococo (resposta imunológica dependente de células B), enquanto a PCV13 causa estimulação de resposta imunológica dependente de células T (memória imunológica a longo prazo).<sup>(10)</sup>

As diferenças químicas e sorológicas das cápsulas são o que agrupam os pneumococos em diferentes sorotipos.<sup>(11,12)</sup> Cada sorotipo é distinguido pela estrutura química da cápsula, pela resposta sorológica, isto é, pela habilidade de reagir com anticorpos específicos contra o antígeno capsular, e por outras mutações específicas relacionadas. Entretanto, nem todos os mais de 90 sorotipos de pneumococo identificados causam doença. Alguns sorotipos são mais relacionados à resistência bacteriana, e outros são mais relacionados a óbitos e doença invasiva.<sup>(13)</sup> A PCV13 inclui os sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. A PPV23 inclui todos os da vacina anterior exceto o 6A e acresce mais 11 sorotipos: 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F.

Em face dessas indagações, propôs-se a presente investigação para buscar algumas respostas mais locais na tentativa de verificar semelhanças e diferenças com o que já se conhece a esse respeito em nível regional e nacional.

## MÉTODOS

Estudo transversal, descritivo e analítico, realizado com pacientes internados em um hospital terciário na cidade de Porto Alegre (RS), cujos líquidos nobres apresentaram identificação laboratorial de *S. pneumoniae*. O período de coleta foi entre janeiro de 2005 e dezembro de 2016. A análise da sensibilidade microbiana foi realizada através do método de Kirby-Bauer em ágar Mueller-Hinton (bioMérieux, Marcy l'Étoile, França) acrescido de sangue, tendo sido testados eritromicina, levofloxacino, oxacilina, sulfametoxazol/trimetoprima e vancomicina. Foram considerados sensíveis à penicilina todos os casos que apresentaram um halo de inibição igual ou superior a 20 mm para oxacilina (1 µg). Aqueles que tiveram halo inferior ou igual a 19 mm para esse antibiótico foram submetidos a ETEST® (bioMérieux) de penicilina para a determinação da concentração mínima inibitória. Os critérios para a determinação dos antibióticos a serem testados, bem como os de interpretação dos halos de inibição e de sensibilidade ou de resistência à penicilina após a realização de ETEST®, seguiram as

recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>(14)</sup> Através da revisão dos prontuários dos pacientes foram coletados dados clínicos e demográficos.

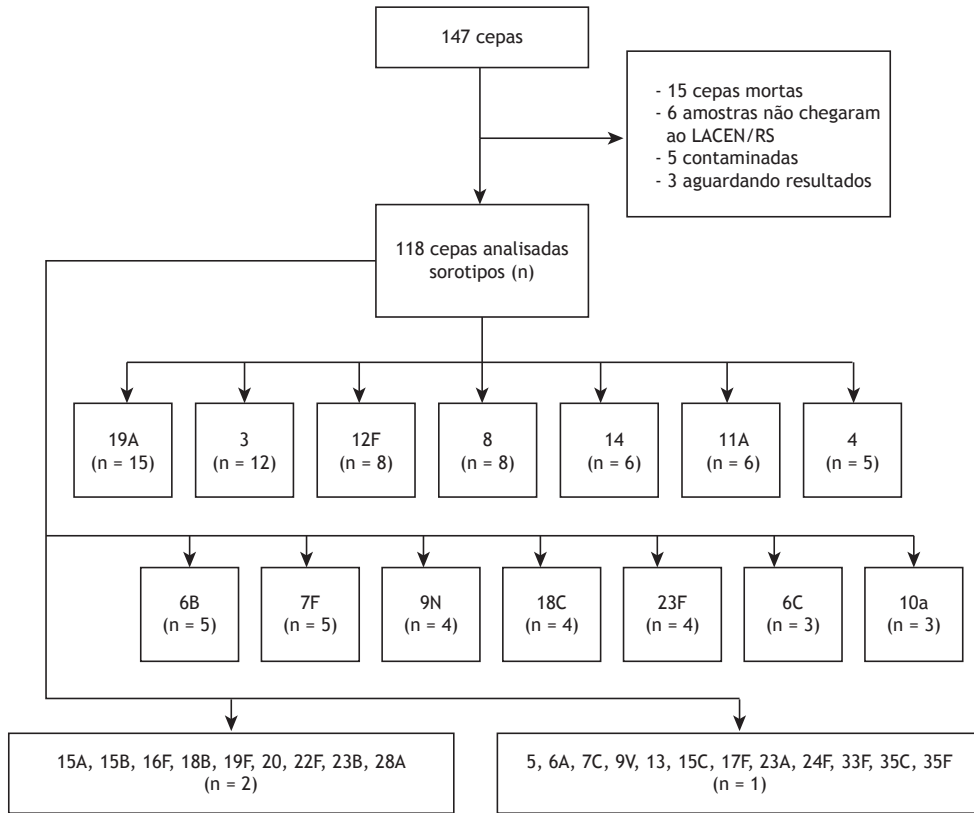
A cobertura vacinal não estava explicitada nos prontuários, tendo sido teorizada e correlacionada com os sorotipos encontrados na amostra, isto é, procurou-se relacionar cada sorotipo encontrado com a eventual cobertura das vacinas disponíveis no país. As culturas de pneumococos foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz, na cidade de São Paulo (SP), via o Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul, para a realização da sorotipagem. Decidiu-se pela inclusão de pacientes com imunossupressão na amostra estudada, pois o objetivo era verificar se os sorotipos encontrados na amostra estavam contemplados nas vacinas disponíveis. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e proporções, as quantitativas simétricas foram descritas por médias e desvios-padrão, e as quantitativas assimétricas foram descritas por medianas e intervalos interquartil (II). A comparação de dados quantitativos foi realizada por análise de homogeneidade de variância (teste de Cochran), enquanto o teste de McNemar foi utilizado para dados nominais. O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram analisados através do programa SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). O estudo obteve aprovação da Comissão Científica da Escola de Medicina e do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sob o número 56187816.5.0000.5336.

## RESULTADOS

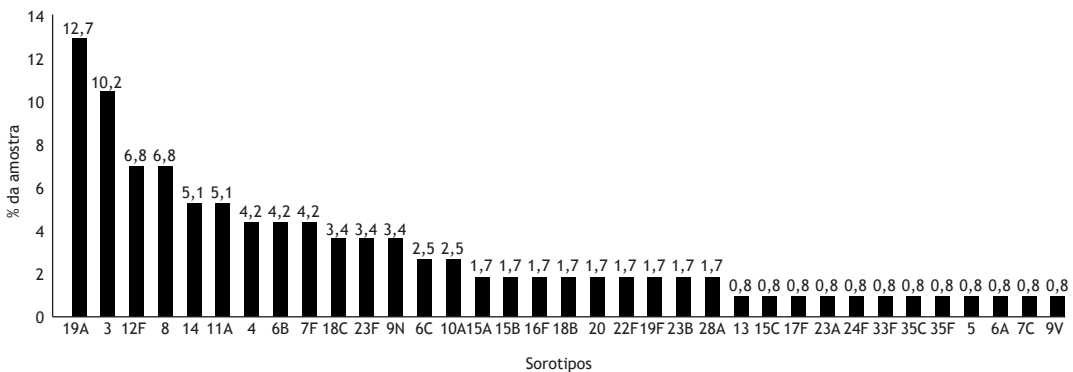
Foram consideradas inicialmente 147 cepas de pneumococo, com posterior análise de 118 (perda de 15 cepas mortas, 6 extravios de amostras, 5 amostras contaminadas e 3 aguardando resultado). Os sorotipos mais comuns foram, em ordem decrescente, 19A, 3, 12F, 8, 14 e 11A (Figura 1). A Figura 2 apresenta a proporção dos sorotipos na amostra estudada.

Os pacientes estudados eram em sua maioria do gênero masculino ( $n = 66$ ; 55,9%), com mediana de idade de 57 anos (II: 33-72 anos). O agravo mais frequente foi pneumonia ( $n = 90$ ; 76,3%), seguido de meningite ( $n = 12$ ; 10,2%). A cultura mais comum foi a de sangue ( $n = 101$ ; 85,6%), seguida da de líquido cefalorraquidiano ( $n = 15$ ; 13,7%). A mortalidade global foi de 33,1% ( $n = 39$ ). Pacientes imunossuprimidos (HIV e/ou neoplasias e/ou uso de corticoides e/ou uso de imunossupressores) corresponderam a 28,8% ( $n = 34$ ) da amostra. Na população estudada, 19 pacientes (16,1%) apresentavam comorbidades pneumológicas, e 58 (49,2%) tinham registro de internação hospitalar prévia. Houve necessidade de internação em UTI e de uso de ventilação mecânica (VM) em 41 casos (34,7%) e em 28 (23,7%), respectivamente (Tabela 1).

Ao comparar-se a presença/ausência de comorbidades como fator de risco para mortalidade, assim como necessidade de internação em UTI, de utilização de VM e de traqueostomia, não foram encontradas



**Figura 1.** Fluxograma da análise de sorotipos na população estudada. LACEN/RS: Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul.



**Figura 2.** Frequência de sorotipos na amostra estudada.

diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2). Não houve correlação significativa entre mortalidade e os diferentes sorotipos.

Em relação à sensibilidade aos antimicrobianos, a proporção de amostras resistentes a sulfametoxazol/trimetoprima, eritromicina, penicilina e levofloxacino foi de, respectivamente, 37,3%, 17,8%, 9,3% e 1,7%. Não houve casos de resistência à vancomicina. Através do teste de McNemar para comparações múltiplas, observou-se que as cepas apresentaram menor sensibilidade a sulfametoxazol/trimetoprima e maior sensibilidade a vancomicina e levofloxacino.

A Tabela 3 apresenta a cobertura teórica das vacinas PCV13 e PPV23, assim como a combinação das duas, em relação à mortalidade. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,508$ ).

### DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou dados sobre a sorotipagem de pneumococos relacionados a DPI em pacientes internados em um hospital que recebe uma parte considerável da população com DPI de uma cidade polo no Brasil. Foi possível a análise de sorotipos de pneumococos em 118 casos (80,27%) da amostra total.

Os sorotipos mais frequentes em nossa amostra, em ordem decrescente, foram 19A, 3, 12F, 8, 14 e

11A, sendo o 19A responsável por 12,7% da amostra total. A literatura baseada em cepas brasileiras tende a apontar para o sorotipo 14 como sendo o mais comum.<sup>(15-19)</sup> Usualmente, os sorotipos relacionados a uma maior taxa de mortalidade são os sorotipos 3, 6A, 6B, 8, 19F, 23F e 6C, enquanto aqueles relacionados a uma menor taxa de mortalidade são os sorotipos 23A, 35B e 35F.<sup>(20)</sup> Na casuística aqui avaliada, não houve diferenças significativas entre o sorotipo e a ocorrência de óbito. No Brasil, a frequência do sorotipo 20B tem aumentado atualmente,<sup>(21)</sup> mas houve uma baixa detecção na amostra aqui estudada.

No presente estudo, conforme demonstrado na Tabela 3, a cobertura vacinal teórica da PPV23 e da combinação PCV13 + PPV23 foi de 31,4% e 50,8%, respectivamente. Isso significa que, teoricamente, pacientes duplamente vacinados apresentariam uma redução no número de casos de DPI relacionados aos sorotipos verificados no presente estudo. Andrade et al.<sup>(18)</sup> e Mott et al.<sup>(16)</sup> verificaram, respectivamente, uma cobertura vacinal teórica da PCV13 de 94,1% e 64,5%, bem superior aos nossos resultados.

Em 1988, foi registrado o primeiro caso de resistência à penicilina no Brasil.<sup>(22)</sup> e, em 2006, Camargos et al. publicaram que a vacina conjugada pneumocócica 7-valente cobria 89% dos pneumococos resistentes àquele antibiótico, podendo então a vacina ajudar a reduzir a disseminação dessas cepas e diminuir assim a necessidade de antibióticos.<sup>(23)</sup> Independentemente da existência de vacinas, o aumento da resistência pneumocócica à penicilina está se tornando preocupante,<sup>(16)</sup> podendo no futuro haver falência terapêutica ao se iniciar uma terapia antimicrobiana empírica.<sup>(24)</sup> Já em 2006, Zettler et al. relataram uma prevalência de 22,8% de cepas resistentes à penicilina em culturas de líquidos nobres e de escarro.<sup>(25)</sup> Outros autores brasileiros encontraram resistência à penicilina de 13,3% e resistência à sulfametoxazol/trimetoprima, de 37,7%-80,0% das cepas.<sup>(16,18)</sup> No presente estudo, essas resistências foram, respectivamente, de 9,3% e 37,3%, e não houve resistência à vancomicina. Os sorotipos 9 e 14 parecem estar associados a uma maior resistência à penicilina,<sup>(26)</sup> resultado não encontrado na amostra aqui estudada.

Como já exposto em outros estudos,<sup>(27,28)</sup> o agravo mais frequente de DPI foi a pneumonia adquirida na comunidade (n = 90; 76,3%). O pneumococo é mais frequentemente isolado a partir de hemoculturas,<sup>(18,29)</sup> achado similar em nosso estudo (n = 101; 85,6%).

**Tabela 1.** Caracterização da amostra (N = 118).<sup>a</sup>

Variáveis	Resultados
Idade, anos <sup>b</sup>	57 (33-72)
Gênero masculino	66 (55,9)
Agravo principal	
Pneumonia	90 (76,3)
Meningite	12 (10,2)
Mastoidite/abscesso abdominal	3 (2,5)
Desconhecido/outros	14 (11,9)
Mortalidade	39 (33,1)
Material	
Sangue	101 (85,6)
Líquido cefalorraquidiano	15 (13,7)
Líquido abdominal/outros	4 (3,4)
Comorbidades clínicas	
Oncologia	16 (13,6)
Cardiologia	48 (40,7)
Pneumologia	19 (16,1)
Gastroenterologia	14 (11,9)
Neurologia	25 (21,2)
Reumatologia	4 (3,4)
Endocrinologia	26 (22,0)
Nefrologia	13 (11,0)
Imunossupressão <sup>c</sup>	34 (28,8)
Uso de drogas	
Lícitas	
Tabagismo	
Sim	23 (19,5)
Não	54 (45,8)
Ex-tabagista	4 (3,4)
Ignorado	37 (31,4)
Etilismo	
Sim	5 (4,2)
Não	80 (67,8)
Ignorado	33 (28,0)
Ilícitas	2 (1,7)
Internações prévias	58 (49,2)
Interação em UTI	41 (34,7)
Utilização de ventilação mecânica	28 (23,7)
Traqueostomia	2 (1,7)
Tempo de internação, dias <sup>b</sup>	10 (5-19)

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%), exceto onde indicado. Valores expressos em mediana (intervalo interquartil).

<sup>c</sup>HIV e/ou neoplasia e/ou uso de corticoides e/ou uso de imunossuppressores.

**Tabela 2.** Desfechos selecionados conforme a presença de comorbidades.<sup>a</sup>

Desfechos	Sem comorbidades (n = 24)	Com comorbidades (n = 94)	p
Mortalidade	4 (16,7)	35 (37,2)	0,095
Necessidade de UTI	8 (33,3)	33 (35,1)	1,000
Necessidade de ventilação mecânica	5 (20,8)	23 (24,5)	0,917
Traqueostomia	1 (4,2)	1 (1,1)	0,367

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%).

**Tabela 3.** Cobertura vacinal teórica.<sup>a</sup>

Coberturas das vacinas	Amostra total <sup>b</sup> (N = 118)	Óbito (n = 39)	Não óbito (n = 77)	p
Apenas VCP13 <sup>c</sup>	1 (0,8)	1 (2,6)	0 (0,0)	0,508
Apenas VPP23 <sup>d</sup>	37 (31,4)	12 (30,8)	25 (32,5)	
VCP13 + VPP23	60 (50,8)	19 (48,7)	41 (53,2)	
Sem cobertura	20 (16,9)	7 (17,9)	11 (14,3)	

VCP13: vacina conjugada pneumocócica 13-valente; e VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). <sup>b</sup>Dois pacientes com desfecho desconhecido (sem cobertura vacinal). <sup>c</sup>Sorotipo 6A.

<sup>d</sup>Sorotipos 3, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F.

Ao se estudar as comorbidades na presente amostra em relação a mortalidade e necessidade de UTI e/ou VM, não foram detectadas diferenças significativas, sendo a mortalidade geral em nossa amostra de 33,1% (n = 39).

Parte crucial do tratamento da doença pneumocócica, invasiva ou não, é o uso de antimicrobianos, que podem ser decisivos no progresso e no prognóstico da doença.<sup>(30,31)</sup> Alguns autores sugerem que a vigilância apenas de casos que necessitaram de hospitalização provavelmente subestima o real custo socioeconômico da DPI.<sup>(32)</sup> O diferencial para reduzir a alta morbidade, mortalidade<sup>(4,33,34)</sup> e custo socioeconômico<sup>(3)</sup> da doença obrigatoriamente cursa através da prevenção.

Ainda não há consenso se seria possível substituir a PPV23 pela PCV13 em adultos, considerando-se que, mesmo sem o maior número de sorotipos, mas por produzir mais anticorpos em longo prazo, a PCV13 seria melhor para a população adulta.<sup>(35,36)</sup> Alguns autores discordam dessa posição, enfatizando que os estudos de custo-efetividade de vacinação de adultos com a PCV13 (ao invés da com PPV23) sofreram influência de vieses. Entre esses vieses, são citados o pequeno efeito de rebanho obtido com o uso da PCV13 em crianças e a pequena prevenção contra a pneumonia adquirida na comunidade alcançada com uso de PPV23 em adultos com algum tipo de imunossupressão.<sup>(35,37)</sup>

Outro ponto a ser confirmado é o aparente aumento da frequência de DPI por sorotipos não vacinais em alguns locais, inclusive no Brasil.<sup>(19)</sup> Acredita-se que isso se deva ao aumento do número de crianças vacinadas, com consequente efeito de rebanho, e a progressiva substituição de sorotipos vacinais por outros não vacinais na etiologia dos casos.

O presente estudo teve por objetivo buscar algumas respostas mais locais, isto é, buscou verificar se os sorotipos em nosso meio estariam de acordo com os do restante do Brasil, fazendo uma conexão entre esses achados e a cobertura vacinal teórica das duas vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis. Os

presentes resultados reforçam a necessidade de uma política intensiva de vacinação pneumocócica, não só da população infantil, mas da população adulta a partir de 18 anos de idade com comorbidades, assim como da população idosa, com o intuito de reduzir a morbidade e a mortalidade ainda muito altas da DPI, especialmente em países em desenvolvimento.<sup>(2,27,29,38,39)</sup>

A importância do presente estudo foi demonstrar que há vários sorotipos de pneumococos que causaram DPI em nossa amostra de pacientes que não estão cobertos pelas atuais formulações das vacinas disponíveis (em 49,7% dos casos). Esse perfil de cobertura teórica mostra nossa realidade, devendo ser comparada a estudos similares em outras localidades.

Nosso estudo teve algumas limitações: como a sorotipagem foi realizada em outra instituição conveniada, e algumas amostras não puderam ser aproveitadas nesse levantamento. Com isso, o número de casos tornou-se menor do que inicialmente previsto. Além disso, as informações de cobertura vacinal não constavam nos prontuários da maioria dos casos incluídos. Por esse motivo, foi necessário avaliar a cobertura vacinal teórica, isto é, buscou-se verificar se os sorotipos encontrados estariam cobertos pelas vacinas disponíveis.

O aumento da resistência antimicrobiana e a grande diversidade dos sorotipos são elementos-chave que devem ser levados em conta ao se tratar de um tema tão importante na prática clínica: a prevenção e o tratamento de doenças pneumocócicas.<sup>(40)</sup>

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Profa. Dra. Maria C. Brandileone o apoio a esse estudo no Instituto Adolfo Lutz. Agradecem também à microbiologista Vany Pagnussatti do Laboratório de Microbiologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul a realização das culturas dos pneumococos.

## REFERÊNCIAS

- Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(3):404-6. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-405PS>
- Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369(2):155-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209165>
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67(1):71-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
- Burgos J, Luján M, Larrosa MN, Fontanals D, Bermudo G, Planes AM, et al. Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: the importance of pneumococcal serotypes [abstract]. *Eur Respir J.* 2014;43(2):545-53. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050413>

5. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, Pedro-Botet ML, Fontanals D, Quesada MD, et al. The problem of early mortality in pneumococcal pneumonia: a study of risk factors. *Eur Respir J*. 2015;46(2):561-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.00034415>
6. Flego KL, Truman G, Sheppard V, Gilmour RE. Invasive pneumococcal disease in western Sydney, 2002-2010. *N S W Public Health Bull*. 2011;22(11-12):219-21. <https://doi.org/10.1071/NB11012>
7. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe [abstract]. *BMC Infect Dis*. 2015;15:419. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1147-x>
8. Huang SS, Johnson KM, Ray GT, Wroe P, Lieu TA, Moore MR, et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States [abstract]. *Vaccine*. 2011;29(18):3398-412. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.088>
9. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):387-94. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70032-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70032-3)
10. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Polysaccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens [abstract]. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(1):27-35. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.27>
11. Dubos R, Avery OT. Decomposition of the capsular polysaccharide of pneumococcus type III by a bacterial enzyme. *J Exp Med*. 1931;54(1):51-71. <https://doi.org/10.1084/jem.54.1.51>
12. Avery OT, Dubos R. The protective action of a specific enzyme against type III Pneumococcus infection in mice [abstract]. *J Exp Med*. 1931;54(1):73-89. <https://doi.org/10.1084/jem.54.1.73>
13. Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenges. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;15(1):5-20. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.01.003>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage on the Internet]. Brasília: ANVISA [cited 2017 Feb 20]. Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão: Norma Aprovada – Oitava Edição. 2003. M2-A8;23(1) [Adobe Acrobat document, 58p.]. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/servicos/documentos/manuais/clsi/clsi\\_OPASM2-A8.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicos/documentos/manuais/clsi/clsi_OPASM2-A8.pdf)
15. Mantese OC, Paula Ad, Almeida VV, Aguiar PA, Walkers PC, Alvares JR, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):495-502. <https://doi.org/10.2223/JPED.1950>
16. Mott M, Caierao J, Rosa da Cunha G, Rodrigues Perez LR, Matusiak R, Pilger de Oliveira KR, et al. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2014;20:47-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.11.009>
17. Leite CR, Azevedo J, Galvão VS, Moreno-Carvalho O, Reis JN, Nascimento-Carvalho C. Clinical and bacteriological characteristics of invasive pneumococcal disease after pneumococcal 10-valent conjugate vaccine implementation in Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):56-60. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.005>
18. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa V Jr, Brandileone MC, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012;30(10):1901-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.012>
19. Verani JR, Domingues CM, de Moraes JC; Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2015;33(46):6145-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.007>
20. Weil-Olivier C, Gaillat J. Can the success of pneumococcal conjugate vaccines for the prevention of pneumococcal diseases in children be extrapolated to adults? *Vaccine*. 2014;32(18):2022-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.008>
21. Caierão J, Sant'Anna FH, Hawkins P, Cunha GR, Mott M, Falci DR, et al. Characteristics of serogroup 20 S.pneumoniae isolates from Brazil. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):418. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1773-y>
22. de Sousa Marques HH, Yamamoto M, Sakane PT, Caiiffa-Filho HH, Figueiredo Mendes CM. Relatively penicillin-resistant pneumococcal meningitis in a Brazilian infant. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7(6):433-4. <https://doi.org/10.1097/00006454-198806000-00017>
23. Camargos P, Fischer GB, Mocelin H, Dias C, Ruvinsky R. Penicillin resistance and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(3):209-14. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.004>
24. Jones RN, Jacobs MR, Sader HS. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agent*. 2010;36(3):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.04.013>
25. Zettler EW, Scheibe RM, Dias CA, Santafé P, Santos DS, Moreira Jda S, et al. Determination of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from southern Brazil by PCR. *Int J Infect Dis*. 2006;10(2):110-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.04.005>
26. Pinto TC, Kegele FC, Dias CA, Barros RR, Peralta JM, Merquior VL, et al. *Streptococcus pneumoniae* Serotypes 9 and 14 Circulating in Brazil over a 23-Year Period Prior to Introduction of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: Role of International Clones in the Evolution of Antimicrobial Resistance and Description of a Novel Genotype. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6664-6672. <https://doi.org/10.1128/AAC.00673-16>
27. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 5:45-51. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12461>
28. Stamboulian D, Vazquez H, Confalonieri V, Bradleone MC, Kfour R, Corso A. Multicenter Retrospective Study on *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Isolated from Adult Patients with Invasive Pneumococcal Disease in Latin America [abstract panel on the Internet]. Philadelphia, PA: ID Week 2014; 2014 Oct 11 [cited 2017 Jan 20]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2014/webprogram/Paper47038.html>
29. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-71. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70060-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70060-8)
30. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in: *Crit Care*. 2008;36(4):1394-6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41>
31. Uppu DS, Ghosh C, Haldar J. Surviving sepsis in the era of antibiotic resistance: are there any alternative approaches to antibiotic therapy? *Microb Pathog*. 2015;80:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.02.001>
32. Andrade AL, Silva SA, Martelli CM, Oliveira RM, Morais Neto OL, Siqueira Júnior JB, et al. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. *Cad Saude Publica*. 2004;20(2):411-21. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000200008>
33. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death to 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. [Internet]. Vol. 380. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
34. Naucles P, Darenberg J, Morfeldt E, Ortvist A, Henriques Normark B. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax*. 2013;68(6):571-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203106>
35. Esposito S, Principi N. Pneumococcal vaccines and the prevention of community-acquired pneumonia. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:124-9. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.02.003>
36. Fedson DS, Guppy MJ. Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(6):1382-4. <https://doi.org/10.4161/hv.24692>
37. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3>
38. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014;32(35):4495-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.042>
39. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153141>
40. Tali-Maamar H, Lalam R, Bentchouala C, Touati D, Sababou K, Azrou S, et al. Reprint of: Serotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Algeria from 2001 to 2010. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 6:G25-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.019>