

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

Jaqueline Elisa Verardo Benedetti

**COLONIZAÇÃO POR
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE:
manifestações respiratórias em coorte
de crianças vacinadas com seguimento
de um ano**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2021**

Jaqueline Elisa Verardo Benedetti

Colonização por *Streptococcus pneumoniae*: manifestações respiratórias em coorte de crianças vacinadas com seguimento de um ano

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Cícero Armídio Gomes Dias
Co-orientador: Dr. João Carlos Batista Santana

**Porto Alegre
2021**

Catálogo na Publicação

Verardo, Jaqueline Elisa

Colonização por *Streptococcus Pneumoniae*:
manifestações respiratórias em coorte de crianças
vacinadas com seguimento de um ano / Jaqueline Elisa
Verardo. -- 2021.

116 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2021.

Orientador(a): Prof. Dr. Cícero Armídio Gomes Dias ;
coorientador(a): Prof. Dr. João Carlos Batista Santana.

1. Pneumococo. 2. Portador / carreamento. 3. Vacina
conjugada. 4. Pneumonia. 5. Crianças de 18 a 59 meses. I.
Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

COLONIZAÇÃO POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*: manifestações respiratórias em coorte de crianças vacinadas com seguimento de um ano

Jaqueline Elisa Verardo Benedetti

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Porto Alegre, 21 de setembro de 2021.

Banca Examinadora:

Dr. Pedro Alves d'Azevedo
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

Dr. Gilberto Bueno Fischer
Universidade de Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

Dr. Juliana Caierão
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Dedico este trabalho ao meu esposo Luiz Carlos, que sempre me mostra que desistir não é uma possibilidade.

Ao meu filho João Pedro que, por meio de sua sabedoria, me fez ver que o conhecimento torna a alma mais leve e pura.

A meu pai (*in memoriam*), por ser um homem da ciência sem saber.

À minha mãe, por me mostrar que mulheres com conhecimento podem muito.

Às Enfermeiras que dedicam sua causa e são responsáveis pela consolidação da mais relevante intervenção em saúde pública, o SUS.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu companheiro de vida, Luiz Carlos Benedetti (Caio), pelo seu apoio incondicional, dividindo comigo todos os momentos de alegria, conquistas, superação, angústia, medo e insônia, mas, principalmente, por me ensinar que o respeito, a cumplicidade e o amor transformam, unem e completam.

Ao meu filho, João Pedro Verardo Benedetti (JP) que me inspira a cada dia a querer ser uma pessoa melhor, com a sua seriedade, serenidade, responsabilidade e determinação. Orgulho que tenho ao contar para os quatro cantos o presente que recebi ao ser mãe.

Caio e JP, serei eternamente grata pelo apoio e compreensão e, principalmente, por embarcarem e permanecerem comigo nessa caminhada. São meus esteios de segurança, aos quais devo e divido minhas conquistas. Palavras não podem definir o quanto amo vocês.

A meus pais, Arlindo (*in memoriam*) e Marlene Verardo, agradeço por sempre priorizarem a educação dos filhos, deixando como legado a ética e a honestidade, mostrando que esse é o único caminho a seguir. O empenho de ambos para trilharmos esse caminho foi inspirador e o sentimento de orgulho, tenho certeza, é recíproco.

Aos meus irmãos, Cristine, Aline, Rosane e Ronaldo, que me dão forças e incentivo para continuar a caminhada. Obrigada pela torcida em tudo o que eu faço, por todas as vezes que podemos nos reencontrar. Vocês me renovam e me dão forças.

À minha família extensa, meu alicerce, muito obrigada pela paciência, compreensão, motivação, apoio incondicional e incentivo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cicero Dias que, mesmo sem me conhecer, abriu as portas da pesquisa, acreditou nas minhas potencialidades e trilhou esse desafio comigo e, entre outros ensinamentos, me apresentou o mundo dos pneumococos. Obrigada pela sua disponibilidade em prestar toda a orientação e esclarecimentos necessários para o meu bom desempenho durante as atividades acadêmicas e pelo acompanhamento exercido na execução deste trabalho, pela troca de experiência profissional e de conhecimento, além da amizade. Muito obrigada pela pessoa que és, paciente, com extrema sabedoria, competente, dedicado, motivador nos momentos em que tudo parecia perdido. Seus exemplos, como cientista e como pessoa, são inspiradores. Muito obrigada.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. João Carlos Santana, o Joca, que também, sem me conhecer, aceitou entrar nessa empreitada. Sempre solícito, com um sorriso motivacional e alto astral, mostrando caminhos possíveis. Obrigada pela troca de experiência profissional, de conhecimento, por ter achado tempo mesmo tendo que estar na linha de frente do Covid, além da amizade.

Ao PPG Ciências da Saúde, a todos os funcionários, professores e colegas pelos ensinamentos vivenciados nas disciplinas, seminários e cursos dos quais participei.

Ao NUPESQ - Departamento de Núcleo de Apoio ao Pesquisador, na pessoa da Cristiane Bündchen, pelo apoio e paciência com tantas demandas da parte estatística.

A UFCSPA por primar pela excelência e ser essa Universidade de destaque que cativa seus integrantes por meio desse sistema praticamente “familiar” de acolhimento. Enquanto pude circular por suas dependências, usufrui de experiências maravilhosas. Obrigada pela oportunidade de fazer parte do mundo acadêmico e executar este projeto.

Ao Centers for Disease Control and Prevention - CDC pelas análises das amostras coletadas.

Ao Instituto Moriguchi, na pessoa da Dra. Neide Bruscato, colega de pesquisa, sem a qual este trabalho não teria acontecido. Obrigada pelo apoio e pela logística. Também por ser essa pessoa altruísta e que faz de um tudo para que a ciência aconteça. Tenho muito orgulho de você, considero você como uma irmã.

Aos colegas da rede municipal de saúde de Veranópolis, enfermeiros, técnicos de enfermagem, agentes comunitários de saúde, pediatras, auxiliares administrativos, secretárias, agradeço pela camaradagem e pronto atendimento de minhas solicitações para recrutamento de participantes e coleta de dados.

Ao Hospital Comunitário São Peregrino Lazziozi – HCSPL, pela disponibilidade dos prontuários para coleta de informações. Às secretárias, pediatras e otorrinolaringologista da rede privada de saúde de Veranópolis, pela disponibilidade das informações.

À estudante de Enfermagem Giulia Coser Rios pelo auxílio com as referências bibliográficas.

Aos queridos amigos do grupo de pesquisa do Laboratório de Microbiologia, por terem me recebido tão bem, me fazendo sentir parte desse grupo. As pós-doc

Muriel Barros e a Daniele Oliveira pela ajuda, apoio e disponibilidade. Ao Pedro Pedrotti pela assistência com o banco de dados, a coleta de informações e as amostras. À Juliana Comerlato, ao Tiago Fetzner, à Gabriela Rosa da Cunha, à Amanda Robaina e ao Leonardo Carvalho pelo empenho nas maratonas de coletas mensais e com o trabalho. À Mariana Mott por iniciar um projeto tão arrojado e desafiador que produziu vários frutos, um deles, o meu projeto de pesquisa. Também pelas análises que foram utilizadas em minha pesquisa e pela parceria.

Às queridas amigas Kauana Pizzutti e Josiane Trevisol pelo apoio técnico, cumplicidade, coleguismo, amizade, companheirismo e parceria firmada que ultrapassam em muito esse trabalho.

Este trabalho é dedicado a todos que contribuíram para a minha formação e que compartilharam esse objetivo comigo, a quem expresso meu agradecimento.

E, por fim, agradeço a todas as crianças que participaram do estudo e a seus pais ou responsáveis, que confiaram em nossa solicitação.

Muito obrigada. Sou muito grata a todos!

*"O que vale na vida não é o ponto de partida e
sim a caminhada. Caminhando e semeando, no
fim terás o que colher."*

Cora Coralina

RESUMO

O *Streptococcus pneumoniae* é um agente potencialmente patogênico de preocupação global, pois está associado à uma elevada taxa de morbimortalidade, sobretudo em crianças que, muitas vezes, são responsáveis pela transmissão desse agente entre adultos e idosos. Mas, para que a doença ocorra, ela precisa ser precedida de colonização da nasofaringe, condição essa que pode levar à ocorrência do processo infeccioso. A implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) no calendário nacional infantil foi um grande avanço para a saúde brasileira, verificado, em um primeiro momento, pelo seu impacto na redução de doença pneumocócica invasiva (DPI). Atualmente, observa-se a adaptação dos microrganismos circulantes em que sorotipos vacinais são substituídos por não vacinais (SNV), fazendo com que a taxa geral de colonização não diminua e que os sorotipos vacinais ainda ocorram. Há poucos estudos longitudinais e prospectivos acompanhando um número grande de crianças em idade pré-escolar por longos períodos, relacionando colonização e doença respiratória. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a influência da colonização por *Streptococcus pneumoniae* em crianças vacinadas quanto a desfechos infecciosos em um ano de observação. Para este estudo de coorte, foram elegíveis 228 crianças (perda 1,3%) entre 18 a 59 meses de idade, que tiveram coletado material de sua nasofaringe no "tempo zero", cujas famílias foram entrevistadas no "fim do seguimento". Finalizaram o acompanhamento, 225 participantes de pesquisa que, entre março de 2019 e outubro de 2020, foram entrevistados e a coleta de dados em prontuário realizada. Observamos uma alta taxa de colonização, 64,4%, e a presença de um único sorotipo vacinal pertencente a PCV10, o 6B (2,8% dos colonizados). Ser do sexo masculino mostrou associação para colonização ($p=0,039$). Quanto aos SNV (não PCV10 não PCV13), foram encontrados em 57% da coorte de colonizados, demonstrando a ocorrência do fenômeno *replacement*. Verificou-se que as crianças colonizadas por pneumococos não possuem risco aumentado para doenças respiratórias ou uso de antimicrobianos, não havendo associação entre essas variáveis. É plausível que altas coberturas vacinais e a observação prolongada da coorte, aliadas à alta ocorrência de SNV, que por consequência possuem menor virulência, possam ter levado a essa nulidade de associação. A única ressalva observada ocorreu caso a colonização aconteça pelo sorotipo 6B, mostrando a associação com a pneumonia em crianças abaixo de 2 anos de idade ($p=0,016$), exibindo uma observação inédita, não sendo encontrado outro relato semelhante até onde se tem conhecimento. Este ensaio mostrou que estar ou não portando *Streptococcus pneumoniae* não influenciou a ocorrência de doença respiratória em uma população de crianças totalmente vacinada, excetuando-se a pneumonia para os menores de 2 anos, quando a colonização ocorre pelo sorotipo 6B. Estudos que objetivam determinar e compreender a prevalência da colonização pneumocócica e a dinâmica de circulação dos sorotipos, como este, são de extrema importância por servirem de subsídio para o delineamento de estratégias direcionadas às políticas públicas no âmbito infantil, como por exemplo, o aumento da valência da vacina antipneumocócica disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com repercussões individuais e coletivas.

Palavras-chave: Infecção pneumocócica. Colonização. Vacinas conjugadas. Pneumonia. Lactentes e pré-escolares.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is a potentially pathogenic agent of global concern, since it is associated to high morbidity and mortality rates, especially among children, who often are responsible for the transmission of this agent among adults and elderly. But, for the disease to occur, it needs to be preceded by colonization of the nasopharynx, which may lead to an infectious process. The implementation of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in the national schedule for children meant a great progress for Brazilian health, verified, at first, by its impact in the decrease of invasive pneumococcal disease (IPD). The adaptation of circulating microorganisms is currently observed: vaccine serotypes are replaced by non-vaccine serotypes (NVT), so that overall colonization rate does not decrease, and vaccine serotypes still occur. There are few prospective longitudinal studies that follow a large number of children (infants to preschoolers) for long periods and connect colonization and respiratory disease. Therefore, the objective of this study was to investigate the influence of *Streptococcus pneumoniae* colonization in vaccinated children regarding infections in a one-year observation. For this cohort study, 228 children aged 18–59 months were eligible, with nasopharynx material collected at “zero time”. After a 1.3% loss, 225 participants completed follow-up, with interviews at “end of follow-up” and medical record data collected between March/2019 and October/2020. We observed high colonization rate (64.4%) and the presence of only one PCV10 vaccine serotype, 6B (2.8% of colonized). Being male showed association to colonization ($p=0.039$). NVT (non-PCV10 and non-PCV13) were found in 57% of the colonized cohort, showing the occurrence of replacement. We found that children colonized by pneumococcus do not have an increased risk for respiratory diseases or antimicrobial use, with no association between these variables. It is reasonable that high vaccine coverage and long observation of the cohort combined with high occurrence of NVT, which, consequently, present less virulence, may have led to the absence of association. Restriction was only observed in cases of serotype 6B colonization, showing association with pneumonia in children under 2 years ($p=0.016$), which is an unprecedented observation, with no similar account found to our knowledge. This trial showed that carrying *Streptococcus pneumoniae* or not did not influence the occurrence of respiratory disease in a fully-vaccinated children population, except for pneumonia for children under 2 years, when colonized by serotype 6B. Studies that aim to determine and understand the prevalence of pneumococcal colonization and the circulation dynamics of the serotypes, such as this one, are extremely important for serving as a foundation for the design of strategies for public policies focused on children, such as an increase in the valency of pneumococcal vaccine provided by the Unified Health System, with individual and collective repercussion.

Keywords: Pneumococcal infection. Carriage. Conjugate vaccines. Pneumonia. Infants to preschoolers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de fluxo.....	79
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cohort of children aged 18–59 months, colonized and non-colonized: general (socioeconomic/demographic) and vaccination characteristics — Interview database.....	65
Tabela 2 - Distribution of outcomes per clinic syndrome among children aged 18–59 months with medical care in record.....	66
Tabela 3 - Distribution of serotypes included in PCV10/PCV13 vaccines and non-PCV10/PCV13 serotypes in colonized children per age group with pneumonia - Record database.....	67
Tabela 4 - Serotypes 6B (PCV10) X Colonized children and pneumonia diagnosis - Record database	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRIE	Centros de Referências de Imunobiológicos Especiais
DALY	Disability Adjusted Life Years
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPI	Doença Pneumocócica Invasiva
ELISA	Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay
GBD	Global Burden of Disease
IgA	Imunoglobulina da classe A
IgG	Imunoglobulina da classe G
IRA	Infecção Respiratória Aguda
IVAS	Infecção das Vias Aéreas Superiores
NTHi	Haemophilus Influenzae não-tipável
OMA	Otite Média Aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPA	Atividade Opsonofagocitária
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCVs	Vacina Conjugada
PCV7	Vacina Conjugada 7-valente
PCV10	Vacina Conjugada 10-valente
PCV13	Vacina Conjugada 13-valente
PNI	Programa Nacional de Imunização
SNV	Sorotipos não-vacinais
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMO	Transplantados de células-tronco hematopoiéticos
Unicef	Fundo de Emergência Internacional das Nações Unidas
VPP23	Vacina Polissacarídica 23
VSР	Vírus Sincicial Respiratório
WCV	Vacinas de Células Inteiras

SUMÁRIO

1	<i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	16
1.1	Descrição do agente	16
1.2	o agente como colonizador	16
1.3	Doenças causadas pelo pneumococo em crianças	18
1.3.1	Otite Média Aguda (OMA)	21
1.3.2	Sinusite	23
1.3.3	Pneumonia	24
1.4	Fisiopatogenia	27
1.4.1	O papel da cápsula	27
1.4.2	Sorotipos capsulares e relação com doença	28
2	DA COLONIZAÇÃO À INVASÃO: ETAPAS NO PROCESSO DE DOENÇA	30
2.1	Dinâmica da colonização por diferentes sorotipos	32
3	A PREVENÇÃO PELA VACINA	34
3.1	Tipos de vacinas	34
3.1.1	Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente – VPP23	35
3.1.2	Vacinas conjugadas (PCV10 e PCV13)	36
3.2	Impacto das vacinas na prevenção de doenças	38
3.3	Efeito da vacina na distribuição de sorotipos	41
4	COLONIZADOS VERSUS NÃO COLONIZADOS: O QUE ACONTECE COM ELLES?	44
	REFERÊNCIAS	46
5	OBJETIVOS	57
5.1	OBJETIVO GERAL	57
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
6	MATERIAIS E MÉTODOS	58
	ARTIGO CIENTÍFICO	59
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
	APÊNDICE A - Materiais e Métodos	75
	ANEXO 1 - Questionário CDC Adaptado	86
	ANEXO 2 – Coleta de Informações em Prontuário	89
	ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	90
	ANEXO 4 - Parecer Comitê De Ética – CEP	92

1 *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

1.1 DESCRIÇÃO DO AGENTE

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é um micro-organismo exclusivamente humano. Caracteriza-se por ser um diplococo Gram-positivo nutricionalmente fastidioso de difícil cultivo. Requer meios enriquecidos para o seu isolamento primário, tais como ágar triptona de soja ou ágar infusão cérebro e coração, enriquecidos com sangue de carneiro, cavalo ou coelho e uma atmosfera com CO₂ entre 5% a 7% para seu crescimento (SPELLERBERG; BRANDT, 2011; SATZKE et al., 2013).

É uma bactéria encapsulada e a composição química da cápsula é usada para agrupá-las por similaridade imunológica em sorogrupos e sorotipos que variam tanto na composição dos polissacarídeos capsulares, quanto em sua capacidade de causar doenças (GENO et al., 2015). Atualmente, estão catalogados 48 sorogrupos (GENO et al., 2015) e, em 2020, foi identificado o 100º sorotipo, o 10D (GANAIE et al., 2020 ; GIERKE; WODI; KOBAYASHI, 2021) ; cada grupo é constituído por 2-5 sorotipos que apresentam semelhanças imunológicas (CAMARGO, 2014).

1.2 O AGENTE COMO COLONIZADOR

Dentro do ciclo do *Streptococcus pneumoniae*, a colonização da mucosa do trato respiratório superior é um pré-requisito tanto para a transmissão quanto para ocorrência de doença no portador (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018). A superfície mucosa intacta do trato respiratório superior fornece uma barreira inicial não específica contra infecções por pneumococos, onde essa integridade do epitélio atua de forma simultânea com a ação depurativa do muco, das células ciliadas e dos peptídeos antibacterianos evitando, de forma geralmente eficiente, que a bactéria presente na mucosa colonizada se espalhe para o tecido circundante, o trato respiratório inferior e o sangue (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; BROOKS; MIAS, 2018). Caso essa barreira inicial seja quebrada, a ocorrência de doença local ou a disseminação além de seu nicho ao longo do epitélio nasal, seja por aspiração, bacteremia ou disseminação por proximidade, pode levar a doenças invasivas, como a pneumonia, a meningite e a otite média (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018), ocorrendo com maior incidência nos extremos etários.

A transmissão pode ocorrer por contato direto (de pessoa a pessoa) (VAN DER POLL; OPAL, 2009) ou por meio das secreções nasofaríngeas (gotículas) (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018). Se a transmissão do *S. pneumoniae* ocorrer de forma satisfatória, o receptor torna-se um portador, bem como, em alguns casos, ser acometido por alguma doença provocada por este patógeno, restabelecendo o ciclo de propagação (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018).

Para o estabelecimento da colonização pneumocócica, múltiplas interações receptor-ligante são necessárias para sua fixação nas células epiteliais respiratórias do hospedeiro (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018). Um fator adicional que contribui para o sucesso da colonização pneumocócica é a composição da microbiota co-colonizadora residente no trato respiratório superior do hospedeiro (DONKOR, 2013). Os pneumococos precisam competir por nutrientes e locais de fixação com essas bactérias co-colonizadoras e essa interação pode facilitar ou impedir a colonização pneumocócica. Além da competição interespecie, também ocorre a competição intraespecie mediada por bacteriocinas (pneumocinas), visando outros membros da mesma espécie que não expressam certo fator de imunidade cognato (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018). Além da competição, os pneumococos também podem colaborar com outros membros da microbiota nasofaríngea residente como com o *H. influenzae* não tipável na rinossinusite crônica (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; KIMARO MLACHA et al., 2018).

A colonização atua como um evento natural de imunização, aumentando os níveis de anticorpos anticapsulares e antiproteínas (FERREIRA et al., 2013). Essa ligação tem sido destacada em estudos recentes (RAMOS-SEVILLANO; ERCOLI; BROWN, 2019). A imunidade contra o pneumococo pode ser adquirida de forma passiva, por via transplacentária, ou ativa, por infecção prévia ou imunização. Quando recém-nascidos recebem anticorpos transmitidos pela mãe eles desaparecem em poucos meses, coincidindo com o aumento da doença invasiva (RAMOS-SEVILLANO; ERCOLI; BROWN, 2019). Após os 18 meses de idade, a criança apresenta uma resposta imune específica à maioria dos sorotipos de pneumococo, devido à exposição repetida a eles (FERREIRA et al., 2013; RAMOS-SEVILLANO; ERCOLI; BROWN, 2019).

No período entre um mês e 5 anos de idade (média de 6 meses), o estado de portador se estabelece de forma dinâmica e a transmissão por contato direto ocorre com mais frequência. A prevalência de portadores de pneumococo é maior em crianças, especialmente aquelas que frequentam creches, e em adultos que têm contato próximo com elas (FERREIRA et al., 2001; JARDIM; PINHEIRO; DE OLIVEIRA, 2008). Estima-se que

praticamente todas as crianças, em algum momento da fase pré-escolar, tenham sido portadoras de pneumococo em pelo menos uma ocasião (DONKOR, 2013). Um estudo realizado na era pré-vacinal, conduzido em Birmingham, no Alabama, investigou a colonização e a doença em 82 bebês, acompanhados do nascimento até os 2 anos de idade com coletas seriadas de nasofaringe. Na ocasião, verificou-se uma taxa de colonização de 60% para o período de estudo. Os pneumococos foram identificados em momentos diferentes, em média, 7 vezes por criança (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980).

Entre crianças com menos de 3 anos de idade, a prevalência de colonização geralmente varia de 20 a 50%, enquanto em certas populações indígenas, como populações nativas do Alasca e aborígenes australianos, praticamente todas as crianças estão colonizadas por pneumococos por volta dos 3 meses de idade (TSAI et al., 2015; WEISER; FERREIRA; PATON, 2018). Em países de baixa renda, a prevalência de colonização pneumocócica é muito maior e a primeira colonização ocorre em uma idade muito mais jovem em comparação com países considerados desenvolvidos (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; DUBE et al., 2018). Uma meta-análise reunindo dados de países de baixa renda como Quênia, Tanzânia e Gâmbia mostra que a prevalência de colonização em menores de 5 anos foi de 64,8%, 35% e mais de 90%, respectivamente (NACKERS et al., 2017). Esses estudos demonstram a heterogeneidade na prevalência da colonização na infância.

O estado de portador decresce com a idade. Estima-se que menos de 10% dos adultos sejam colonizados pelo *S. pneumoniae*. Já a prevalência geral entre indivíduos com mais de 60 anos gira em torno de 2 a 3%, onde estudos mostram que a transmissão ocorra a partir do contato com crianças colonizadas (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018).

1.3 DOENÇAS CAUSADAS PELO PNEUMOCOCO EM CRIANÇAS

O sistema respiratório é a mais extensa interface do corpo humano em contato com o meio externo (PERALES; PISTRE; JUNIOR, 2016), possuindo uma superfície média de 70 m² e composto por cerca de 100.000 pequenas vias aéreas e 200 milhões de alvéolos (HAUPTMANN; SCHAIBLE, 2016; MOORE; DALLEY; AGUR, 2019). Essa extensa superfície é agredida por diversos agentes, como as bactérias (PERALES; PISTRE; JUNIOR, 2016); é o principal local de contato com microrganismos exógenos (BROADDUS et al., 2017).

Em lactentes e pré-escolares, a camada epitelial do trato respiratório é mais vulnerável, possuindo uma menor quantidade de anticorpos. Além disso, os neutrófilos são menos dúcteis e eficientes, o pool medular é pequeno, assim como existem valores baixos de complemento. As imunoglobulinas IgA e IgG somente atingem níveis adequados a partir do terceiro ano de vida, o que pode condicionar o aumento da frequência e da gravidade das infecções respiratórias na infância (PERALES; PISTRE; JUNIOR, 2016; RUANE et al., 2016).

Os problemas respiratórios são a causa mais comum de doença e a ocorrência mais frequente na prática clínica pediátrica (PEREIRA et al., 2011), representando uma carga expressiva para o sistema de saúde (PASTERNAK; LEWANDOWICZ-USZYŃSKA; KRÓLAK-OLEJNIK, 2020). Estima-se que menores de 5 anos tenham de 4 a 8 infecções por ano. Esse número é ainda maior no caso de crianças que permanecem em creches, que é de 10 infecções por ano, onde cerca de 2% a 3% desses episódios evoluem para pneumonia, que é a principal causa de morte por IRA (Infecção Respiratória Aguda) (UNICEF, 2019). Além disso, estima-se que um total de 10 a 15% das crianças apresentem infecções recorrentes do trato respiratório (PASTERNAK; LEWANDOWICZ-USZYŃSKA; KRÓLAK-OLEJNIK, 2020), sendo esse o motivo mais frequente para consultas pediátricas e hospitalização (PEREIRA et al., 2011; SULTANA et al., 2019). O resultado varia de acordo com a doença (localização anatômica) e sua gravidade (PASTERNAK; LEWANDOWICZ-USZYŃSKA; KRÓLAK-OLEJNIK, 2020).

O estudo Global Burden of Disease (GBD), de 2018, estimou que o *Streptococcus pneumoniae* foi responsável por 52% dos casos fatais de pneumonia em crianças em 2016 (TROEGER et al., 2018; MCALLISTER et al., 2019).

Afetando pessoas de todas as idades, o *S. pneumoniae* pode causar doença pneumocócica não invasiva e invasiva, a DPI (LOVLIE et al., 2020). A bacteremia e a meningite são classificadas como DPI, já a pneumonia e as infecções do trato respiratório superior adquiridas na comunidade, incluindo a otite média e a sinusite, geralmente não são invasivas. Em crianças acima de 1 mês, o *S. pneumoniae* é a causa mais comum de doença invasiva (GENO et al., 2015). As crianças são o principal reservatório de pneumococos e, em países de baixa renda, o fardo das mortes por pneumonia é desproporcional nos menores de cinco anos. Em países de alta renda, são os adultos com mais de 70 anos que assumem esse peso. Muitos países de renda média possuem uma "Carga dupla", perdendo um grande número de crianças e idosos a cada ano devido à pneumonia. Ao contrário de outras doenças infecciosas importantes, as mortes por pneumonia seguem uma curva em "formato de U", com taxas de mortalidade elevadas

nos mais jovens e nos mais velhos (GREENSLADE, 2018). Entre as causas de mortes por infecções pneumocócicas, a pneumonia é responsável por 81% delas e a meningite por 12% (WAHL et al., 2018). A taxa global de mortalidade por pneumococo, em 2015, foi de 45 mortes por 100.000 crianças menores de 5 anos (WAHL et al., 2018).

Mais de 95% de todos os episódios de pneumonia clínica e mais de 99% das mortes por pneumonia em crianças menores de 5 anos em todo o mundo ocorrem em países de média e baixa renda (UNGER; BOGAERT, 2017).

Um estudo publicado em 2018 sobre morbidade, mortalidade e etiologia devido a infecções do trato respiratório inferior entre menores de 5 anos, observou que os casos fatais de pneumonia diminuíram substancialmente nas últimas três décadas, havendo uma redução de três vezes na mortalidade infantil no período. O mesmo estudo observou que 50% das mortes por infecção do trato respiratório inferior foram atribuíveis às etiologias bacterianas, sendo que a pneumonia pneumocócica foi a principal causa de doença e de óbitos, causando mais mortes do que todas as outras etiologias combinadas mundialmente (TROEGER et al., 2018). Em 1990, a cada 100.000 crianças, 363 morriam devido à pneumonia no mundo. Até 2017, esse número havia caído para 119 (OPAS, 2021). Essa tendência de declínio secular é atribuída às melhorias nos níveis de desnutrição, da poluição do ar no domicílio, da falta de saneamento, da redução da pobreza global e uma melhor disponibilidade de tecnologias em saúde, como vacinas antipneumocócica e antibióticos (MCALLISTER et al., 2019).

No Brasil, a maior carga da doença pneumocócica é dividida entre a pneumonia e a meningite (COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS, 2018). O número de casos projetados de meningite pneumocócica em crianças abaixo de 5 anos de idade, anualmente, é de 1.236 casos, sendo 364 casos de bacteremia pneumocócica (VESPA et al., 2009). A meningite pneumocócica tem altos índices de complicações, sendo que até 40% das crianças brasileiras evoluíram com sequela neurológica (paresias, perda visual, déficit intelectual, hidrocefalia, déficit psicomotor) e até 60% com perda auditiva (BEREZIN et al., 2002).

Para além das doenças invasivas, o pneumococo está implicado, em especial, em três síndromes clínicas que merecem destaque, a otite média aguda (OMA), a sinusite e a pneumonia.

1.3.1 Otite Média Aguda (OMA)

A causa da otite média é multifatorial e, muitas vezes, polimicrobiana. Sua patogênese e apresentação clínica dependem de variações anatômicas, fisiológicas, fatores ambientais e patógenos associados. As espécies bacterianas mais importantes, isoladas do fluido no ouvido médio como um único patógeno ou infecções de espécies mistas, são o *S. pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* não-tipável (NTHi) (DAGAN et al., 2016).

O pico de incidência de OMA bacteriana ocorre entre as idades de 6 e 18 meses, onde também são encontradas as maiores taxas de colonização da nasofaringe pelo pneumococo e outros patógenos causadores da OMA (SIMELL et al., 2012).

Gray et al., 1980 investigaram a colonização e a doença em 82 bebês, acompanhados desde o nascimento até os 2 anos de idade. Nesse estudo, eles coletaram mensalmente, durante os primeiros 6 meses de vida, amostras da nasofaringe das crianças, que também foi realizada entre 60 a 90 dias quando as crianças estavam com idade entre 6 meses e 2 anos, juntamente com informações sobre quaisquer episódios de doença. Ao correlacionar os períodos de colonização com doença pneumocócica confirmada por cultura, eles concluíram que a infecção pneumocócica, a maioria das quais era OMA, estava principalmente associada a um sorotipo recém adquirido, visto que 76% das infecções foram causadas por sorotipos/sorogrupos (6, 14, 19 e 23 causaram 67% das infecções e os sorotipos 9 e 11, 9% das infecções) encontrados menos de um mês antes da doença (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980).

Fatores ambientais ou genéticos podem predispor as crianças ao seu primeiro episódio de otite média, com risco aumentado em crianças frequentando creches e aquelas que possuem mais de um irmão (DAGAN et al., 2016). Essas crianças frequentemente desenvolvem uma otite precoce dominada por cepas pneumocócicas invasivas. Esses eventos iniciais podem levar a episódios mais complexos, que são frequentemente associados a organismos menos invasivos, os quais são mais adaptados a infecções de espécies mistas e formação de biofilme, levando ao aumento da persistência (NGO et al., 2016; DE WALS et al., 2019). Encontros precoces com cepas invasivas causam danos nas mucosas que predispoem as crianças a infecções subsequentes. A infecção precoce, que é frequentemente pneumocócica, pode alterar o meio geral do ouvido médio e da tuba auditiva, promovendo um estado permissivo a

um amplo espectro de patógenos e patologias e está positivamente associado à gravidade clínica, com exacerbação de sintomas e por acabar induzindo a uma maior resposta inflamatória no fluido do ouvido médio (DAGAN et al., 2016; LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019).

A interação complexa entre patógenos do microbioma do ouvido médio pode resultar em um *continuum* de doença precoce com contribuição *S. pneumoniae*, podendo evoluir para uma doença polimicrobiana subsequente complicada e persistente. As perfurações espontâneas agudas (sugerem infecção precoce ou doença grave) contêm uma ocorrência alta de pneumococo (35%) e baixa de outros micro-organismos. À medida que a infecção progride, uma mudança de *S. pneumoniae* para NTHi é observada (DAGAN et al., 2016).

Doenças do ouvido são, com frequência, um motivo de consulta médica no primeiro ano de vida, constituindo-se na quarta causa de visita aos serviços de atenção primária de saúde (ARÉVALO-SILVA et al., 1999), que requerem prescrição de antimicrobianos em pré-escolares. Sua frequência foi avaliada no Brasil, no Chile e no Uruguai, onde 100% dos pacientes precisaram de antimicrobianos (BARDACH et al., 2011).

Em um estudo de base populacional, foi observada a incidência acumulada de 2,34 episódios de OMA por criança de até 5 anos de idade, com 53,84% dos casos ocorrendo no primeiro ano de vida (ARÉVALO-SILVA et al., 1999). Outro estudo aponta que a OMA foi o terceiro motivo mais comum para a consulta pediátrica (29,1% das consultas em crianças menores de 1 ano de idade e 8,2% das consultas em crianças menores de 5 anos) (BARDACH et al., 2011). Foi verificada, em um levantamento epidemiológico, uma taxa anual para os episódios de OMA de 3,5 por criança em faixa etária menor de 2 anos e de 1,9 em crianças menores de 5 anos de idade (GUTIÉRREZ TRUJILLO et al., 1989).

Na Finlândia e em Boston, a incidência de OMA até os 2 anos de idade foi estimada de 0,93 a 1,28 episódios. Isso mostra que a provável incidência cumulativa de OMA até os 5 anos de idade será de, pelo menos, 90%, com 12% tendo por causa o pneumococo (VOJTEK; NORDGREN; HOET, 2017).

No Brasil, estimava-se em período pré-PCVs que ocorressem 3.122.943 casos de otites médias agudas anualmente (VESPA et al., 2009). Naquele mesmo período, outro estudo verificou 108 eventos de otite média pneumocócica a cada 1.000 crianças no Brasil, no Chile e no Uruguai durante os primeiros cinco anos de vida (BARDACH et al., 2011).

1.3.2. Sinusite

A rinossinusite é definida como uma inflamação sintomática dos seios paranasais e da cavidade nasal. Esse termo é preferencialmente utilizado, uma vez que a sinusite quase sempre é acompanhada por uma inflamação da mucosa nasal contígua (ROSENFELD et al., 2015). Essa inflamação pode ser causada por infecção viral ou bacteriana (EBELL et al., 2016).

A maioria dos episódios de sinusite ocorrem após infecções virais do trato respiratório superior (MAROM et al., 2014). Em um pequeno número de pacientes com sinusite viral (estimada em 0,5%), uma infecção bacteriana aguda secundária pode se desenvolver. Essa infecção geralmente é causada por bactérias aeróbias facultativas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*) (BROOK; FOOTE; HAUSFELD, 2006).

Em um estudo realizado nos Estados Unidos na era pré e pós PCV7 (vacina pneumocócica 7-valente) em uma população adulta os pacientes foram atendidos ambulatorialmente e foram diagnosticados com sinusite maxilar bacteriana aguda e material foi coletado. Os organismos predominantes entre 1997 e 2000 foram o *Streptococcus pneumoniae* (46%), o *Haemophilus influenzae* não tipo b (36%), a *Moraxella catarrhalis* (6%), o *Streptococcus pyogenes* (7%) e o *Staphylococcus aureus* (5%). No período pós-vacina, foram isolados o *H. influenzae* não tipo b (43%), o *Streptococcus pneumoniae* (35%), o *M. catarrhalis* (8%), o *Streptococcus pyogenes* (7%) e o *Staphylococcus aureus* (8%). Os autores afirmam que uma mudança significativa ocorreu nos patógenos causadores da sinusite maxilar aguda em adultos após a introdução da vacinação de crianças com o PCV7, em comparação aos 4 anos anteriores (BROOK; FOOTE; HAUSFELD, 2006).

Em um estudo de coorte longitudinal, com crianças de 6 a 35 meses de idade que foram acompanhadas por um ano, tendo sido observados todos os episódios e as complicações de IVAS, em pessoas vacinadas com a PCV7, foi encontrada uma correlação positiva entre o desenvolvimento de sinusite bacteriana aguda com o status de imunização com PCV-7 apropriado para a idade ou a presença de *M. catarrhalis*, no momento da infecção aguda do trato respiratório superior e posterior. Como a PCV-7 teve como alvo os sorotipos mais patogênicos de *S. pneumoniae*, as crianças imunizadas podem ter um aumento da taxa de carregamento de bactérias menos patogênicas, incluindo outros sorotipos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Isso, por sua vez, pode ter evitado que tivessem OMA e recebessem tratamento com antibióticos no início da infecção viral (MAROM et al., 2014).

Em estudo conduzido com crianças com rinossinusite crônica, que foram submetidas a punções do seio maxilar, no período de 2001 a 2006, os patógenos isolados foram os seguintes: *Streptococcus* alfa-hemolítico (20,8%), *Haemophilus influenzae* (19,5%), *Streptococcus pneumoniae* (14,0%), *Staphylococcus* coagulase negativo (13,0%) e *Staphylococcus aureus* (9,3%) (HSIN et al., 2010). Já as bactérias mais comuns, isoladas de pacientes pediátricos e adultos com sinusite purulenta aguda adquirida na comunidade, são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pyogenes*. A microbiologia da sinusite é influenciada pela terapia antimicrobiana prévia, pelas vacinações e pela presença de microbioma normal capaz de interferir no crescimento de patógenos (BROOK, 2011).

1.3.3. Pneumonia

A pneumonia é uma infecção do parênquima pulmonar (LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019) e pode ser classificada, de acordo com suas características morfológicas, como: pneumonia lobar, broncopneumonia ou pneumonia intersticial aguda. Se o critério usado for o epidemiológico, ela pode ser classificada como: pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pneumonia nosocomial ou pneumonia aspirativa (BRENTANO et al., 2014). Como o nome indica, PAC são afecções que acometem crianças previamente hígdas, não hospitalizadas no último mês, e que vêm desenvolvendo suas atividades normalmente, até serem acometidas pelo quadro agudo, de maior ou menor gravidade. Esse tipo de pneumonia, a PAC, ocorre em crianças colonizadas por micro-organismos do meio domiciliar, escolar e comunitário (MARCH; GALVÃO, 2018).

Idealmente, a pneumonia deveria ser sempre diagnosticada por um médico e, se necessário, utilizando imagens radiológicas (recomendada nos casos graves que demandam internação hospitalar) e determinando o agente infeccioso que causou a doença. No entanto, em muitos casos o diagnóstico não é feito dessa forma, em decorrência de uma série de dificuldades (MARCH; GALVÃO, 2018; O'BRIEN et al., 2019). Por todos esses entraves, o diagnóstico da PAC é eminentemente clínico e, por consequência, o tratamento é empírico (MARCH; GALVÃO, 2018).

Nascimento-Carvalho, 2020 refere em sua revisão sistemática que a hipoxemia (saturação de oxigênio $\leq 96\%$) e aumento do esforço respiratório são os sinais mais frequentemente associados à PAC. Quanto a avaliação da gravidade, sinais de perigo

(incapacidade de beber/alimentar-se, vomitar todo o alimento, convulsões, menor retração torácica, cianose central, letargia, aberturadas narinas, grunhido, aceno da cabeça e saturação de oxigênio < 90%) foram reconhecidos como preditores de morte e podem ser usados como indicadores de hospitalização. Mas ressalta que a identificação e diferenciação de crianças com PAC por infecção viral ou infecção bacteriana ainda não possui consenso (NASCIMENTO-CARVALHO, 2020).

A identificação do agente etiológico nas pneumonias é uma tarefa difícil pela dificuldade do isolamento do agente causal (JARDIM; PINHEIRO; DE OLIVEIRA, 2008), os sinais e os sintomas clínicos são semelhantes, as características radiológicas e os testes laboratoriais não microbiológicos não são úteis para a tomada de decisão e não podem ser utilizados para distinguir agentes etiológicos diferentes (CARDINALE et al., 2013). Já Pizzutti et al., 2020, referem em estudo realizado com análise de derrames pleurais ocorridos em crianças que testes não microbiológicos, como a Imunocromatografia, podem ser úteis no diagnóstico (PIZZUTTI et al., 2020).

Dentro dos quadros bacterianos de PAC, o *S. pneumoniae* é o agente mais frequente, de difícil isolamento em hemoculturas mas mais facilmente identificado em culturas de líquido pleural (JARDIM; PINHEIRO; DE OLIVEIRA, 2008). No entanto, há registros de infecções virais/bacterianas mistas em até 45% dos casos na infância, com o *S. pneumoniae* sendo a bactéria mais frequentemente envolvida (CARDINALE et al., 2013), mostrando a colaboração interespecie.

A contribuição exata de *S. pneumoniae* para pneumonia infantil não é totalmente conhecida, uma vez que, frequentemente, não é possível identificar o organismo responsável devido à dificuldade de obtenção de uma amostra adequada para a cultura do local da infecção (SIMELL et al., 2012). Apesar desses desafios diagnósticos, em crianças com menos de 5 anos o pneumococo é reconhecido como a causa mais importante de pneumonia bacteriana (SIMELL et al., 2012). Em estudos com crianças abaixo de 5 anos de idade com PAC, em que os métodos utilizados para o diagnóstico incluíram testes sorológicos, testes de antígeno ou dados de cultura, 30% dos casos foram classificados como pneumonia bacteriana e, destes, 70% (21% do total de PAC) foram considerados decorrentes de *S. pneumoniae*. O estudo Global Burden of Disease (GBD), publicado em 2018, estimou que o pneumococo foi responsável pela maioria das hospitalizações e por 52% dos casos fatais de pneumonia em crianças menores de 5 anos em 2016 (TROEGER et al., 2018; OPAS, 2020).

Embora a pneumonia por pneumococo geralmente não seja considerada como uma doença invasiva em si, uma vez que, em 80% dos casos não ocorre bacteremia associada, quando acompanhada por bacteremia ela é responsável pela grande maioria das infecções invasivas causadas pelo pneumococo (90%). Esse quadro pode ser complicado por uma invasão local, levando à empiema pleural e à necrose pulmonar (MANTESE et al., 2009). O derrame pleural é uma complicação relativamente comum da pneumonia em crianças, ocorrendo em 5% a 40% dos casos, mas geralmente de pequeno volume, onde o *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico (FISCHER, 2016).

Nos países de clima temperado, observa-se um aumento na incidência de pneumonia pneumocócica no inverno e na primavera (MARTINEZ et al., 2019). A taxa de incidência de infecção pneumocócica em 2015, na Região das Américas, foi estimada em 358 casos a cada 100.000 crianças menores de 5 anos de idade, tendo causado cerca de 5.700 mortes (WAHL et al., 2018). No Brasil, por outro lado, foi estimado para o mesmo ano o equivalente a 290 casos a cada 100.000 (MCALLISTER et al., 2019).

Estima-se que o pneumococo seja o segundo agente causador de PAC que requer hospitalização, depois do vírus sincicial respiratório (VSR), nos menores de 5 anos. A maior parte das hospitalizações devido à doença pneumocócica no Brasil, 76,7%, se dá na faixa etária de menores de 2 anos (TROEGER et al., 2018).

O estudo Global Burden of Disease (GBD) de 2018 constatou que o número de mortes por pneumonia no Brasil foi de 29,24 a cada 100.000 em crianças abaixo de 5 anos. Vale ressaltar que foram utilizados, para este estudo, dados de mortes por 'pneumonia clínica' que podem incluir outras doenças do trato respiratório inferior (TROEGER et al., 2018; MCALLISTER et al., 2019).

No relatório referente à carga global da pneumonia, publicado em 2018, a organização *JustActions* afirma que o Brasil vem diminuindo consideravelmente as mortes por pneumonia no grupo em menores de 5 anos, com uma redução de 87% delas no período de 1990 a 2017 (GREENSLADE, 2018), a taxa de mortalidade ficou em 29,24 a cada 100.000 para o ano de 2017 (MCALLISTER et al., 2019).

Embora a taxa de mortalidade da pneumonia esteja em queda no Brasil, a quantidade de internações e o alto custo do tratamento ainda são desafios para a saúde pública e a sociedade como um todo. Entre janeiro e agosto de 2018, 417.924 pacientes foram hospitalizados por causa da pneumonia, totalizando gastos de mais de R\$ 378 milhões com serviços hospitalares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019b).

1.4 FISIOPATOGENIA

1.4.1 O papel da cápsula

A cápsula do *S. pneumoneae* é fundamental para a patogênese das doenças causadas por essa bactéria. De constituição polissacarídica, a cápsula externa à parede lhe confere variabilidade no tamanho, na composição e nas propriedades antifagocitárias, constituindo-se como importantes fatores ligados à virulência (GENO et al., 2015), podendo reduzir a exposição a vários antibióticos e também restringir o processo de autólise (VAN DER POLL; OPAL, 2009; MENEZES, 2014). Ela atua também como uma barreira, diminuindo a deposição do complemento na superfície bacteriana e, assim, limitando a interação dela com os fagócitos (CAMARGO, 2014). A expressão dos polissacarídeos capsulares é essencial para a sobrevivência do pneumococo no sangue dos infectados e, portanto, para sua virulência, sendo um importante alvo de anticorpos do hospedeiro. Essa mesma cápsula confere diferenças antigênicas, com sorotipos imunologicamente distintos, dos quais um número limitado (6 a 11 dos sorotipos) causa a doença pneumocócica invasiva (DPI), responsável por aproximadamente 70% de todas as infecções invasivas em crianças em todo o mundo (GENO et al., 2015), tendo importância na definição da composição das vacinas (PATON; TRAPPETTI, 2019).

Dois fenômenos ligados à cápsula do pneumococo podem ocorrer, sendo eles: o *replacement* e o *switching*. A substituição dos sorotipos, o *replacement*, ocorre quando há uma diminuição na prevalência de sorotipos vacinais acompanhada por um aumento de sorotipos não vacinais que acabam preenchendo o nicho que ficou em aberto (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018).

Além do *replacement*, existe o fenômeno de troca capsular ou *switching*, que ocorre quando os genes que codificam um tipo capsular são trocados, via transformação e recombinação, por genes que codificam outro tipo de cápsula. Esse mecanismo de troca permite que clones geralmente associados com sorotipos vacinais persistam mesmo após as PCVs, mantendo sua base genética, porém agora expressando outro sorotipo capsular (RAYNER et al., 2015), permitindo que esses sorotipos evadam-se da vacina e possam progredir dentro de 2 a 3 anos após a sua introdução (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018). Estudos *in vitro* mostram que o *switching* capsular pode atuar sobre as propriedades de virulência do pneumococo, assim, sorotipos que não tinham

um potencial virulento, passaram a expressar maior virulência devido à troca capsular (RAYNER et al., 2015; WEISER; FERREIRA; PATON, 2018).

Os polissacarídeos capsulares bacterianos, embora de estrutura química variável, compartilham a propriedade imunológica comum de corresponder a antígenos em grande parte T-independentes (KAVALARI et al., 2019). Durante a patogênese da doença, a cápsula confere resistência à opsonofagocitose mediada pelo complemento, formando uma barreira física que limita o acesso de anticorpos e complemento à superfície pneumocócica (GENO et al., 2015; WEISER; FERREIRA; PATON, 2018). Como as vacinas, esses polissacarídeos estão associados a uma imunogenicidade pobre ou, até mesmo, ausente em lactentes com menos de 24 meses de idade e falha na indução de memória imunológica em qualquer idade (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018).

1.4.2 Sorotipos capsulares e relação com doença

A distribuição dos sorotipos pneumocócicos varia de acordo com a população, a região geográfica, o tempo, a apresentação clínica e a idade do paciente (GENO et al., 2015). Mas, apesar desses fatores, apenas um percentual pequeno de portadores irá desenvolver a doença, sendo preciso somar ao estado imunológico do indivíduo, o sorotipo do pneumococo envolvido, a virulência da cepa e a carga bacteriana, que influenciam tanto na aquisição quanto no desenvolvimento da doença pneumocócica (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018).

Os sorotipos causadores de doenças, que são observados por um tempo mais longo, são mais facilmente identificados em estudos de colonização de nasofaringe, enquanto certos sorotipos/sorogrupos são raramente encontrados em portadores assintomáticos (sorotipos/sorogrupos 1, 5, 7, 12), em decorrência do curto episódio de colonização provocado ou por ocorrer como um tipo subdominante, misturado a um sorotipo mais dominante (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018).

Após a introdução da PCV7 nos Estados Unidos, o sorotipo não vacinal 19A tornou-se dominante entre as crianças mais novas (e aumentou nos idosos em menor grau), enquanto o sorotipo 3 permaneceu prevalente entre os idosos. A colonização pelo sorotipo 11A é frequente em crianças, mas raramente causa DPI nelas. No entanto, a DPI causada pelo sorotipo 11A é comum entre adultos e leva a uma alta taxa de mortalidade (GENO et al., 2015).

As frequências dos sorotipos pneumocócicos que causam doença invasiva em crianças variam conforme o local, mas permanecem estáveis ao longo do tempo (LOCHEN; CROUCHER; ANDERSON, 2020).

No período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015, Brandileone et al., 2018 observaram que os sorotipos não vacinais que causam doença invasiva aumentaram ao longo do período. Essas taxas foram impulsionadas, principalmente, pelos sorotipos 3, 6C e 19A, que foram a causa predominante de DPI no período pós-PCV10 (Vacina pneumocócica 10-valente) tardio no Brasil (BRANDILEONE et al., 2018). A taxa de mortalidade estimada é de 37% (VESPA et al., 2009), podendo alcançar 46% (COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS, 2018). Considerando-se a distribuição proporcional de casos, em 2018 52% dos casos de Doença Pneumocócica Invasiva em menores de 5 anos de idade, analisados pelo sistema de vigilância passiva brasileiro, foram ocasionados pelos sorotipos 3, 6A e 19A (COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS, 2018; DELORIA KNOLL et al., 2021). Já os sorotipos 3 e 19A são importantes causadores de pneumonia, e o sorotipo 3, em particular, tem sido associado à pneumonia necrotizante (MANTESE et al., 2009).

2 DA COLONIZAÇÃO À INVASÃO: ETAPAS NO PROCESSO DE DOENÇA

A colonização nasofaríngea por *S. pneumoniae* é um pré-requisito para a doença (LOVLIE et al., 2020) e esse patógeno ganha acesso ao hospedeiro por meio desse sítio humano, constituindo-se como o principal local de aquisição de bactérias patogênicas do trato respiratório. Após a aquisição, o pneumococo pode se estabelecer na nasofaringe do novo hospedeiro, mantendo uma relação comensal (CAMARGO, 2014). Na maioria dos casos, isso leva à colonização silenciosa, onde esses indivíduos são apontados como portadores assintomáticos (CAMARGO, 2014). Como esses portadores excedem em muito os indivíduos sintomáticos, a maioria dos elos na cadeia de transmissão de pessoa a pessoa não são visíveis (HANADA et al., 2018).

Ocasionalmente, em um indivíduo, o pneumococo colonizador recém adquirido se move da nasofaringe para outros locais do hospedeiro, indo para o tecido circundante ou invadindo a corrente sanguínea, causando uma doença que pode variar de uma infecção leve do trato respiratório superior (otite média aguda, sinusite) (FILHO et al., 2017) a uma condição grave e potencialmente fatal (pneumonia, bacteremia, meningite) (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; HANADA et al., 2018). Embora a detecção simultânea de pneumococos na nasofaringe e em outro local (ouvido médio, pulmão ou corrente sanguínea) documente uma associação temporal entre a doença e a colonização (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980) e mostre a efetividade da colonização que tornou o ambiente propício para o pneumococo alcançar outros sítios (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; BROOKS; MIAS, 2018), é congruente o argumento de que a colonização pneumocócica, de maior ou menor duração, é uma pré-condição para a doença (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980; MOTT et al., 2014).

Há evidências, ainda, de que o risco de progressão do pneumococo, de colonização assintomática para doença, pareça ser maior logo após a sua aquisição, onde uma interação complexa de fatores ocorre (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980; DE LASTOURS et al., 2016; WEISER; FERREIRA; PATON, 2018). Gray et al., 1980, demonstraram que 15% das crianças que foram colonizadas por uma nova cepa de pneumococo desenvolveram uma doença invasiva durante o primeiro mês de aquisição (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980). Outros estudos mostram que, em uma população com 80% de vacinados, os portadores de *S. pneumoniae* foram mais propensos a experimentar episódios de doença respiratória aguda subsequentes do que aqueles sem colonização (DE LASTOURS et al., 2016; HANADA et al., 2018).

Além da colonização do pneumococo em si, outros fatores contribuem para a sua ocorrência, permanência e/ou disbiose. A composição do microbioma da nasofaringe, que se pensa conter mais de 700 espécies diversas, pode apoiar ou impedir a colonização e a invasão por simbiose e/ou competição (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; CHAPMAN et al., 2020). A relação entre as infecções virais agudas e a colonização bacteriana parece ser bidirecional (MAN et al., 2019). Além disso, a replicação viral no trato respiratório pode ser aumentada pela exposição ao *S. pneumoniae* (HANADA et al., 2018). Avaliando uma coorte de crianças de 6 a 36 meses, prospectivamente, para determinar mudanças em seu microbioma nasofaríngeo, que coincidiam com infecções virais do trato respiratório superior, alguns autores relataram mudanças nas relações competitivas complexas (tanto positivas quanto negativas) entre as bactérias residentes (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; COSTA et al., 2018).

Distúrbios do ambiente nasofaríngeo, como os causados por doenças virais do trato respiratório superior, também influenciam a aquisição de pneumococos, sendo esse um evento chave para a ocorrência de novos sorotipos (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980). Já existem resultados abrangentes que demonstram que a aquisição de novas estirpes de *S. pneumoniae* é um fenômeno sazonal, com taxas mais altas nos meses de inverno (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; AL-LAHHAM, 2020).

Em um estudo jordaniano, publicado em 2020 e realizado com crianças (2 a 4 anos) não vacinadas com PCVs, nas cidades de Madaba e Irbid, foi verificada a existência de variações de colonização entre o sexo masculino e o feminino. Os meninos da cidade de Madaba apresentaram uma taxa de colonização mais elevada do que as meninas ($P < 0.05$). Poucos estudos levam em consideração ou tentam explicar as disparidades entre sexos no estado de portador ou em doenças invasivas pneumocócicas. Os autores acreditam que essas disparidades sejam decorrentes das diferenças biológicas e comportamentais, que também variam com a idade (AL-LAHHAM, 2020).

Em um dos poucos trabalhos identificados que estudaram a diferença entre sexos na resposta a doenças respiratórias, Casimir et al., 2013 observaram que as mulheres são um mosaico de células com genes do cromossomo X paterno e materno. O polimorfismo dos genes ligados ao X resultaria na presença de duas populações celulares com arsenais regulatórios distintos, proporcionando às mulheres uma maior diversidade para lutar contra os desafios infecciosos, em comparação com as populações

celulares uniformes em homens hemizigóticos (CASIMIR et al., 2013), concluindo-se que a causa biológica seja um dos motivos.

Klein et al., 2016 afirmam que, entre os sexos, há diferença na gravidade, na prevalência e na patogênese das infecções causadas por vírus, bactérias, parasitas e fungos, sendo os homens geralmente mais suscetíveis a essas infecções do que as mulheres. Essas diferenças são observadas para doenças infecciosas adquiridas por meio de múltiplas rotas (pessoa a pessoa, vetor, sangue, alimentos, água). O aumento da imunidade a patógenos contribui para diminuir a intensidade e a prevalência de muitas infecções em mulheres do que em homens, mas pode aumentar os sintomas e a gravidade da doença entre elas em comparação a eles. (KLEIN; FLANAGAN, 2016).

2.1 DINÂMICA DA COLONIZAÇÃO POR DIFERENTES SOROTIPOS

A suscetibilidade às infecções por pneumococo é, hipoteticamente, universal, ou seja, todas as pessoas podem entrar em contato com um sorotipo e tornarem-se portadoras, bem como desenvolver as infecções causadas por esse agente (DONKOR, 2013).

Devido à variabilidade dos sorotipos, alguns podem causar mais doenças relacionadas a DPI, enquanto outros ficam mais restritos a ocorrências na nasofaringe. Os sorotipos incluídos nas vacinas conjugadas possuem maior capacidade de causar doença invasiva entre as crianças, quando comparados com sorotipos não incluídos nessas vacinas (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018).

Caierão et al., 2014 mostraram, em um estudo retrospectivo com *S. pneumoniae* recuperado de pacientes com DPI, uma alta diversidade genética, incluindo um número considerável de genótipos de sorotipos não relatados anteriormente. Além disso, os resultados mostraram novas combinações capsulares e clones (sugerindo *switching* capsular). Pneumococos com novas combinações, a diversidade natural na população pneumocócica e a pressão seletiva da vacinação, incrementam essa diversidade (CAIERÃO et al., 2014). Além disso, dependendo do sorotipo, há uma diferença nas manifestações clínicas quando a doença ocorre. Infecções causadas pelos sorotipos contidos apenas na PCV-7 (Vacina Conjugada 7-Valente) causam mais meningites e estão mais frequentemente associados com infecções em crianças com comorbidades. Já os sorotipos adicionais, incluídos na PCV10 (sorotipo 1, 5 e 7F), possuem maior capacidade de causar pneumonia. Os SNV (Sorotipos não-vacinais) estão mais

associados à bacteremia, afetam principalmente crianças com comorbidades e adultos imunocomprometidos e estão menos associados com a pneumonia (BROWALL et al., 2014). Contudo, há que se considerar que, pela diversidade das infecções pneumocócicas, é difícil fazer generalizações mais definitivas sobre essa questão.

Browall et al., 2014 afirmam que alguns sorotipos não-vacinais foram encontrados apenas na região da nasofaringe, como o sorotipo 21, 35B e 38, além de sorotipos não tipáveis, mostrando que estes não possuem capacidade de causar DPI pois, durante o processo de colonização, a cápsula pode interagir com a superfície mucosa da nasofaringe, induzindo a produção de anticorpos (BROWALL et al., 2014).

Em outro estudo, foi observado um aumento da taxa de colonização de cepas isoladas por criança não vacinadas a cada mês. Em 74% das crianças, a primeira infecção foi devido a uma cepa recém-adquirida, 1 mês ou menos antes do início da doença aguda (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980).

Independentemente do sorotipo, foi observado, em um estudo realizado em crianças, que a primeira cepa adquirida foi consistentemente colonizadora por mais tempo do que a segunda cepa e assim sucessivamente. O mesmo estudo constatou que o sorotipo 14, além de integrantes dos sorogrupos 6, 19 e 23, colonizou significativamente por mais tempo (média, 4,2 meses) do que os outros tipos (média, 2,7 meses; $P < 0,01$) (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980). Em média, um evento de colonização por pneumococos persiste por até duas semanas, embora alguns estudos tenham observado períodos de até 30 semanas (DONKOR, 2013; WEISER; FERREIRA; PATON, 2018) mostrando-se altamente sorotipo-específica (VAN DER POLL; OPAL, 2009).

Na maioria dos portadores de *S. pneumoniae*, a identificação de somente um sorotipo causando a colonização é o mais frequentemente observado, embora o carreamento simultâneo (presença de mais de um sorotipo) possa ser encontrado (VAN DER POLL; OPAL, 2009).

Alguns autores defendem que a possibilidade da redução do estado de portador em nasofaringe de sorotipos mais invasivos pela vacinação pode quebrar a cadeia de transmissão, propiciando a imunidade coletiva e a diminuição da doença pneumocócica em indivíduos não vacinados (BIESBROEK et al., 2014). Outros estudiosos advogam que, possivelmente, a colonização prolongada por um sorotipo possa ser benéfica na prevenção da colonização por outros tipos, limitando assim a exposição a uma nova cepa que talvez possa ser mais virulenta (GRAY; CONVERSE; DILLON, 1980).

3 A PREVENÇÃO PELA VACINA

Dentre os distintos níveis de atenção primária à saúde, as ações de proteção específica compreendem medidas aplicáveis a uma doença, visando interceptar as causas das mesmas antes que atinjam o ser humano (LEAVELL; CLARK, 1976). Dentre essas ações, a vacinação ocupa uma posição de destaque e é estratégica primordial contra doenças imunopreveníveis (MARTINS, 2018). A imunização é considerada uma das mais relevantes intervenções em saúde pública (LIMA et al., 2020) e com a vacinação pneumocócica não é diferente, em especial, pelo fato de esse imunizante proteger o indivíduo concomitantemente contra a colonização e a doença (SIMELL et al., 2012).

Por desempenhar um papel fundamental na patogênese do pneumococo, a cápsula é o principal alvo para o desenvolvimento de imunizantes, porém apenas alguns dos sorotipos estão incluídos nas diferentes formulações das vacinas desenvolvidas até o momento (WEISER; FERREIRA; PATON, 2018; BROOKS; MIAS, 2018).

3.1 TIPOS DE VACINAS

Atualmente, existem duas classes de vacinas antipneumocócicas, conforme sua plataforma, que são amplamente utilizadas no mundo: as polissacarídicas (VPP23) e as vacinas conjugadas com carreadores proteicos (PCV10 e PCV13) (NUORTI; WHITNEY, 2010).

Vacinas como a VPP23 (vacina polissacarídica 23-valente), aplicada desde 1993, e a PCV7, aplicada desde 2001, estão disponíveis no Brasil por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), na rede nacional de Centros de Referências de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para indivíduos de maior suscetibilidade devido às suas comorbidades, tanto adultos quanto crianças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a).

A primeira PCV foi licenciada no mundo no ano 2000, sendo uma vacina heptavalente (PCV7) que incluía os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, tendo sido licenciada no país em 2002 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2012). Nos anos subsequentes, sua plataforma foi expandida com o incremento de sorotipos adicionais para diminuir ainda mais a carga de DPI, de modo que foram lançadas a PCV10 (PCV7 +1, 5, 7F) e a PCV13 (PCV10 + 3, 6A, 19A), respectivamente.

Seguindo esta linha de incremento de sorotipos, o licenciamento da PCV15 (dois sorotipos extras, 22F e 33F) e da PCV20 deve ocorrer em breve (LOCHEN; CROUCHER; ANDERSON, 2020).

3.1.1 Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente – VPP23

A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente é utilizada mundialmente, sendo representada pela sigla VPP23 (ou PPV23 em inglês), que é a mais comumente usada, mas pode-se encontrar registros como Pnc23 ou Pneumo 23 (como é mais conhecida no Brasil) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a).

Os estudos sobre essa vacina resultaram em várias estimativas de eficácia clínica. No geral, a vacina é 60% a 70% eficaz na prevenção de DPIs causadas por sorotipos pneumocócicos incluídos na vacina. Não há consenso sobre a capacidade da VPP23 de prevenir a pneumonia pneumocócica não bacterêmica (GIERKE; WODI; KOBAYASHI, 2021).

A VPP23 tem limitações significativas. Induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos. Contudo, os polissacarídeos capsulares bacterianos, embora de estrutura química variável, compartilham a propriedade imunológica comum de corresponder a antígenos em grande parte T-independentes, o que não induz boa proteção em menores de dois anos de idade. Mesmo nas crianças acima de 2 anos de idade, a resposta a antígenos polissacarídicos é de curta duração, sendo heterogênea aos vários sorotipos, não induzindo a memória imunológica (BROOKS; MIAS, 2018) e tendo pouco efeito no estado de portador.

A formulação da VPP23 é a seguinte: suspensão de antígenos polissacarídicos purificados, com 23 sorotipos de pneumococo (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F), em solução salina, conservada por fenol (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a). É composta de 25 µg de polissacarídeo para cada um dos 23 sorotipos e não possui adjuvante em sua formulação (GENO et al., 2015).

Atualmente, a VPP23 (vacina pneumocócica 23-valente) está disponível no Brasil somente para suscetíveis à doença invasiva pelo pneumococo maiores de 2 anos de idade através dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a).

3.1.2 Vacinas conjugadas (PCV10 e PCV13)

A partir dos anos 2000, começaram a surgir as vacinas conjugadas contra pneumococos. Para a composição dessas vacinas, têm sido considerados os sorotipos de maior relevância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas no mundo (DOMINGUES et al., 2014).

Todas as vacinas conjugadas contra pneumococos são inativadas e contêm os polissacarídeos da cápsula contra os quais se propõe imunizar e induzem a formação de anticorpos antipolissacarídeos específicos (KIMARO MLACHA et al., 2018). As vacinas conjugadas combinam quimicamente polissacarídeos capsulares do pneumococo e antígenos proteicos (CAMARGO, 2014), por meio de uma ligação covalente dos polissacarídeos com proteínas carreadoras, indutoras de memória T-dependente (altamente imunogênica), de resposta anamnésica e de proteção de longa duração (BROOKS; MIAS, 2018). As proteínas carreadoras utilizadas podem ser toxoide diftérico, toxoide tetânico, proteína D do *Haemophilus influenzae* tipo b, ou a proteína CRM₁₉₇. Essa conjugação permite que o sistema imunológico de crianças menores de 2 anos identifique a proteína e leve à soroconversão de anticorpos duráveis ao longo do tempo devido à resposta humoral secundária (BREUKELS et al., 2005).

Atualmente, muitos países incorporaram uma das duas vacinas conjugadas disponíveis, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) ou a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13), aos seus programas de imunização e adotam o regime de doses de acordo com a situação epidemiológica (3+1 = 3 doses de esquema básico e 1 reforço, 2+1 = 2 doses de esquema básico e 1 reforço ou 3+0 = 3 doses de esquema básico e sem reforço) (DOMINGUES, 2014; DELORIA KNOLL et al., 2021).

O SUS, por meio do PNI (Programa Nacional de Imunização), disponibiliza a PCV10, desde março de 2010, de forma universal para todas as crianças menores de 2 anos em todo território nacional. Na época, foi adotado o esquema sequencial de doses 3+1 (1 dose aos 2, 4 e 6 meses, com reforço entre 12 e 15 meses de idade) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a). No ano de introdução da vacina, também foi oferecida uma dose única para as crianças entre 12 a 23 meses (*catch-up*). A partir de 2016, foi adotado o esquema sequencial de doses 2+1 (1 dose aos 2 e 4 meses, com 1 reforço aos 12 meses de idade) (DOMINGUES, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

As células B produzem anticorpos em resposta à estimulação antigênica, no caso o pneumococo, por mecanismos dependentes e independentes de células T. A resposta

imunológica à maioria dos antígenos depende das células T e envolve a colaboração de células T CD4⁺ (células T auxiliares) e células B, reconhecendo o antígeno de modo vinculado. As células T CD4⁺ fornecem sinais para as células B, diretamente por interações com proteínas da superfície celular, e indiretamente pela liberação de citocinas (PICHICHERO, 2017). A conversão dos polissacarídeos de *Streptococcus pneumoniae* em um antígeno T-dependente, por acoplamento covalente ao transportador proteico imunogênico, aumenta a resposta de anticorpos, induz a memória imunológica e estimula as respostas de reforço após a reexposição em lactentes e crianças abaixo de 2 anos (MARTINS, 2018).

As vacinas conjugadas disponíveis influenciam no estado de portador de pneumococo na nasofaringe, impedindo a infecção de mucosas (otite média aguda e colonização), diferentemente do que é observado em vacinas polissacarídicas em geral (BREUKELS et al., 2005). Até o momento, não há correlatos de proteção definidos para a proteção de mucosas (YANG; CAI; LIPSITCH, 2019).

A PCV10 é composta pelos seguintes elementos: 10 sorotipos de pneumococos, sendo oito sorotipos conjugados com a proteína D de *Haemophilus influenzae* não tipáveis (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F.), um sorotipo conjugado ao toxoide diftérico (19F) e um sorotipo conjugado ao toxoide tetânico (18C). Possui como adjuvante o fosfato de alumínio, o cloreto de sódio e a água para injeção. Não contém conservantes (GENO et al., 2015; VOJTEK; NORDGREN; HOET, 2017). É composta de 1 µg de polissacarídeo para 7 sorotipos, sendo utilizados 3 µg de polissacarídeo para cada um dos três sorotipos restantes (4, 18C, 19F) (GENO et al., 2015).

A formulação farmacológica da PCV13 é constituída por: 13 sorotipos de pneumococos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) conjugados à proteína CRM₁₉₇ (proteína diftérica não tóxica) e o fosfato de alumínio é utilizado como adjuvante (MARTINS, 2018; WEITH, 2020). É composta de 2,2 µg de polissacarídeo para 12 sorotipos e somente para o 6B são utilizados 4,4 µg de polissacarídeo (GENO et al., 2015).

As vacinas conjugadas podem ser administradas em crianças a partir dos dois meses de idade, faixa etária em que a morbimortalidade da doença pneumocócica é muito elevada (DUDLEY et al., 2018). Em alguns países, levou ao desaparecimento da doença pneumocócica invasiva causada pelos sorotipos contidos na vacina, mesmo em faixas etárias não contempladas pela vacinação, devido à diminuição do número de portadores de sorotipos vacinais em nasofaringe, evitando a transmissão para indivíduos

suscetíveis e não vacinados, base da imunidade de grupo ou proteção de rebanho (SIMELL et al., 2012; WEINBERGER et al., 2019).

A PCV13 foi licenciada nos Estados Unidos com base em estudos que compararam a resposta sorológica de crianças que receberam o PCV13 com aquelas que receberam o PCV7, da mesma forma que ocorreu com a PCV10. Esses estudos mostraram a não inferioridade da PCV13. Em outro estudo de PCV13, crianças de 7 a 11 meses, 12 a 23 meses e 24 a 71 meses receberam 1, 2 ou 3 doses de PCV13 de acordo com a idade. Esses esquemas resultaram em respostas de anticorpos para cada um dos 13 sorotipos (GIERKE; WODI; KOBAYASHI, 2021). A PCV13 se mostrou eficaz na prevenção da doença pneumocócica pediátrica e na redução da colonização da nasofaringe dos sorotipos da vacina, assim como o PCV7 antes disso. Vacinar crianças com PCV13 também previne a DPI em pacientes adultos e crianças não vacinadas por meio de efeitos indiretos, devido à interrupção da transmissão de *S. pneumoniae* (LUDWIG et al., 2020).

3.2 IMPACTO DAS VACINAS NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS

No mundo todo, estima-se que as pneumonias causadas por pneumococo tenham diminuído em mais de um terço e as mortes por infecções pneumocócicas em 51%, no período entre 2000 e 2015, após a introdução da vacina conjugada contra pneumococos (WAHL et al., 2018). A partir do ano 2000, as vacinas PCVs foram introduzidas na Região das Américas sendo que, até dezembro de 2019, 37 países e territórios já possuíam esse imunizante em seus esquemas regulares de imunização (DUBE et al., 2018).

A PCV10 é considerada de alta eficácia na prevenção de infecções invasivas, sendo uma vacina segura, cobrindo entre 75% e 90% das cepas mais prevalentes em crianças (PECKEU et al., 2021). A eficácia estimada para a DPI com um esquema de 3+0 (3 doses de esquema básico e nenhuma dose de reforço) é de 71%, já para um esquema de 3+1 (3 doses de esquema básico e 1 dose de reforço), foi estimada em 93%. Na abordagem desse item, daremos mais ênfase aos estudos realizados no Brasil.

Em 2014, foi publicado um estudo caso-controle pareado referente à PCV10 e à prevenção de doenças invasivas causadas por sorotipos vacinais. Foram identificadas crianças elegíveis (caso), por meio de vigilância laboratorial e hospitalar, que tiveram doença pneumocócica invasiva e quatro controles para cada caso. Foi verificada a

efetividade de 83,3% contra a doença pneumocócica invasiva para os sorotipos contidos na vacina e de 77,9% para os sorotipos relacionados, ou seja, a vacina evitou a DPI causada por sorotipos não vacinais, mas que pertencem ao mesmo sorogrupo dos sorotipos da PCV-10 (como 6A, 6C, 6D, 7C, 9N, 18A, 18B, 19A e 23A) (DOMINGUES et al., 2014). A efetividade para casos de meningite foi de 87,7% e de pneumonia ou bacteremia foi de 81,3%. Por outro lado, a vacina não se mostrou eficaz contra outros sorotipos não vacinais (DOMINGUES et al., 2014). Esses achados permitiram concluir que a vacina pneumocócica conjugada 10-valente previne a doença invasiva causada pelos sorotipos contidos na vacina, podendo fornecer proteção cruzada somente para sorotipos relacionados (YANG; CAI; LIPSITCH, 2019; DELORIA KNOLL et al., 2021).

Brandileone et al., 2018 comparou a prevalência de tipos vacinais (TV) e não vacinais (SNV) de *Streptococcus pneumoniae* em três períodos: pré-PCV10 (janeiro de 2005 a dezembro de 2009), início pós-PCV10 (janeiro de 2010 a dezembro de 2013) e pós-PCV10 tardio (janeiro de 2014 a dezembro de 2015), por episódio em casos de meningite e não meningite e por faixa etária (BRANDILEONE et al., 2018). Um total de 8.971 isolados de DPI de pacientes com idade entre 2 meses e 99 anos foram analisados. No período pós-PCV10 tardio, a redução de sorotipos não vacinais na faixa etária de 2 meses a 4 anos foi de 83,4% para meningite e de 87,4% para casos de não meningite. Nas faixas etárias de 5 a 17 anos, 18 a 64 anos e de idade maior ou igual a 65 anos, os tipos vacinais diminuíram 56,1%, 54,1% e 47,4%, respectivamente, nos casos de meningite, e 60,9%, 47,7% e 53,4%, respectivamente, em casos de não meningite. Foi observada a proteção direta e indireta da PCV10 contra a DPI causada por tipos vacinais e uma mudança na distribuição dos sorotipos após a introdução do PCV10 (BRANDILEONE et al., 2018).

Um estudo que abrangeu dados de todo o território nacional, realizado por Scotta et al., 2014, analisou retrospectivamente a evolução temporal da incidência de internações hospitalares por pneumonia para crianças de 0 a 4 anos no sistema público de saúde brasileiro. Foram comparados os períodos antes e após dois anos da introdução da PCV10 (pré 2002 a 2009 e pós-vacinação entre 2011 e 2012). Os autores constataram uma diminuição significativa de 12,65% na incidência de internações anuais e mensais por pneumonia, quando comparados os períodos pré e pós-vacinação, ajustados para a sazonalidade e a tendência secular ($p < 0,001$) nos dois anos após a introdução da PCV10. Esses dados demonstram a eficácia e o impacto da vacina conjugada na saúde pública (SCOTTA et al., 2014).

Dados de 5 capitais brasileiras apontam bons resultados na eficácia da PCV10, após sua implementação no calendário vacinal, quanto à prevenção de pneumonia. Um estudo publicado em 2013, que analisava todas as hospitalizações de crianças entre 2 a 24 meses de idade, no período de 2005 a 2011, observou que 55,1% delas ocorreram por causas respiratórias. Dentre essas, 30% eram causadas por pneumonia, apontando um declínio dessas internações em 3 cidades com percentual atribuível à vacinação, como Belo Horizonte (28,7%), Curitiba (23,3%) e Recife (27,4%). Já em Porto Alegre e em São Paulo, o mesmo estudo observou que as reduções de taxas foram limítrofes. Todas as 5 cidades possuíam uma alta cobertura vacinal contra a PCV10 (JARDIM; PINHEIRO; DE OLIVEIRA, 2008; AFONSO et al., 2013).

Um estudo transversal de base populacional domiciliar, realizado na cidade de Goiânia, no Brasil, no período de dezembro de 2010 a fevereiro de 2011, com 1.287 crianças com idades entre 7 e 11 meses e 15 e 18 meses de idade, que é a população alvo da vacina PCV-10 no país, demonstrou a efetividade vacinal para a redução significativa de 35,9% e 44,0% de colonização nasofaríngea em crianças vacinadas com esquema 2+0 (2 doses de esquema básico e nenhuma dose de reforço) ou 3+0 (3 doses de esquema básico e nenhuma dose de reforço), respectivamente, antes do segundo semestre de vida. (ANDRADE et al., 2014), mostrando que o efeito de imunidade de mucosas é inferior ao obtido para a doença.

Uma análise de série temporal foi conduzida em crianças brasileiras com idade entre 2 a 23 meses e um a três anos, após a introdução do PCV10 e, tendo sido observada uma redução significativa (44,5%) nas consultas ambulatoriais relacionadas à otite média de todas as causas (SARTORI et al., 2017). Uma redução não menos significativa de 26% na OMA foi observada em crianças islandesas menores de 2 anos, em comparação com crianças não vacinadas (SIGURDSSON et al., 2018). Esses estudos observacionais mostram que a prevenção de casos de otite pneumocócica precoce por vacinação universal pode interromper o *continuum* da doença, que leva a patologias complexas.

Em geral, os efeitos diretos das vacinas pneumocócicas incluem a redução do carregamento de sorotipos vacinais e da doença, bem como o aumento secundário simultâneo na ocorrência de sorotipos não vacinais (SNVs). As mudanças no SNV da DPI são difíceis de mostrar durante o curto período de acompanhamento (SIMELL et al., 2012). Em um estudo irlandês, o número de sorotipos não PCV13 encontrados associados

à DPI dobrou na era pós-vacinação e esses sorotipos são mais propensos a estarem associados à suscetibilidade reduzida a antimicrobianos (CORCORAN et al., 2020).

Dube et al., 2018 afirmam que os pneumococos foram isolados em 54% das crianças participantes dos estudos realizado em Drakenstein, cidade localizada na África do Sul. Não houve diferença na duração do tempo de colonização entre os sorotipos PCV13 e não PCV13 (40,6 dias versus 38,6 dias). Os sorotipos PCV13 colonizadores que apareceram com frequência foram: 19F, 9V, 19A e 6A. Já os sorotipos não PCV13 incluíam: 15B / 15C, 21, 10A, 16F, 35B, 9N e 15A. Apesar da alta cobertura de imunização com a vacina 13-valente nessa comunidade, os sorotipos de PCV13 permaneceram em circulação nessa coorte, compreendendo 22% dos isolados (DUBE et al., 2018).

Estudos comparando padrões de colonização pneumocócico antes e depois da vacinação com VPP23 não mostraram reduções clinicamente significativas nessas taxas entre os receptores da vacina (GIERKE; WODI; KOBAYASHI, 2021).

3.3 EFEITO DA VACINA NA DISTRIBUIÇÃO DE SOROTIPOS

Em um estudo de vigilância realizado na França, em crianças apresentando OMA, mudanças na colonização da nasofaringe por sorotipos de *S. pneumoniae* foram avaliadas após a introdução da PCV7 e, subsequentemente, a PCV13, que reduziu significativamente a colonização pelos 6 sorotipos acrescidos a PCV13 e, adicionalmente, pelos sorotipos 6C, 7F e 19A, quando comparados à PCV7. Também foi observada a redução da colonização pelo sorotipo 3 (LUDWIG et al., 2020).

Em um estudo de tendências temporais realizado conjuntamente em alguns países da Europa (Finlândia, França e Noruega), Estados Unidos e Austrália, considerados de alta renda, onde todos implantaram a PCV13 em seus programas de vacinação para crianças no período entre 2010 e 2011, excetuando-se a Finlândia, que introduziu a PCV10 em 2010, observou-se que os sorotipos não vacinais (SNV) estão aumentando sua circulação, em especial os sorotipos 8, 9N, 15A e 23B, embora uma variedade de outros SNVs estejam afetando cada país e faixa etária (LOCHEN; CROUCHER; ANDERSON, 2020).

Sorotipos não vacinais de baixa prevalência na era pré-PCVs podem aumentar inesperadamente na era pós-PCVs. Notavelmente, o sorotipo 6C surgiu em várias partes do mundo após a introdução das vacinas conjugadas e se tornou o sorotipo mais comum a ser carregado por crianças brasileiras três a quatro anos após a introdução da PCV10

no país (BRANDILEONE et al., 2016; NACKERS et al., 2017). A vacinação também pode ter fornecido condições para o surgimento de sorotipos não PCV10, como o 19A (MOTT et al., 2014).

Em um estudo realizado com crianças brasileiras, com o objetivo de acompanhar a evolução da colonização em 3 momentos (2010, 2013 e 2017), observou-se que a alta prevalência dos tipos de PCV10 (47,8%) antes da vacinação diminuiu para poucos isolados, até a pesquisa de 2017 (1,4%), sendo representados pelos sorotipos 6B, 9V, 14, 18C e 23F (n = 1, cada). Essa pesquisa mostra, em um período de longo prazo após a introdução da PCV10, que a prevalência de colonização por Tipos Vacinais permaneceu muito baixa (<1%), apresentando um impacto robusto nesse quesito (BRANDILEONE et al., 2019) e a necessidade de uma avaliação permanente da vacinação sobre a colonização. Esse mesmo estudo mostrou, por meio de dados obtidos a partir da vigilância laboratorial nacional para *S. pneumoniae* de DPI realizada no período anterior e após 5 anos da introdução da PCV10, que os casos de DPI causados por sorotipos de PCV10 diminuíram 85,6% entre crianças de 2 meses a 4 anos de idade, enquanto os tipos não vacinais aumentaram de 20,7% para 88,7%, impulsionados principalmente pelo aumento dos sorotipos 3, 6C e 19A (BRANDILEONE et al., 2019). Mais uma vez fica evidente a necessidade de uma vigilância mais apurada sobre eles e de observação da ocorrência de mudança no perfil da DPI. Em um estudo de tendências temporais realizado conjuntamente em alguns países da Europa (Finlândia, França e Noruega), Estados Unidos e Austrália, considerados de alta renda, onde todos implantaram a PCV13 em seus programas de vacinação para crianças no período entre 2010 e 2011, excetuando-se a Finlândia, que introduziu a PCV10 em 2010, observou-se que, embora existam sorotipos emergentes comuns entre países e dentro de grupos de idade, não foi observado um sorotipo dominante pós-PCVs, como havia pré-PCVs (sorotipo 14) e pré-PCV10/13 (sorotipo 19A) (LOCHEN; CROUCHER; ANDERSON, 2020).

Na Bahia, foi realizado um estudo com o objetivo de determinar o efeito da PCV10 na colonização nasofaríngea por pneumococos, em crianças menores de um ano, saudáveis e que apresentaram doença crônica ou desordem imunológica. Na ocasião, foi observado que, após a 3ª dose da PCV10, houve uma redução de 7% para 5% na taxa de colonização por sorotipos vacinais e um aumento de três vezes na colonização por sorotipos não vacinais (7% para 21%) (SANTOS, 2015), demonstrando que esses novos entes colonizadores representam mais desafios a serem superados e a falta de conhecimento a respeito de seu comportamento.

Acredita-se, também, que o uso generalizado de PCVs pode facilitar o aparecimento de novos sorotipos, por meio de recombinação interespecie, o que foi constatado pela presença de um fragmento não funcional no 100º sorotipo há pouco tempo identificado, fornecendo evidências da ocorrência de transferência genética interespecie entre estreptococo oral para pneumococo (GANAIE et al., 2020).

As vacinas pneumocócicas conjugadas são altamente bem-sucedidas, seu uso generalizado e seu direcionamento às cápsulas reduziu muito as infecções pelos tipos vacinais (GANAIE et al., 2020), devido à propriedade de prevenir a colonização de nasofaringe por sorotipos incluídos nela, reduzindo a importância epidemiológica desses mesmos sorotipos (PHILLIPS et al., 2020). Esse uso disseminado fez com que a distribuição natural dos sorotipos pneumocócicos fosse alterada, aumentando a ocorrência de doenças pneumocócicas invasivas (DPIs) e o carregamento nasofaríngeo de sorotipos não vacinais (GANAIE et al., 2020). Talvez, a prevalência total de portadores de pneumococos na nasofaringe não possa ser reduzida (DOMINGUES, 2014), estando aliada a fatores genéticos e ambientais que predispõem à doença e que se mantêm inalterados, fazendo com que a mudança na distribuição do sorotipo, chamada de *replacement* (GANAIE et al., 2020), por sorotipos não vacinais e outras bactérias que colonizam a nasofaringe, mesmo que parcial (LOCHEN; CROUCHER; ANDERSON, 2020), seja um efeito secundário observado (PHILLIPS et al., 2020).

O aumento da valência da vacina pode ser cada vez mais difícil para os fabricantes, tornando-se um dos maiores desafios na formulação e uso de PCVs (GANAIE et al., 2020), dada a diversidade observada nos sorotipos capsulares prevalentes entre os países e sua substituição. Cada vez mais, mostra-se importante uma vigilância robusta sobre a distribuição de sorotipos, para facilitar a previsão de tendências futuras e a otimização da próxima geração de vacinas (LOCHEN; CROUCHER; ANDERSON, 2020).

4 COLONIZADOS VERSUS NÃO COLONIZADOS: O QUE ACONTECE COM ELES?

Conforme apresentado, com a inclusão de PCVs no programa de imunização de rotina de vários países observou-se uma modificação no cenário epidemiológico para sorotipos pneumocócicos em todo o mundo. Estudos sobre a prevalência de sorotipos colonizadores realizados antes e depois da introdução das PCVs fornecem informações valiosas para avaliar o efeito delas sobre a colonização e sua repercussão sobre a doença, mas precisam de constante atualização e monitoramento, pois o padrão de transmissão e a dinâmica pneumocócica estão mudando.

As PCVs 10- e 13-valente mostraram-se eficazes na prevenção da doença pneumocócica pediátrica, na redução da colonização da nasofaríngeo pelos sorotipos da vacina e na prevenção de DPI em adultos e crianças não vacinadas por meio de efeitos indiretos. Apesar desse sucesso, as preocupações sobre o impacto na incidência geral de DPI causada por sorotipos não vacinais permanecem, constituindo um grande desafio para superar o fardo da doença. Outra preocupação com as atuais vacinas ocorre devido a um crescente corpo de evidências mostrando que nem sempre ela é necessária para a colonização e a virulência da cápsula pneumocócica. As cepas NESp (*Streptococcus pneumoniae* não encapsulado) compõem aproximadamente 3% a 19% dos isolados de portadores assintomáticos e abrigam vários genes de resistência a antimicrobianos, devido à sua alta taxa de recombinação. A perda da cápsula de polissacarídeo diminui significativamente a chance de DPI, mas não a elimina. Mais comumente, as doenças não invasivas como a OMA e a conjuntivite, que podem chegar a uma prevalência de 85% e 8% respectivamente, são causadas por NESp. Os tipos capsulares representados nas PCV afetam o nicho ambiental que as cepas de NESp são capazes de ocupar aumentando, assim, o risco de doença pneumocócica. Sendo assim, as vacinas atuais são ineficazes contra as NESp (KELLER; ROBINSON; MCDANIEL, 2016), reforçando a motivação para a permanente vigilância sobre essa bactéria. Além disso, a vigilância pneumocócica não deve se limitar a caracterizar sorotipos, porque podemos perder mudanças populacionais importantes no nível genético. Também é preciso realizar uma avaliação precoce dos sorotipos candidatos a futuras PCVs. Essa vigilância também é essencial para compreender o potencial e a capacidade do pneumococo para realizar pressão sobre a vacina (LUDWIG et al., 2020).

A colonização pneumocócica é, como vimos, um fenômeno complexo. Entre os portadores, a dinâmica da substituição dos sorotipos, impulsionada pela pressão seletiva

devida à vacina, é ainda pouco conhecida, havendo diferenças nas populações estudadas. Destaca-se, também, que o conhecimento sobre a passagem do estado de portador para doença é ainda incompleto. Nesse contexto, estudos que, visando desfechos clínicos, acompanhem crianças colonizadas, em comparação com aquelas não colonizadas, são de importância para o entendimento dos fenômenos envolvidos. Convém destacar que são poucos os estudos realizados com esse enfoque, especialmente em países de renda média e baixa. Ainda que se reconheça a maior possibilidade do desenvolvimento de infecções em períodos próximos ao da aquisição de um novo sorotipo, pouco é conhecido em relação a eventos infecciosos ao longo de períodos maiores.

REFERÊNCIAS

- AFONSO, E. T. et al. Effect of 10-Valent Pneumococcal Vaccine on Pneumonia among Children, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 4, p. 589–597, abr. 2013.
- AL-LAHHAM, A. Multicenter study of pneumococcal carriage in children 2 to 4 years of age in the winter seasons of 2017-2019 in Irbid and Madaba governorates of Jordan. **PLOS ONE**, v. 15, n. 8, p. e0237247, 13 ago. 2020.
- ANDRADE, A. L. et al. Direct Effect of 10-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccination on Pneumococcal Carriage in Children Brazil. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e98128, 3 jun. 2014.
- ARÉVALO-SILVA, C. A. et al. Otitis Media Aguda en México: casos reportados durante el período de 1995 a 1998. **Gaceta Medica de Mexico**, v. 135, n. 5, p. 541–543, 1999.
- BAKALETZ, L. O. Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract. **Current Opinion in Microbiology**, v. 35, p. 30–35, 1 fev. 2017.
- BARDACH, A. et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 9, p. 1062–1070, set. 2011.
- BEREZIN, E. N. et al. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 1, p. 19–23, 2002.
- BIESBROEK, G. et al. Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and nasopharyngeal microbiota in healthy children. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 2, p. 201–210, fev. 2014.
- BRANDILEONE, M.-C. C. et al. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **Vaccine**, v. 36, n. 19, p. 2559–2566, 3 maio 2018.
- _____. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in São Paulo, Brazil. **Vaccine**, v. 34, n. 46, p. 5604–5611, 4 nov. 2016.
- _____. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil. **Vaccine**, v. 37, n. 36, p. 5357–5363, 23 ago. 2019.
- BRENTANO, V. B. et al. Interpretando a radiografia de tórax na emergência. **Acta médica**, p. 35–38, 2014.
- BREUKELS, M. A. et al. Complement Dependency of Splenic Localization of

Pneumococcal Polysaccharide and Conjugate Vaccines. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 61, n. 4, p. 322–328, 1 abr. 2005.

BROADDUS, V. C. et al. **Murray & Nadel Tratado de Medicina Respiratória**. 6^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

BROOK, I. Microbiology of Sinusitis. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 8, n. 1, p. 90–100, 1 mar. 2011.

BROOK, I.; FOOTE, P. A.; HAUSFELD, J. N. Frequency of recovery of pathogens causing acute maxillary sinusitis in adults before and after introduction of vaccination of children with the 7-valent pneumococcal vaccine. **Journal of Medical Microbiology**, v. 55, n. 7, p. 943–946, 1 jul. 2006.

BROOKS, L. R. K.; MIAS, G. I. Streptococcus pneumoniae's Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. Jun, 22 jun. 2018.

BROWALL, S. et al. Clinical manifestations of invasive pneumococcal disease by vaccine and non-vaccine types. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1646–1657, 1 dez. 2014.

CAIERÃO, J. et al. Serotypes and Genotypes of Invasive Streptococcus pneumoniae Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e111129, 30 out. 2014.

Calculadora de tamanho de amostra [Internet]. Disponível em: <<https://pt.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/>>. Acesso em: 16 mar. 2021.

CAMARGO, D. R. A. **Método, software e banco de dados para sorotipagem molecular de Streptococcus pneumoniae visando o monitoramento da eficácia do programa de vacinação no Brasil [dissertação]**. Belo Horizonte, Brasil: 2014.

CARDINALE, F. et al. Community-acquired pneumonia in children. **Early Human Development**, v. 89, n. SUPPL3, p. S49–S52, out. 2013.

CASTILLO, D. et al. Identification and Characterization of Streptococcus pneumoniae - Storage and Shipping of Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae. In: **Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus inf.** 2 nd ed. [s.l: s.n.]. p. 73–86; 265–82.

CHAPMAN, T. J. et al. Nasopharyngeal colonization with pathobionts is associated with susceptibility to respiratory illnesses in young children. **PLOS ONE**, v. 15, n. 12, p. e0243942, 11 dez. 2020.

COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. **Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas**. São Paulo, Brasil: INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2018.

CORCORAN, M. et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections and Vaccine Failures in Children in Ireland From the Postvaccine Era From 2007 to 2018. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 4, p. 339–344, 1 abr. 2020.

COSTA, A. N. et al. Microbioma pulmonar: desafios de um novo paradigma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 5, p. 424–432, out. 2018.

DAGAN, R. et al. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 4, p. 480–492, 1 abr. 2016.

DE LASTOURS, V. et al. Co-colonization by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in the throat during acute respiratory illnesses. **Epidemiology and Infection**, v. 144, n. 16, p. 3507–3519, 18 dez. 2016.

DE WALSH, P. et al. Middle ear abnormalities at age 5 years in relation with early onset otitis media and number of episodes, in the Inuit population of Nunavik, Quebec, Canada. **International Journal of Circumpolar Health**, v. 78, n. 1, p. 1599269, 1 jan. 2019.

DELORIA KNOLL, M. et al. Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p. 742, 2 abr. 2021.

_____. Dynamics of Bacterial Colonization With *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* During Symptomatic and Asymptomatic Viral Upper Respiratory Tract Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 7, p. 1045–1053, 19 mar. 2018.

_____. Clinical and Virological Characteristics of Acute Sinusitis in Children. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 10, p. 1764–1770, 30 out. 2019.

DIAS, C. A. et al. Sequential multiplex PCR for determining capsular serotypes of pneumococci recovered from Brazilian children. **Journal of Medical Microbiology**, v. 56, n. 9, p. 1185–1188, 1 set. 2007.

DOMINGUES, C. M. A. S. **Avaliação da efetividade da vacina anti-pneumocócica 10 valente na redução da doença pneumocócica invasiva em crianças brasileiras: estudo caso controle multicêntrico [tese].** Universidade de Brasília. Brasília, D.F, Brasil, 2014.

DOMINGUES, C. M. A. S. et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, n. 6, p. 464–471, 1 jun. 2014.

DONKOR, E. S. Understanding the pneumococcus: transmission and evolution. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 3, n. Mar, 2013.

DUBE, F. S. et al. Longitudinal characterization of nasopharyngeal colonization with

Streptococcus pneumoniae in a South African birth cohort post 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 12497, 21 dez. 2018.

DUDLEY, M. Z. et al. Pneumococcal. In: **The Clinician's Vaccine Safety Resource Guide**. Cham: Springer International Publishing, 2018. v. 11p. 103–109.

DUQUIA, R. P.; BASTOS, J. L. D. Medidas de ocorrência: conhecendo a distribuição de agravos, doenças e condições de saúde em uma população. **Scientia Medica**, v. 17, n. 2, p. 101–105, 2007.

EBELL, M. H. et al. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. **British Journal of General Practice**, v. 66, n. 650, p. e612–e632, 1 set. 2016.

FERREIRA, D. M. et al. Controlled Human Infection and Rechallenge with *Streptococcus pneumoniae* Reveals the Protective Efficacy of Carriage in Healthy Adults. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 8, p. 855–864, 15 abr. 2013.

FERREIRA, L. L. M. et al. Colonização e resistência antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* isolado em nasofaringe de crianças com rinofaringite aguda. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 3, p. 227–234, jun. 2001.

FILHO, E. B. S. et al. Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática. **Revista FIMCA**, v. 4, n. 2015, p. 6–15, 2017.

FISCHER, G. B. Pleural effusions in children from Southern Brazil. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 17, p. 48–49, 1 jan. 2016.

FRIEDRICH, F. et al. Early Impact of Social Distancing in Response to Coronavirus Disease 2019 on Hospitalizations for Acute Bronchiolitis in Infants in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 12, p. 2071–2075, 15 jun. 2021.

GANAI, F. et al. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral *Streptococcus*. **mBio**, v. 11, n. 3, 30 jun. 2020.

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.

GIERKE, R.; WODI, P. A.; KOBAYASHI, M. Pneumococcal Diseases. In: HAMBORSKY, J.; KROGER, A.; WOLFE, C. (Eds.). **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. Washington D.C.: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2021. v. 45p. 220–220.

GRAY, B. M.; CONVERSE, G. M.; DILLON, H. C. Epidemiologic Studies of *Streptococcus pneumoniae* in Infants : Acquisition , Carriage , and Infection during the First 24 Months of Life. **The Journal of infectious diseases**, v. 142, n. 6, p. 923–933, 1980.

GREENSLADE, L. **The Missing Piece : Why continued neglect of pneumonia threatens the achievement of health goals**. JustActions, New York, USA: 2018.

GUTIÉRREZ TRUJILLO, G. et al. Patrones de prescripción de antimicrobianos en infecciones respiratorias agudas Encuesta en la población rural. **Rev. Fac. Med. UNAM**, v. 32, n. 4, p. 134–9, 1989.

HANADA, S. et al. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. NOV, p. 2640, 16 nov. 2018.

HAUPTMANN, M.; SCHAIBLE, U. E. Linking microbiota and respiratory disease. **FEBS Letters**, v. 590, n. 21, p. 3721–3738, 1 nov. 2016.

HSIN, C.-H. et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of pediatric chronic rhinosinusitis: a 6-year result of maxillary sinus punctures. **American Journal of Otolaryngology**, v. 31, n. 3, p. 145–149, 27 maio 2010.

INSTITUTO MORIGUCHI. **Quem somos, Nossa história, Nossos valores - Instituto Moriguchi [internet]**. Disponível em: <<https://www.institutomoriguchi.org.br/site/pages/quem-somos>>. Acesso em: 16 mar. 2021.

JARDIM, J. R.; PINHEIRO, B. D. V.; DE OLIVEIRA, J. A. **Pneumonia adquirida na Comunidade na Infância**. Sociedade Brasileira de Pediatria, , 2008. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Pneumologia_-_20981d-DC_-_Pneumonia_adquirida_na_comunidade-ok.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2021

KAVALARI, I. D. et al. Molecular characterization and epidemiology of Streptococcus pneumoniae serotype 24F in Denmark. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 5481, 2 dez. 2019.

KELLER, L. E.; ROBINSON, D. A.; MCDANIEL, L. S. Nonencapsulated Streptococcus pneumoniae: Emergence and Pathogenesis. **mBio**, v. 7, n. 2, 4 maio 2016.

KIMARO MLACHA, S. Z. et al. Outpacing the pneumococcus: Antibody dynamics in the first few days following pneumococcal capsular antigen stimulation. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 15376, 18 dez. 2018.

KOHN, M.; SENYAK, J. **Sample Size Calculators for designing clinical research [website]**. Disponível em: <<https://www.sample-size.net/>>. Acesso em: 16 mar. 2021.

KONG, I. G. et al. Nanogel-Based PspA Intranasal Vaccine Prevents Invasive Disease and Nasal Colonization by Streptococcus pneumoniae. **Infection and Immunity**, v. 81, n. 5, p. 1625–1634, maio 2013.

KUPEK, E.; VIEIRA, I. L. V. O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução

da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. 11, 1 abr. 2016.

LEAVELL, H.; CLARK, E. Níveis de Aplicação da Medicina Preventiva. In: **Medicina Preventiva**. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1976. p. 11–36.

LIMA, R. A. DE et al. Programa Nacional de Imunização e o impacto na ocorrência de meningite bacteriana. In: **Ciências da Saúde: Campo Promissor em Pesquisa 3**. Atena Editora, 2020. p. 197–207.

LOCHEN, A.; CROUCHER, N. J.; ANDERSON, R. M. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 18977, 4 dez. 2020.

LOUGHRAN, A. J.; ORIHUELA, C. J.; TUOMANEN, E. I. Streptococcus pneumoniae : Invasion and Inflammation. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 2, p. 3–4, 12 abr. 2019.

LOVLIE, A. et al. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 29, 10 dez. 2020.

LUDWIG, G. et al. Serotype and clonal distribution dynamics of invasive pneumococcal strains after PCV13 introduction (2011-2016): Surveillance data from 23 sites in Catalonia, Spain. **PLOS ONE**, v. 15, n. 2, p. e0228612, 6 fev. 2020.

MAN, W. H. et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 7, n. 5, p. 417–426, maio 2019.

MANTESE, O. C. et al. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do pneumococo em crianças: análise de 9 anos. **Jornal de Pediatria**, v. 85, n. 6, p. 495–502, dez. 2009.

MARCH, M. DE F.; GALVÃO, A. Pneumonia adquirida na comunidade em crianças e vacinação antipneumocócica 10 valente: atualização. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v. 18, n. 3, p. 13–24, 2018.

MAROM, T. et al. Acute Bacterial Sinusitis Complicating Viral Upper Respiratory Tract Infection in Young Children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 8, p. 803–808, ago. 2014.

MARTINEZ, P. et al. Seasonality of antimicrobial resistance rates in respiratory bacteria: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 14, n. 8, p. e0221133, 1 ago. 2019.

MARTINS, A. F. B. **Vacinação Anti-pneumocócica no idoso [tese]**. Coimbra, Portugal: Universidade de Coimbra, 2018.

MBELLE, N. et al. Immunogenicity and Impact on Nasopharyngeal Carriage of a Nonavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 180, n. 4, p. 1171–1176, out. 1999.

MCALLISTER, D. A. et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e47–e57, 1 jan. 2019.

MENEZES, A. P. DE O. **Colonização nasofaríngea por Streptococcus pneumoniae: estudo longitudinal em crianças menores de cinco anos de idade [tese]**. Salvador - Bahia, Brasil: Fundação Oswaldo Cruz, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 5ª ed. Brasília, D.F, Brasil: Ministério da Saúde, 2019a.

_____. **Dia Mundial da Pneumonia [web site]**. Disponível em: <<http://bvsmis.saude.gov.br/ultimas-noticias/3085-12-11-dia-mundial-da-pneumonia>>. Acesso em: 9 jun. 2021b.

_____. **Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. Bol Epidemiol [Internet]**. Brasília, D.F, Brasil: Ministério da Saúde, 2019c.

_____. **Calendário Nacional de Vacinação /2020/PNI/MS**. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/files/imunizacao/calendario/Calendario.Nacional.Vacinacao.2020.atualizado.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO SÍRIO-LIBANÊS DE ENSINO E PESQUISA. **Saúde da criança**. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde, 2016.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Clinically oriented anatomy**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

MOTT, M. et al. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 47–51, mar. 2014.

NACKERS, F. et al. Carriage prevalence and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae prior to 10-valent pneumococcal vaccine introduction: A population-based cross-sectional study in South Western Uganda, 2014. **Vaccine**, v. 35, n. 39, p. 5271–5277, set. 2017.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 29–38, 1 mar. 2020.

NEAL, E. F. G. et al. Factors associated with pneumococcal carriage and density in children and adults in Fiji, using four cross-sectional surveys. **PLOS ONE**, v. 15, n. 4,

p. e0231041, 1 abr. 2020.

NGO, C. C. et al. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0150949, 8 mar. 2016.

NUORTI, J. P.; WHITNEY, C. G. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR. Recommendations and reports - Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**, v. 59, n. RR-11, p. 1–18, 2010.

O'BRIEN, K. L. et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. **The Lancet**, v. 394, n. 10200, p. 757–779, 31 ago. 2019.

OPAS. **Informe regional de SIREVA II, 2016**. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, 2019.

_____. **Vigilância das pneumonias e meningites bacterianas em crianças menores de 5 anos. Guia prático**. 2ª ed. Brasília, D.F, Brasil: Organização Pan-Americana da Saúde, 2020.

_____. **Pneumococo [web site]**. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/topics/pneumococcus>>. Acesso em: 18 maio. 2021.

PASTERNAK, G.; LEWANDOWICZ-USZYŃSKA, A.; KRÓLAK-OLEJNIK, B. Nawracające zakażenia dróg oddechowych u dzieci. **Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego**, v. 49, n. 286, p. 260- 266 [polonês], 22 ago. 2020.

PATON, J. C.; TRAPPETTI, C. Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 2, 12 abr. 2019.

PECKEU, L. et al. Impact and effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease among children under 5 years of age in the Netherlands. **Vaccine**, v. 39, n. 2, p. 431–437, 8 jan. 2021.

PERALES, J. G.; PISTRE, I. POLLASTRINE; JUNIOR, A. C. **Respiratory diseases in childhood: biomolecular, clinical and surgical aspects**. 1. ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

PEREIRA, V. S. et al. Análise dos atendimentos ambulatoriais por doenças respiratórias no Município de Alta Floresta - Mato Grosso - Amazônia brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 3, p. 393–400, set. 2011.

PHILLIPS, M. T. et al. Evaluating post-vaccine expansion patterns of pneumococcal serotypes. **Vaccine**, v. 38, n. 49, p. 7756–7763, 17 nov. 2020.

PICHICHERO, M. E. Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines: changing the paradigm. **Expert Review of Vaccines**, v. 16, n. 12, p. 1181–1190, 2 dez. 2017.

PIZZUTTI, K. et al. Identifying pneumococci in parapneumonic pleural effusion: Is there a role for culture-independent methods? **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 2, p. 484–489, 1 fev. 2020.

POEHLING, K. A. et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Infants Before and After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. **JAMA**, v. 295, n. 14, p. 1668, 12 abr. 2006.

RAMOS-SEVILLANO, E.; ERCOLI, G.; BROWN, J. S. Mechanisms of Naturally Acquired Immunity to *Streptococcus pneumoniae*. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. MAR, p. 358, 1 mar. 2019.

RAYNER, R. E. et al. Genotyping *Streptococcus pneumoniae*. **Future Microbiology**, v. 10, n. 4, p. 653–664, 1 abr. 2015.

ROSENFELD, R. M. et al. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 152, n. 2_suppl, p. S1–S39, 1 abr. 2015.

RUANE, D. et al. Microbiota regulate the ability of lung dendritic cells to induce IgA class-switch recombination and generate protective gastrointestinal immune responses. **Journal of Experimental Medicine**, v. 213, n. 1, p. 53–73, 11 jan. 2016.

SANTOS, M. S. **Efeitos da vacina pneumocócica 10-valente em eventos de colonização nasofaríngea em crianças na cidade de Salvador - Bahia [tese]**. Salvador, Brasil: Fundação Oswaldo Cruz, 2015.

SARTORI, A. L. et al. Reduction in all-cause otitis media-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil. **PLOS ONE**, v. 12, n. 6, p. e0179222, 8 jun. 2017.

SARTORI, A. M. C.; DE SOÁREZ, P. C.; NOVAES, H. M. D. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 3, p. 210–217, mar. 2012.

SATZKE, C. et al. Standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*: Updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. **Vaccine**, v. 32, n. 1, p. 165–179, 17 dez. 2013.

SCOTTA, M. C. 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**, v. 32, n. 35, p. 4495–4499, 31 jul. 2014.

SECRETARIA DE CULTURA. **Histórico de Veranópolis [internet]**. Disponível em: <<http://www.veranopolis.rs.gov.br/cidade/5/historico>>. Acesso em: 16 mar. 2021.

SIGURDSSON, S. et al. Reduction in All-Cause Acute Otitis Media in Children <3 Years of Age in Primary Care Following Vaccination With 10-Valent Pneumococcal Haemophilus influenzae Protein-D Conjugate Vaccine: A Whole-Population Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 8, p. 1213–1219, 28 set. 2018.

SIMELL, B. et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. **Expert Review of Vaccines**, v. 11, n. 7, p. 841–855, 9 jul. 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. **Utilização das diferentes vacinas conjugadas contra o pneumococo - normatização conjunta**: 2012. Brasil: 2012. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/>>. Acesso em: 16 jun. 2021.

SPELLERBERG, B.; BRANDT, C. Streptococcus. In: Versalovic J, Carrole K, Funke G, Jorgensen J, Landry ML, Warnock D: Clinical Microbiology Procedures Handbook. In: **Manual of Clinical Microbiology**. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2011. v. 10thp. 331–349.

SULTANA, M. et al. Prevalence, determinants and health care-seeking behavior of childhood acute respiratory tract infections in Bangladesh. **PLOS ONE**, v. 14, n. 1, p. e0210433, 10 jan. 2019.

TROEGER, C. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 11, p. 1191–1210, nov. 2018.

TSAI, M.-H. et al. Pathogenic Bacterial Nasopharyngeal Colonization and Its Impact on Respiratory Diseases in the First Year of Life. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 6, p. 652–658, jun. 2015.

UNGER, S. A.; BOGAERT, D. The respiratory microbiome and respiratory infections. **Journal of Infection**, v. 74, p. S84–S88, 1 jun. 2017.

UNICEF. **Child Pneumonia Data Visualizer [web site]**. Disponível em: <<https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>>. Acesso em: 5 maio. 2021.

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

VESPA, G. et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 26, n. 6, p. 518–28, 2009.

VOJTEK, I.; NORDGREN, M.; HOET, B. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on otitis media: A review of measurement and interpretation challenges. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 100, p. 174–182, 1 set. 2017.

WAHL, B. et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 7, p. e744–e757, 1 jul. 2018.

WEINBERGER, D. M. et al. Association Between the Decline in Pneumococcal Disease in Unimmunized Adults and Vaccine-Derived Protection Against Colonization in Toddlers and Preschool-Aged Children. **American Journal of Epidemiology**, v. 188, n. 1, p. 160–168, 1 jan. 2019.

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, 29 jun. 2018.

WEITH. **Prevenar 13® - Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**. São Paulo, Brasil. Wyeth, , 2020. Disponível em: <<https://www.pfizer.com.br/bulas/prevenar>>. Acesso em: 10 maio. 2021

XU, Q. et al. Nasopharyngeal Bacterial Interactions in Children. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 11, p. 1738–1745, nov. 2012.

YANG, A.; CAI, F.; LIPSITCH, M. Herd immunity alters the conditions for performing dose schedule comparisons: an individual-based model of pneumococcal carriage. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 227, 5 dez. 2019.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as consequências da colonização por *Streptococcus pneumoniae* em crianças vacinadas com idade entre 18 a 59 meses, no período de observação de um ano.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir a incidência de infecções respiratórias nos participantes da coorte;
- Comparar entre os colonizados e não colonizados qual o desfecho mais prevalente e os fatores associados;
- Verificar o uso de antimicrobianos;
- Relacionar a influência do sorotipo sobre o desenvolvimento de infecção respiratória entre os colonizados;
- Correlacionar fatores de risco, vulnerabilidade e a influência da colonização sobre o desenvolvimento de infecção respiratória;
- Mensurar a incidência de visitas ao pediatra;
- Identificar a distribuição dos sorotipos do grupo portador de *Streptococcus pneumoniae* e qual a relação de convivência escolar dessas crianças;
- Estimar a relação entre a sazonalidade e os episódios respiratórios entre colonizados e não colonizados.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

A descrição detalhada de todos os materiais e métodos utilizados para delineamento do estudo encontram-se no Apêndice A.

ARTIGO CIENTÍFICO

MANUSCRITO

“Post-vaccination *Streptococcus pneumoniae* colonization and respiratory manifestations in children: A prospective cohort study” submetido e aceito pela revista Plos One <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328516> e seguiu, para seu relato, o guia STROBE.

Normas para publicação deste jornal podem ser consultadas no link <https://journals.plos.org/plosone/s/submission-guidelines>

2022 Impact Factor: 3.752

RESEARCH ARTICLE

Post-vaccination *Streptococcus pneumoniae* colonization and respiratory manifestations in children: A prospective cohort study

Jaqueline Elisa Verardo Benedetti¹, Kauana Pizzutti^{1†}, Mariana Preussler Mott^{1‡}, Pedro Uriel Pedrotti Vieira², Neide Maria Bruscatto^{3,‡}, Emilio Hideyuki Moriguchi^{3,4}, Roberta Rigo Dalla Corte⁴, João Carlos Batista Santana^{3,5,6}, Cícero Dias^{1,2,6**}

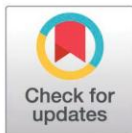
1 Departamento de Epidemiologia e Métodos Diagnósticos, Programa de Pós Graduação Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **2** Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **3** Departamento de Pesquisa, Instituto Moriguchi, Veranópolis, Rio Grande do Sul, Brazil, **4** Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **5** Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **6** Departamento de Pediatria, Universidade do Vale dos Sinos - Unisinos, São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brazil

 These authors contributed equally to this work.

[†] KP, MPM and NMB also contributed equally to this work.

[‡] Current address: Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

* cicerodias17@gmail.com, cicero@ufcspa.edu.br



OPEN ACCESS

Citation: Benedetti JEV, Pizzutti K, Mott MP, Vieira PUP, Bruscatto NM, Moriguchi EH, et al. (2025) Post-vaccination *Streptococcus pneumoniae* colonization and respiratory manifestations in children: A prospective cohort study. PLoS One 20(7): e0328516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328516>

Editor: Oriana Rivera-Lozada de Bonilla, Norbert Wiener University, PERU

Received: May 15, 2024

Accepted: July 2, 2025

Published: July 22, 2025

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328516>

Copyright: © 2025 Benedetti et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution,

Abstract

Background

Streptococcus pneumoniae is considered one of the main agents for pneumonia, meningitis, bacteremia, sinusitis, and acute otitis media (AOM) especially in children under 5 years, and a cause for morbidity and mortality due to respiratory infections worldwide. Our aim was to investigate the influence of *Streptococcus pneumoniae* colonization in vaccinated children regarding infections in a one-year follow-up.

Methods

A double-blind, observational, prospective cohort study was conducted on children aged 18–59 months, vaccinated with pneumococcal conjugate vaccine 10 (PCV10) or pneumococcal conjugate vaccine 13 (PCV13). A total of 225 children were monitored, with different dates of entry into the study, which occurred between March 2018 and October 2019 (zero time). At the end of one year, counting from the date of entry, interviews and data collection took place in medical records (end of follow-up). The Poisson regression with robust variance and Chi-squared or Fisher's exact tests were used for qualitative analyses; Mann-Whitney or Friedman tests for quantitative analyses.

and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data availability statement: All relevant data are within the manuscript. Database available on request to the author.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Results

A high colonization rate (64.4%) was observed, with only 2.8% of carriers having a PCV10 vaccine serotype, specifically 6B, as expected. Being male showed association to colonization ($p=0.05$). We found that children colonized by pneumococcus do not have an increased risk for respiratory diseases or antimicrobial use. Exception was only observed in cases of serotype 6B colonization, showing association with pneumonia in children under 2 years ($p=0.016$).

Conclusion

Our study reveals that the carriage of *Streptococcus pneumoniae* does not appear to significantly impact the incidence of respiratory diseases in a fully-vaccinated children population. However, it is noteworthy that a correlation was observed in the occurrence of pneumonia in children under the age of 2 when colonized by serotype 6B.

Introduction

Streptococcus pneumoniae is considered one of the main agents for pneumonia, meningitis, bacteremia, sinusitis, and acute otitis media (AOM) [1,2], especially in children under 5 years, and a cause for morbidity and mortality due to respiratory infections worldwide [3]. In their study, Wahl *et al.* (2018) estimated that there were 294,000 pneumococcal deaths among children aged 1–59 months worldwide in 2015 and that these deaths decreased by 51% from 2000 to 2015 due to the widespread use of PCV accompanied by also a reduction in cases of the disease [4,5]. The same study highlighted that Brazil reached one of the largest reductions by 2015, 88% of deaths from this agent after the introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in the country [4]. More recently, in a hospital-based study historical series on IPD among children in Brazil, fatalities were significantly reduced from 6.6 to 2.0 cases per 10,000 after the introduction of PCV10 in the public system [6]. In the state of Rio Grande do Sul, a decrease in the incidence of meningitis has been observed over time [7].

Prevention for pneumococcal disease is based mainly on active immunization [8], with the capsule being its main target, in which polysaccharide antigens induce serotype-specific response [9,10]. A study was conducted with Brazilian children in 3 moments (2010, 2013 and 2017), and saw that the high prevalence of PCV10 types (47.8%) before vaccination decreased in 2017 to a few isolates (1.4%), represented by serotypes 6B, 9V, 14, 18C and 23F, showing a robust impact of vaccination [11]. The same study showed, through laboratory-base surveillance for invasive pneumococcal disease (IPD) pre- and post-PCV10 introduction, that the occurrence of cases involving non-vaccine serotypes (NVT) increased from 20.7% to 88.7%, with serotypes 3, 6C and 19A being the most prevalent [11]. In a time-trend analysis conducted in high-income countries, NVT were observed to be the most prevalent in post-PCV era, but no dominant serotype was observed [12]. Post-conjugate vaccines

introduction studies did not find decrease in overall carriage rates in the population, but rather replacement, where non-vaccine serotypes (NVT) have become more prevalent [13–15].

Clinical expression of *S. pneumoniae* in the colonization/disease binomial can occur via non-invasive strains with long time of colonization and low risk of tissue invasion, or via specifically selected clones whose capacity for quick induction of the disease [16] leads to IPD [17]. *S. pneumoniae* has a remarkable ability of avoiding or taking advantage of the host's inflammatory and immune responses, which allows it to invade normally sterile sites, such as spaces in middle ear, lungs, bloodstream and meninges [1,9].

There are few longitudinal and prospective studies relating colonization and respiratory disease by monitoring children. Thus, we aimed to investigate the consequences of colonization by *Streptococcus pneumoniae* in terms of respiratory infections in a cohort of Brazilian children, during a one-year follow-up.

Methods and material

Study design

This was a prospective, double-blind, follow-up, observational cohort study with children aged 18–59 months undertaken in Veranópolis – RS, Brazil from Feb/2018 to Oct/2019. Each child was followed up for up to one year after their entry into the study (Feb/2019 to Oct 2020).

Profile of the study area

This town had an estimated population of 26,533 (87% urban) people in 2020, of which 781 were children aged 18–59 months. Its 0.773 Human Development Index (HDI), US\$ 15,400.00 Gross Domestic Product (GDP) (IBGE, 2018), and 75.3-year-old life expectancy at birth (IBGE, 2000) [18]. The care network has 15 pediatric health services (7 public, including 1 hospital, and 8 private). In the period 2018–2022 there was 1 death in the age group of 1–4 years in the city (coefficient 3.8/100,000) show that this city has good lifestyle indicators.

This study is reported following the STROBE guidelines [19].

Recruitment

This trial was part of a larger ongoing study called “*Streptococcus pneumoniae* carriers among elderly and children: evaluation of the effect of PCV10”, initiated in 2018, in which 231 children aged 18–59 months participated.

The trial used the same cohort of 231 children show in Fig 1. Eligibility required children aged 18–59 months, enrolled in it, and having specimens collected from their nasopharynx (NP). Study entry occurred between March 2018 and October 2019 (zero time), with follow-up interviews and medical record reviews conducted one year later. In cases of refusal to have the NP swab collected or to answer the proposed questionnaire a year later, the participant was excluded from the study.

A participant recruitment strategy was established. Following the random draw order, 11 out of 13 school principals were contacted to ensure a randomized selection. School visits continued until the required sample size was reached, considering a loss of 10%, resulting in different entry and exit dates for each participant. Additional volunteers outside the school environment were recruited through an appeal on local radio.

Follow-up

The following time references were used: “zero time” — beginning of observation, date of the NP swab collection; “end of follow-up” — 12 months after “zero time”. An interview was conducted at “end of follow-up” using a structured questionnaire with closed-ended questions to obtain primary data about sociodemographic characteristics, clinical conditions (number and type of event related to respiratory disease), hospitalization, use of antibiotics, vaccination and exposure

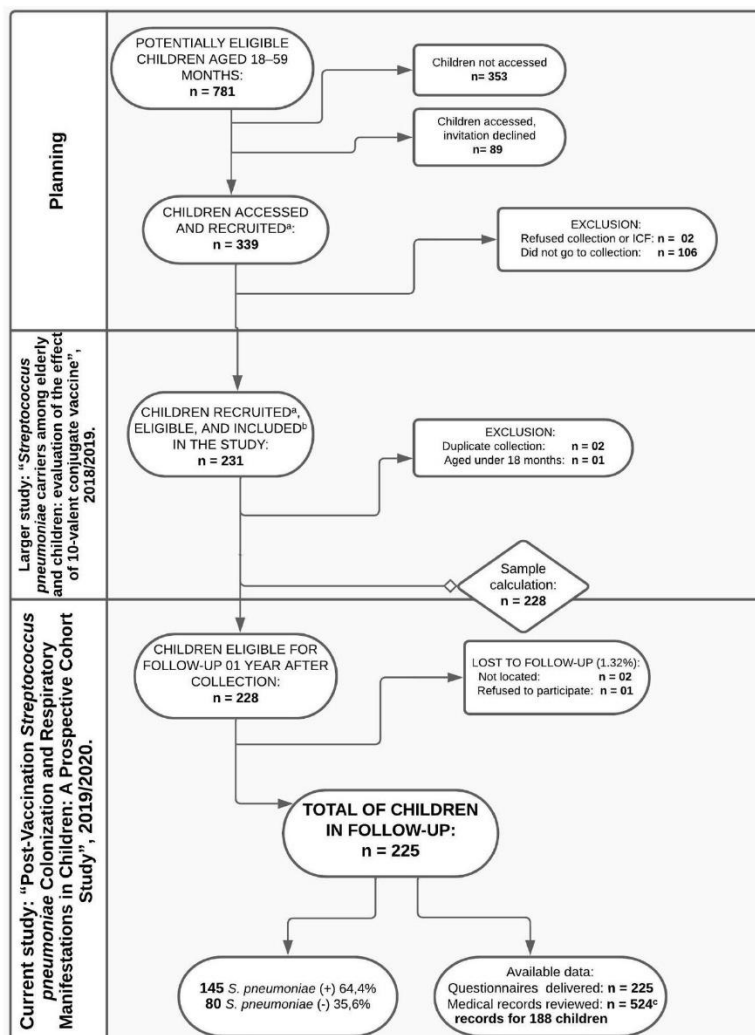


Fig 1. Flowchart. ^a Recruiting via: phone call, letter to the parents, community health workers, in-person contact with the parents at school or vaccination campaign, invitation on social media. ^b Inclusion criteria: child aged 18–59 months with specimens collected from their NP, sample considered adequate, and having participated in the previous study. ^c May have 1 or more records in different health services.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328516.g001>

factors. Each participant's vaccination card was used to obtain data on which vaccine was used (PCV10 or PCV13) and when it was administered. Vaccination schedules were analyzed, and children were considered fully vaccinated with the following criteria, according to the National Immunization Program: if vaccinated with PCV10 before 2016, three doses and a booster; as of 2016, two shots and a booster; PCV13, three shots and a booster. We also considered the possibility of mixed regimens (PCV10+PCV13) [20,21].

Besides the interview, data from each participant's medical record were collected (date and place of the consultation, use of antimicrobials, signs and symptoms). In the local hospital, a search was made by records of children who have

been hospitalized, especially with a diagnosis of pneumonia. They were accessed through 15 different health services to search for relevant outcomes for the study. These outcomes were classified according to the clinical syndrome: community-acquired pneumonia (CAP), sinusitis, AOM, tonsillopharyngitis, asthma and upper and lower Acute Respiratory Infection (ARI).

All outcomes of interest were registered in the database, but the occurrence of each one of them was computed only once per child, even if the same outcome occurred twice for the same participant. If there was no record of visits for a child, we assumed that they did not receive medical care for the outcomes of interest in that period. The diagnoses obtained from the medical records were based exclusively on the criteria of each physician responsible for the child's care. There was no training aimed at standardizing criteria among professionals. For the diagnosis of pneumonia, we adopted criteria used by Shah *et al.*, 2017: children with cough and/or difficulty breathing, with or without fever in the presence of rapid breathing or subcostal retraction [22,23]. All pneumonia cases were reviewed and confirmed/ruled by our team's pediatrician (JCBS), considering the previously described criteria for case entry together with the demonstration of infiltrate or consolidation on chest X-ray [24]. A single researcher (JEV) conducted the interviews and the data collection from the records. It should be noted that NP collection occurred in one moment only, at "zero time", and data for respiratory disease were collected through the one-year observation period. Two different databases were generated using Epi Info™ 7 version 7.2.4.0 for the entry of data from the interviews and the records.

Sample collection and laboratory procedures

For each eligible individual, the NP swab was collected and immediately put in cryotubes with 1.0 ml of transport medium (STGG) in which it was stored and conserved in a biofreezer at -80°C until its processing. All samples were considered adequate and remained viable until their analysis. The first stage took place in the Microbiology Laboratory at the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), where culture and optochin susceptibility and bile solubility tests were conducted. In the same lab, the method used for serotype deduction was multiplex PCR [25]. Then the samples were sent to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) for Quellung reaction.

Sample size

The sample was calculated to find a colonization prevalence of 62.3% (Brandileone *et al.*, 2019) [11], with 95% confidence, acceptable error of 5.3% and a population of 781 children aged 18–59 months from Veranópolis, which resulted in 228 children.

Statistical analysis

Results for qualitative variables were presented as frequency and percentage. In the records, the existence of each diagnosis was defined as the presence of the pathology in at least one visit (including sampled children who did not have visits). The overall number of visits, with each diagnosis and season of the year, was presented as mean, standard deviation and median. The association between qualitative variables was verified through the Chi-squared test or the Fisher's exact test, when appropriate, and the estimates for relative risk (RR) with CI95% were obtained through Poisson regression analysis with robust variance. The comparison of number of visits according to the colonization was obtained through the Mann-Whitney test. The Friedman test with the Dunn's test for multiple comparisons was used to compare if there was a difference in the number of visits according to the season. Results were considered significant with $p\text{-value} < 0.05$, and were analyzed with SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Ethical consideration

All legal guardians provided written informed consent signed at the moment of the collection through Informed Consent Form (ICF). This study was approved by UFCSPA and HCPA (Clinics Hospital of Porto Alegre) ethics committees

(#2.176.785 and #2.106.235, respectively; #3.063.051 and #3.374.087 amendments for the latter), and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki principles (June/1964, latest amendment in 2000).

Results

Among the 228 participants eligible for follow-up, there was a loss rate of 1.32% (Fig 1) yielding 225 children were monitored in 2019/2020 (“end follow-up”). Each child had unique entry and exit dates, and one year after “zero time” 216 phone interviews and 09 in-person interviews were conducted.

A 64.4% (n = 145/225) colonization rate was found, while in 35.6% (n = 80/225) of the children the agent was not found.

Table 1 depicts demographic characteristics for colonized and non-colonized groups regarding age, sex, living conditions, living with a smoker, smoke exposure and vaccination status. We observed higher proportion of colonization among male children — 81 of them ($p=0.05$), which presented a 21% increase in risk of colonization (CI95% 0.99–1.48) when compared to female participants (n = 64/110).

Table 1. Cohort of children aged 18–59 months, colonized and non-colonized: general (socioeconomic/demographic) and vaccination characteristics, Veranópolis, Brazil — Interview database, n = 225.

VARIABLE			Univariate			Multivariate		
	<i>S. pneumoniae</i> (-)	<i>S. pneumoniae</i> (+)	<i>p</i>	RR	CI95%	<i>p</i>	RR	CI95%
	n = 80 n (%)	n = 145 n (%)						
Age: 18–23 months	16 (37.2%)	27 (62.8%)		1			1	
24–35 months	23 (36.5%)	40 (63.5%)	0.941	1.011	0.752-1.360	0.840	1.030	0.773-1.372
36–47 months	21 (33.9%)	41 (66.1%)	0.727	1.053	0.787-1.409	0.522	1.104	0.815-1.497
48–59 months	20 (35.1%)	37 (64.9%)	0.828	1.034	0.767-1.394	0.463	1.118	0.830-1.506
Sex: Female	46 (41.8%)	64 (58.2%)		1			1	
Male	34 (29.6%)	81 (70.4%)	0.05	1.21	0.99-1.48	0.117	1.177	0.960-1.443
Household ^a : 2–3 people	33 (35.1%)	61 (64.9%)		1			1	
4–5 people	40 (34.8%)	75 (65.2%)	0.961	1.005	0.823-1.227	0.585	1.061	0.857-1.314
6 or more	7 (43.8%)	9 (56.3%)	0.540	0.867	0.549-1.369	0.404	0.826	0.526-1.296
Children in the household ^b : 01	64 (33.9%)	125 (66.1%)		1			1	
2–3	16 (44.4%)	20 (55.6%)	0.269	1.190	0.874-1.622	0.194	0.802	0.574-1.119
Shared bedroom ^c : No	45 (34.1%)	87 (65.9%)		1			1	
Yes	35 (37.6%)	58 (62.4%)	0.588	0.946	0.775-1.156	0.363	0.906	0.732-1.121
Smoker family member: No	64 (35%)	119 (65%)		1			1	
Yes	16 (38.1%)	26 (61.9%)	0.703	0.952	0.734-1.235	0.529	0.924	0.723-1.181
Smoke exposure ^d : No	36 (37.1%)	61 (62.9%)		1			1	
Yes	44 (34.4%)	84 (65.6%)	0.671	1.044	0.856-1.272	0.870	1.017	0.834-1.239
School ^e : No	2 (40%)	3 (60%)		1			1	
Yes	78 (35.5%)	142 (64.5%)	0.843	1.076	0.522-2.215	0.729	1.128	0.570-2.234
Vaccination: Mixed ^f	6 (42.9%)	8 (57.1%)		1			1	
PCV13 ^g	3 (50%)	3 (50%)	0.776	0.875	0.349-2.195	0.796	0.887	0.358-2.199
PCV10 ^h	71 (34.6%)	134 (65.4%)	0.570	1.144	0.719-1.820	0.599	1.132	0.713-1.796

S. pneumoniae (-) = non-colonized, *S. pneumoniae* (+) = colonized. ^a Number of people living in the same household (including the child). ^b Number of children under 5 in the household (including the child). ^c Child shares the bedroom or bed with at least one person. ^d Use of fireplace or wood cookstove in the house. ^e School attendance between “zero time” and “end of follow-up”. ^f Mixed vaccination — the child received PCV10 and PCV13 doses. ^g Received 4 doses of PCV13. ^h Received 3 or 4 doses of PCV10.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328516.t001>

All children (100%) enrolled in the cohort were considered vaccinated for their age and the period in question, since there was a change in sequential schedule for doses in Brazil, from 3 + 1–2 + 1, in 2016. A total of 205 (91.11%) children (134 colonized and 71 non-colonized) received 3 or 4 doses of PCV10, 6 (2.67%) received 4 doses of PCV13 (3 colonized and 3 non-colonized) and in 14 children (6.22%) vaccines were interchanged (mixed schedule, PCV10 + PCV13), among which there were 8 colonized and 6 non-colonized. There was no association between the vaccine received and colonization, regardless of the product used.

For 188 participants, 524 records were accessed, and 765 medical visits were generated (with one or more outcomes of interest recorded) between “zero time” and “end of follow-up”, with visits ranging from 1 to 15 per participant. For 37 (16.44%) of the 225 children followed, no medical care was registered in the period in question, among which 78.4% ($n = 29/37$) were colonized and 21.6% ($8/37$) were non-colonized. The mean of the number of visits for colonized and non-colonized was the same, 3.4 visits/child/period. Among the 145 colonized, 80% had at least one visit in the period ($n = 116/145$). Among the non-colonized, 90% had at least one visit recorded in the period ($72/80$). However, the difference was not significant ($p = 0.053$, CI95%, 0.80–0.99). Regarding seasonality, visits mean was also very similar among colonized and non-colonized. The seasons that showed higher mean of visits were winter (1.1 visit for colonized and 1 for non-colonized) and spring (1.1 visit for both groups).

For both carriers and non-carriers of *S. pneumoniae*, observed rates for pneumonia, AOM, sinusitis, upper and lower tract ARI, tonsillopharyngitis and asthma were very similar, with no association between pathology and colonization verified, as shown on Table 2. For pneumonia, sinusitis, and AOM, the mean of visits among colonized and non-colonized was 0.05 versus 0.03, 0.2 for both, and 0.2 and 0.3, respectively. On average, in 51.6% ($n = 116/225$) of medical care visits for *S. pneumoniae* carriers and non-carriers, antimicrobials were prescribed (51.7%, $n = 75/145$ versus 51.3%, $n = 41/80$).

A total of 19 different serotypes were identified and occurred in 147 isolates (146 with defined serotype and 2 isolates defined as nontypeable) from 145 positive children (2 participants were identified as simultaneous carriers — more than one serotype). A PCV10 serotype (serotype 6B) was found in 4/145 (2.8%) children, and colonization by an additional

Table 2. Distribution of outcomes per clinic syndrome^a among children aged 18–59 months with medical care in record, Veranópolis, Brazil, $n = 225$.

	<i>S. pneumoniae</i>				Univariate			Multivariate		
	<i>S. pneumoniae</i> (-) $n = 80$		<i>S. pneumoniae</i> (+) $n = 145$		p	RR	IC95%	p	RR	IC95%
	n	%	n	%						
Pneumonia	2	2.50	5	3.4	0.695	1.38	0.27-6.95	0.714	1.37	0.25-7.36
Sinusitis	14	17.50	25	17.2	0.961	0.99	0.54-1.79	0.985	1.01	0.55-1.84
AOM ^b	14	17.50	26	17.9	0.935	1.02	0.57-1.85	0.850	1.06	0.59-1.90
Tonsillopharyngitis	22	27.50	36	24.8	0.661	0.9	0.57-1.42	0.548	0.87	0.55-1.37
ARI ^c	66	82.50	109	75.2	0.206	0.91	0.79-1.05	0.382	0.94	0.82-1.08
Asthma	2	2.50	9	6.2	0.217	2.48	0.55-11.2	0.319	2.22	0.46-0.72
Antimicrobial ^d	41	51.30	75	51.7	0.946	1.01	0.77-1.32	0.972	1.00	0.77-1.31
No medical care ^e	8	10	29	20	0.064	2.00	0.96-4.17	0.096	1.82	0.90-3.68

^a Presence of at least one episode of respiratory disease (pneumonia, sinusitis, AOM, ARI, asthma or tonsillopharyngitis) between “zero time” and “end of follow-up”. ^b AOM — acute otitis media. ^c ARI — Upper and lower respiratory tract infection — diagnosis classified in this category when record showed: cold, flu, rhinitis, allergic/viral rhinitis, respiratory virosis, conjunctivitis, influenza, viral tonsillitis, sore throat, nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis, turbinate hypertrophy, enlarged adenoids, tracheobronchitis, bronchitis, bronchiolitis, acute respiratory infection (ARI), head, foot, and mouth disease, erythema multiform, mononucleosis, adenovirus infection, unspecified viral infection, viral/external/serous AOM, positive COVID test. ^d Record showed one or more uses of antimicrobial between “zero time” and “end of follow-up”. ^e Children without medical care record in the period of interest.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328516.t002>

PCV13 serotype (3, 6A or 19A) was found in 58/145 (40.0%) children. Most carrier children were colonized by non-PCV10/PCV13 serotypes: 57.2% (n=83/145) of the total.

Data show that 3.1% (7/225) of children had community-acquired pneumonia (CAP) in the period, among which 2 were non-colonized and 5 were *S. pneumoniae* carriers; the difference was not statistically significant ($p=0.695$). Among carriers with CAP (n=5), colonizing serotypes from PCVs were 25% from PCV10 (n=1/4), 1.7% from PCV13 (n=1/58), and 3.6% non-PCV10/PCV13 (n=3/83); the difference was statistically significant ($p=0.047$) (Table 3).

When stratified by age, pneumonia incidence was higher in the 18–23 months of age group (n=3), in which the PCV10 colonizing serotype, 6B, had 100% (n=1/1) of occurrence, representing a statistically significant difference ($p=0.016$). When the presence of serotype 6B (n=4) was compared to other serotypes (n=141) regarding the occurrence of pneumonia (n=5), there is an association between 6B and the pathology, responsible for 25% (n=1/4) of the occurrences, with $p=0.03$ (Table 4).

Table 3. Distribution of serotypes included in PCV10^a/PCV13^b vaccines and non-PCV10/PCV13^c serotypes in colonized children per age group with pneumonia, Veranópolis, Brazil. Record database, n = 145.

Age	Serotypes	Colonized children n = 145		Pneumonia		
				n	%	p
18 to 23 months	PCV10	1	1	100.0		0.016
	PCV13	12	1	8.3		
	Non-PCV10/PCV13	14	1	7.1		
24 to 35 months	PCV10	2	0	0.0		0.463
	PCV13	22	0	0.0		
	Non-PCV10/PCV13	16	1	6.3		
36 to 47 months	PCV10	0	0	0.0		
	PCV13	13	0	0.0		
	Non-PCV10/PCV13	28	0	0.0		
48 to 59 months	PCV10	1	0	0.0		0.781
	PCV13	11	0	0.0		
	Non-PCV10/PCV13	25	1	4.0		
Overall	PCV10	4	1	25.0		0.047
	PCV13	58	1	1.7		
	Non-PCV10/PCV13	83	3	3.6		

^aPCV10 serotypes: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F. ^b PCV13 and non-PCV10 serotypes: 3, 6A and 19A. ^c Non-PCV10 and non-PCV13 serotypes.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328516.t003>

Table 4. Serotypes 6B (PCV10) X Colonized children and pneumonia diagnosis, Veranópolis, Brazil. Record database, n = 145.

Univariate								Multivariate		
	Pneumonia (-)		Pneumonia (+)		p	RR	CI95%	p	RR	CI95%
	n	%	n	%						
6B	3	75	1	25	0.03	8.81	1.25-62.13	0.01	7.06	1.65-30.19
Other serotypes ^a	137	97.2	4	2.8						

^aOther serotypes: 3, 6A, 06C, 10A, 11A, 13, 15A, 15B, 15C, 16F, 16F/037, 19A, 22F, 23A, 23B, 28A, 34, 35B, NT.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328516.t004>

Discussion

In this cohort, we investigated the influence of *Streptococcus pneumoniae* colonization in vaccinated children regarding infectious outcomes. In general, no statistically significant differences were found in comparing the colonized group and the non-colonized group for the variables studied. Colonization by vaccine serotype 6B was rare; however, colonization by this serotype was associated to pneumonia outcome.

Our findings showed a high rate of colonization by pneumococci, over 64%, compatible with results found in other studies [11,13,14,26–28]. In Brazil, a gradual increase in the colonization rate among children has been observed in 2010, 2013, and 2017, while these rates decreased for vaccine serotypes through the years, reaching 0.9% of isolates in 2017 [11]. With the introduction of conjugate vaccines and their selective pressure, more virulent serotypes, integrated in PCV10, were eliminated [9,17]. We observed the presence of only one vaccine serotype, 6B, in 2.8% of the colonized group. Even though in lower rates, the presence of these vaccine serotypes is not negligible, due to their pathogenic potential.

Risk factors typically identified for pneumococcal colonization, such as younger age [28], attending school or having a sibling who does [9,29,30], number and age of children living in the same house [28,31], household crowding and smoke exposure [9,28,29], did not show positive association to a carrier status in our study. There are a few specificities in the studied sample that should be taken into consideration, such as the low number of children who did not attend school.

We identified association between male sex and colonization, with a 21% increase in risk (CI95% 0.99–1.48) when compared to female participants ($p=0.05$). This was also found in two other studies [28,31], although the reasons are not clear. Few studies have been conducted about this difference usually credited to biological and behavioral factors, which also vary with age [31,32]. The question of whether the differences between sexes are caused by genetic, hormonal or environmental factors or by a combination of them can be raised. However, responding to these questions requires in-depth, multidisciplinary research. Many studies, on the other hand, did not find this difference [26,29,33].

Pneumococci evolve relatively fast in response to environmental changes, with acquired resistance to antibiotics and replacement, promoting selection and continuous expansion [28,34]. Non-vaccine serotypes (non-PCV10/13) were found in 57% of colonized children, which indicates replacement. Many Brazilian studies show that, while serotypes from PCV10 have drastically decreased although not completely disappeared, non-PCV10 serotypes have expressively increased [11,12,30], representing 57.7% of isolates in a national study in 2017 [11]. In our trial, all children were considered vaccinated; 91.1% received PCV10, and some children were vaccinated both before and after the changes to the Brazilian routine immunization schedule (from 3+1–2+1 doses), in 2016 [20]. PCV13 (3+1 doses) was administered in 2.7% of the children, and for 6.2%, vaccines were interchanged (mixed schedule PCV10+PCV13). There was no association between the vaccine received and colonization. PCV10 coverage in Veranópolis reached a 98% of children (2016–2020, DATA-SUS), showing that being colonized or not, in this scenario, does not change the risk for the disease.

Among the outcomes investigated in this study, no association with colonization was observed, which emphasizes the concept of lower virulence in non-vaccine serotypes. Pneumonia was observed in only 7/225 (3.1%) of the children in this study, being 5/145 (3.4%) among colonized and 2/80 (2.5%) among non-colonized children ($p=0.695$). Not all outcomes presented are directly related to pneumococci. However, taking into account that it can occur through interaction and co-infection by many potential pathogens (viral and bacterial) from the host's NP [29], this relation should be considered. Petraitienė *et al.*, 2016, observed that pneumococcal colonization is associated to higher pneumonia, sinusitis, and AOM frequencies and to antimicrobial treatment during the episode in comparison to non-colonized children [29]. On the other hand, our findings show that children colonized by pneumococcus do not have an increased risk for respiratory diseases or antimicrobial use. Data have not varied among colonized and non-colonized children, as can be seen in the overall mean of visits (3.4), mean of visits per season (1.1 visit in spring), antimicrobial prescription (average 51.6%), among others. Although this study has not been developed to evaluate vaccination effectiveness, it is reasonable to consider the effect of this intervention on the incidence of infections.

We found association between serotype 6B colonization and pneumonia through the one-year period, especially in children under 2 years ($p=0.016$). Although it is not possible to establish that the colonizing pneumococcus caused CAP

due to the lack of a documented etiology and the limitations of the study design, the association between the capsular type of the vaccine and this CAP cannot be neglected. *Pneumococcus* is recognized as the most important agent of bacterial pneumonia [3,13,16,23,35]. Many simulations were conducted between serotype 6B colonization and its relation to pneumonia in the studied cohort, and all resulted in significant association, even with few observed cases. In a vaccinated population, SIREVA network found 4.7% of samples belonging to serotype 6B [36], which shows the continuity of its circulation in post-PCV10 era.

There is substantial variation between individuals in the immune response to vaccination and this occurrence may be linked to factors: intrinsic, extrinsic, environmental, behavioral and nutritional [37,38]. But three factors must be taken into consideration: first, serotype 6B is one of the least effective components of PCV (82.8%) [38,39]; second, there is a reduction in the serospecific response when colonization (6B) occurs before the administration of the first dose of PCV [21,38,40]; third, natural immunity may only be achieved after many episodes of colonization or infection [38,40]. An understanding of all these factors and their impacts offers ways to improve vaccine immunogenicity and efficacy [37]. Association between serotype 6B colonization and pneumonia occurrence in a one-year period is an unprecedented observation, with no similar account found to our knowledge.

This study presents some limitations, including the study design, which prevents us from defining causality. It is also important to mention the lack of standardized definition of criteria for diagnoses among pediatricians and memory bias in interviews with the guardians (minimized by information verified against medical records). The interruption of school activities imposed by social isolation during the SARS-CoV-2 pandemic may have influenced children's exposure to pathogens and the incidence of respiratory infections; however, while the impact of social isolation on *S. pneumoniae* colonization remains underexplored, studies have observed circulation of pneumococci belonging to NVT among patients suspected of having COVID-19 during the pandemic's first year [41,42]. On the other hand, our study presents strengths, such as prospective follow-up of a substantial number of infants to preschoolers with longitudinal follow-up for a one-year period.

Although pneumococcal colonization in children has not been shown to increase the risk of respiratory diseases, the residual circulation of vaccine serotypes, such as 6B, warrants attention due to its association with pneumonia. This concern remains valid despite the reduced number of cases observed in this study, as the role of pneumococcus as the leading etiological agent of bacterial pneumonia in children cannot be underestimated. While this study did not directly evaluate vaccine effectiveness, the high vaccination coverage observed suggests that colonization in this context does not significantly alter the risk of disease, highlighting the impact of vaccines. However, it is crucial to monitor serotype replacement and the growing diversity of pneumococcal strains, which could undermine the benefits achieved. The findings reinforce the effectiveness of the strategies implemented by the National Immunization Program (PNI) and underscore the importance of preserving these achievements. Continuous strain analysis, epidemiological surveillance, and future studies are essential to guide adaptations in immunization policies, particularly regarding residual serotypes like 6B, which was the second most common in the pediatric population during the pre-PCV era and associated with severe infections. These efforts are vital to ensuring effective protection against pneumococcal disease, considering that, so far, vaccination is the only available tool.

Acknowledgments

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) for performing pneumococcal serotyping.
- Moriguchi Institute for helping us with secretariat support and logistics.
- Cristiane Bündchen for providing statistical assistance.
- Veranópolis Health Department and HCSPL (Hospital São Peregrino Lazziozi) for collecting information from medical records.
- We thank all children and their parents/guardians who took part in the study and the nurses, pediatricians and community health workers at the Public and Private Health Systems of Veranópolis.

Author contributions

Conceptualization: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Mariana Preussler Mott, Emilio Hideyuki Moriguchi, Roberta Rigo Dalla Corte, João Carlos Batista Santana, Cícero Dias.

Data curation: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Kauana Pizzutti, Mariana Preussler Mott, Pedro Uriel Pedrotti Vieira, Cícero Dias.

Formal analysis: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Mariana Preussler Mott, João Carlos Batista Santana, Cícero Dias.

Funding acquisition: Emilio Hideyuki Moriguchi, Cícero Dias.

Investigation: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Kauana Pizzutti, Mariana Preussler Mott, Pedro Uriel Pedrotti Vieira, Neide Maria Bruscato, Cícero Dias.

Methodology: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Kauana Pizzutti, Mariana Preussler Mott, Roberta Rigo Dalla Corte, João Carlos Batista Santana, Cícero Dias.

Project administration: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Neide Maria Bruscato, Emilio Hideyuki Moriguchi, Cícero Dias.

Resources: Neide Maria Bruscato, Emilio Hideyuki Moriguchi, Cícero Dias.

Software: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Pedro Uriel Pedrotti Vieira, Cícero Dias.

Supervision: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Emilio Hideyuki Moriguchi, João Carlos Batista Santana, Cícero Dias.

Validation: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Kauana Pizzutti, Mariana Preussler Mott, Pedro Uriel Pedrotti Vieira, João Carlos Batista Santana, Cícero Dias.

Visualization: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, João Carlos Batista Santana, Cícero Dias.

Writing – original draft: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, João Carlos Batista Santana, Cícero Dias.

Writing – review & editing: Jaqueline Elisa Verardo Benedetti, Kauana Pizzutti, Mariana Preussler Mott, Neide Maria Bruscato, Emilio Hideyuki Moriguchi, Roberta Rigo Dalla Corte, João Carlos Batista Santana, Cícero Dias.

References

1. Brooks LRK, Mias GI. Streptococcus pneumoniae's virulence and host immunity: aging, diagnostics, and prevention. *Front Immunol*. 2018;9.
2. Engholm DH, Kilian M, Goodsell DS, Andersen ES, Kjærgaard RS. A visual review of the human pathogen Streptococcus pneumoniae. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(6):854–79. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux037> PMID: 29029129
3. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov;18(11):1191–210.
4. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e744–57.
5. Bardach A, Ruvinsky S, Palermo MC, Alconada T, Sandoval MM, Brizuela ME, et al. Invasive pneumococcal disease in Latin America and the Caribbean: Serotype distribution, disease burden, and impact of vaccination. A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024;19(6).
6. Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MRA, Mantese OC. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020;38(7):1740–5.
7. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. INFORME EPIDMIOLÓGICO DAS MENINGITES 2018–2022. Porto Alegre: Secretaria Estadual de Saúde - RS. Brazil; 2023 Jan p. 1–9.
8. Zivich PN, Grabenstein JD, Becker-Dreps SI, Weber DJ. Streptococcus pneumoniae outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*. 2018;10:11. <https://doi.org/10.1186/s41479-018-0055-4> PMID: 30410854
9. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355–67.
10. Pichichero ME. Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines: changing the paradigm. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(12):1181–90.
11. Brandileone M-C de C, Zanella RC, Almeida SCG, Cassiolato AP, Lemos APS de, Salgado MM, et al. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in children in Brazil. *Vaccine*. 2019;37(36):5357–63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.043> PMID: 31351796

12. Lochen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep*. 2020 Dec 4;10(1):18977.
13. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(7):841–55. <https://doi.org/10.1586/erv.12.53> PMID: 22913260
14. Kong IG, Sato A, Yuki Y, Nochi T, Takahashi H, Sawada S, et al. Nanogel-based PspA intranasal vaccine prevents invasive disease and nasal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2013;81(5):1625–34. <https://doi.org/10.1128/IAI.00240-13> PMID: 23460513
15. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011;378(9807):1962–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62225-8) PMID: 21492929
16. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009;374(9700):1543–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61114-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61114-4) PMID: 19880020
17. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and inflammation. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Braunstein M, Rood JI, editors. *Microbiol Spectr*. 2019. p. 3–4.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico. 2019.
19. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297> PMID: 17941715
20. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Informativa nº 149. Ministério da Saúde. Brasil. Brasília, D.F, Brasil: Ministério da Saúde; 2016.
21. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH. 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.
22. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2017;318(5):462–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9039> PMID: 28763554
23. Nascimento-Carvalho AC, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(7):1022–8. <https://doi.org/10.1002/ppul.24339> PMID: 31004407
24. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST> PMID: 31573350
25. Dias CA, Teixeira LM, Carvalho M da G, Beall B. Sequential multiplex PCR for determining capsular serotypes of pneumococci recovered from Brazilian children. *J Med Microbiol*. 2007;56(9).
26. Sutcliffe CG, Shet A, Varghese R, Veeraraghavan B, Manoharan A, Wahl B. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* serotypes among children in India prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–12.
27. Sogstad MKR, Aaberge IS, Sørđal JO, Høiby EA, Frøholm LO, Alme AR. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Norwegian children attending day-care centres. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(8):510–4.
28. Neal EFG, Nguyen CD, Ratu FT, Dunne EM, Kama M, Ortika BD, et al. Factors associated with pneumococcal carriage and density in children and adults in Fiji, using four cross-sectional surveys. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231041> PMID: 32236150
29. Petraitienė S, Alasevicius T, Staceviciene I, Vaiciuniene D, Kacergius T, Usonis V. The influence of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization on the clinical outcome of the respiratory tract infections in preschool children. *BMC Infect Dis*. 2015;15:403. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1149-8> PMID: 26423571
30. Brandileone M-C de C, Zanella RC, Almeida SCG, Brandao AP, Ribeiro AF, Carvalhanas T-RMP, et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in São Paulo, Brazil. *Vaccine*. 2016;34(46):5604–11. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.027> PMID: 27692770
31. Al-Lahham A. Multicenter study of pneumococcal carriage in children 2 to 4 years of age in the winter seasons of 2017–2019 in Irbid and Madaba governorates of Jordan. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237247> PMID: 32790696
32. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626–38.
33. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):480–92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00549-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00549-6) PMID: 27036355
34. Payne DB, Gray BM. *Streptococcus pneumoniae* serogroup 6 clones over two decades. *Epidemiol Infect*. 2014;142(12):2501–13. <https://doi.org/10.1017/S0950268814000508> PMID: 24641988
35. Andrade DC, Borges IC, Vilas-Boas AL, Fontoura MSH, Araújo-Neto CA, Andrade SC. Infection by *Streptococcus pneumoniae* in children with or without radiologically confirmed pneumonia. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):23–30.
36. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco. Brasil: Ministério da Saúde; 2019.
37. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2).

38. Dagan R, Jiang Q, Juergens C, Trammel J, Gruber WC, Scott DA. Carrier-Induced Hyporesponsiveness to Pneumococcal Conjugate Vaccines: Unraveling the Influence of Serotypes, Timing, and Previous Vaccine Dose. *Clin Infect Dis.* 2021;72(3):448–54.
39. Corcoran M, Mereckiene J, Cotter S, Murchan S, Cunney R, Humphreys H. Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections and Vaccine Failures in Children in Ireland From the Postvaccine Era From 2007 to 2018. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(4):339–44.
40. Ramos-Sevillano E, Ercoli G, Brown JS. Mechanisms of naturally acquired immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *Front Immunol.* 2019;10(MAR):358.
41. Primon-Barros M, Varela FH, Polese-Bonatto M, Sartor ITS, Azevedo TR, de David CN. High prevalence of 19A pneumococcal serotype carriage during the COVID-19 pandemic in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2024;28(6).
42. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Lumertz MS. Early impact of social distancing in response to coronavirus disease 2019 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):2071–5.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Investigamos a relação entre a presença de colonização por *Streptococcus pneumoniae* em uma coorte de crianças vacinadas e a possibilidade de ocorrência de desfechos infecciosos. Em relação aos objetivos desta dissertação, consideramos que:

- Em geral, para as variáveis estudadas, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de crianças colonizadas ou não colonizadas. Sendo assim, podemos concluir que o fato de ser ou não ser portador de *Streptococcus pneumoniae* não influencia a ocorrência de doença respiratória em uma população de crianças totalmente imunizadas.
- Conforme aparece anteriormente, o fato de ser ou não ser portador de pneumococo não influencia a ocorrência de doença respiratória em uma população de crianças totalmente imunizadas. Contudo, o presente estudo destaca, de maneira inédita, a associação entre a pneumonia em indivíduos abaixo de 2 anos e a colonização pelo sorotipo 6B.
- Fatores de vulnerabilidade costumeiramente apontados como associados a colonização por *Streptococcus pneumoniae* (frequentar escola ou ter irmão que frequente, número e idade de crianças que vivem na mesma casa, condições de superlotação domiciliar, exposição à fumaça) não se revelaram assim neste estudo. Somente mostraram-se positivamente associados ao estado de portador ser do sexo masculino (risco aumentado para colonização) e pouca idade (risco aumentado para doença).
- Não houve diferenças no uso de antimicrobianos entre os dois grupos.
- Em apenas quatro crianças foi constatada colonização por um sorotipo vacinal, 6B. Neste grupo, especialmente entre crianças até o segundo ano de vida, houve associação com pneumonia. Em relação aos demais sorotipos, essa associação não foi encontrada.
- Não houve associação entre colonização e o número de consultas pediátricas.
- Os chamados SNV (não PCV10/13) foram encontrados em grande parte das crianças colonizadas, evidenciando o fenômeno de *replacement*. Devido a amostra estar dispersa em várias escolas e em turmas distintas não foi possível

analisarmos a distribuição dos sorotipos no grupo portador de *Streptococcus pneumoniae* e a relação de convivência escolar dessas crianças.

- Verificamos que todas as crianças estavam vacinadas com alguma PCV, sendo que a grande maioria recebeu PCV10, não havendo diferença entre a vacina recebida e colonização.
- Não houve influência da sazonalidade em relação aos episódios respiratórios entre os dois grupos.

A colonização pneumocócica é um fenômeno complexo que precisa de acompanhamento. Nossos achados demonstram que o monitoramento constante dos sorotipos circulantes, principalmente os pertencentes às PCVs, é preponderante. Os sorotipos pneumocócicos pertencentes a vacina PCV10, ainda que pouco frequentes, permanecem em circulação e podem estar associados com pneumonias. Nesse contexto, estudos visando desfechos clínicos ao longo de períodos maiores, que acompanhem crianças colonizadas em comparação com as não colonizadas (vigilância pneumocócica), são de vital importância para o entendimento dos fenômenos envolvidos, especialmente em países de renda média e baixa.

Ainda que este estudo não tenha sido destinado à investigação de detalhes sobre a distribuição de sorotipos entre portadores, fica evidente a ocorrência da substituição desses sorotipos na população estudada. Apesar do sucesso das PCVs, as preocupações sobre o impacto na incidência de doença por sorotipos não vacinais permanecem, constituindo-se em um grande desafio para superar o fardo da doença pois, cada vez mais, eles ganham espaço, conforme observado nesta pesquisa. Algumas alternativas precisam ser estruturadas, uma vez que os benefícios das vacinas atualmente utilizadas podem ser ameaçados por infecções causadas por tipos não vacinais e o aumento da diversidade de pneumococos.

Consideramos que o conhecimento produzido neste estudo seja importante para o âmbito da formulação de políticas públicas na área infantil e para o Programa Nacional de Imunizações (PNI). A realização de estudos que aprofundem a questão da distribuição dos sorotipos pode melhor definir a necessidade da adoção de uma vacina de maior valência na rotina de imunização em crianças abaixo de 2 anos de idade no país já que, até o momento, a vacinação é a única ferramenta disponível para a prevenção das doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*.

APÊNDICE A - Materiais e Métodos

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado estudo de coorte prospectivo, longitudinal e analítico, do tipo observacional, de seguimento, duplo-cego, de comparação interna da amostra (DUQUIA; BASTOS, 2007) com crianças entre 18 a 59 meses na cidade de Veranópolis, Rio grande do Sul, que fez parte de um estudo maior, intitulado “Portadores de *Streptococcus pneumoniae* entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente”, iniciado no ano de 2018, de abordagem retrospectiva, onde participaram 231 crianças com idades entre 18 a 59 meses. Deste estudo provém as análises que determinaram a colonização ou não de cada participante e a dedução dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* encontrados nos portadores.

A faixa etária entre 18 a 59 meses foi adotada para o estudo baseada no Calendário Nacional de Imunização do Ministério da Saúde brasileiro para a PCV10, o qual preconiza, 02 doses antes de 01 ano de idade (02 e 04 meses de idade) como esquema primário e 01 dose de reforço (após os 12 meses de idade). Para a PCV13 são indicadas 03 doses (2, 4 e 6 meses) como esquema primário, com 01 dose de reforço (entre 12 e 15 meses). Esta vacina está disponível somente no sistema privado. Tomando como ponto de corte os 18 meses de idade teríamos o maior número possível de crianças vacinadas e com seu calendário vacinal para a PCV10 ou PCV13 concluído.

CARACTERIZAÇÃO DO CAMPO DE PESQUISA (MUNICÍPIO)

Veranópolis situa-se na serra gaúcha, localizada a 170 quilômetros de Porto Alegre. De colonização preponderantemente italiana, iniciada em 1884, onde foi instalada a colônia Alfredo Chaves. Em 1898, passou à categoria de vila e foi oficializado o nome Veranópolis (que significa “cidade veraneio”) (SECRETARIA DE CULTURA, 2020).

Com uma população de 26.533 habitantes (estimativa IBGE-2020), 9º lugar (0,788) no ranking estadual do IDESE (Índice de Desenvolvimento Sócio Econômico) e IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) de 0,773 demonstra o bom desenvolvimento e qualidade de vida de seus habitantes. A população é preponderantemente urbana (pop. urbana: 87%, pop. rural: 13%), com a seguinte distribuição etária: 0 a 24 anos = 32,3%; 25 a 59 anos = 52,4%; +60 anos = 15,3%. Taxa de analfabetismo (IBGE-2010) de 2,7 %

e expectativa de Vida ao Nascer (IBGE-2000): 75,3 anos. A economia do município se baseia na indústria de transformação (69,43%) , produção animal e extração vegetal (9,64%) (SECRETARIA DE CULTURA, 2020).

A cidade ostenta o título de Terra da Longevidade. Partindo deste pressuposto o Projeto Veranópolis foi criado em 1994 com o objetivo de estudar o envelhecimento, longevidade e qualidade de vida na cidade. Foram seus precursores a Dra. Elisabete Michelon e Dr. Emílio H. Moriguchi, na época vindos do Instituto de Geriatria da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, que implementaram as bases de um estudo populacional, que objetivava entender os fatores de risco cardiovasculares em pessoas com idade igual ou superior a 80 anos. A partir de 1998, foram desenvolvidos outros estudos com foco na presença de fatores de riscos cardiovasculares clássicos. Atualmente, o projeto conta com uma produção científica de 25 dissertações de mestrado, 10 teses de doutorado, 13 monografias. Em 2020 foi fundado o Instituto Moriguchi que conta com infraestrutura em prédio próprio e em fase de estruturação de equipes. Continua com estudos voltados ao processo de envelhecimento, que busca compreender e promover a qualidade de vida ao longo de todos os estágios de desenvolvimento do ser humano (INSTITUTO MORIGUCHI, 2021).

Devido a presença do Instituto no município, uma tradição de pesquisas foi instituída na cidade, a população é receptiva e de fácil voluntariado, também há apoio do poder público em parceria firmada desde o seu início; por estes motivos a cidade foi escolhida para ser o campo de pesquisa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E PARECER DO COMITÉ DE ÉTICA

Para os pais ou responsáveis das crianças participantes do estudo no início do processo da pesquisa foi entregue uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Anexo 3. Nele continha o detalhamento do procedimento a ser realizado para a coleta da amostra de nasofaringe, assim como riscos e desconfortos decorrentes do procedimento ou da participação em relação aos dados. Foram elencados benefícios da pesquisa, sendo apenas indiretos. Ficou explicitado que a participação era voluntária e sem nenhum retorno financeiro, onde os responsáveis poderiam interromper o processo de coleta ou participação na pesquisa a qualquer momento, sem ônus para ambas as partes. Após a explicitação dos itens do termo, os responsáveis concordavam

com a participação e o assinavam em duas vias, mantendo uma cópia do termo em sua guarda.

Este trabalho faz parte de um projeto maior, iniciado anteriormente intitulado “Portadores de *Streptococcus pneumoniae* entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente”, aprovado pelos Comitês de Ética da UFCSPA (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre) e do HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), com os seguintes pareceres: UFCSPA nº 2.176.785 e HCPA nº 2.106.235, com emenda nº 3.063.051 e nº 3.374.087 para ajustes incluídos ao projeto original (Anexo 4).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão adotados foram a criança ter participado do estudo “Portadores de *Streptococcus pneumoniae* entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente”, realizado na cidade de Veranópolis, estar com idade entre 18 a 59 meses, ter espécimes coletadas de sua nasofaringe além de amostra considerada adequada.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão adotados foram a recusa a coleta do swab da NF (nasofaringe), e/ou amostra coletada da nasofaringe considerada inadequada, e/ou recusa para responder o questionário proposto 01 ano após a coleta.

TAMANHO DA AMOSTRA

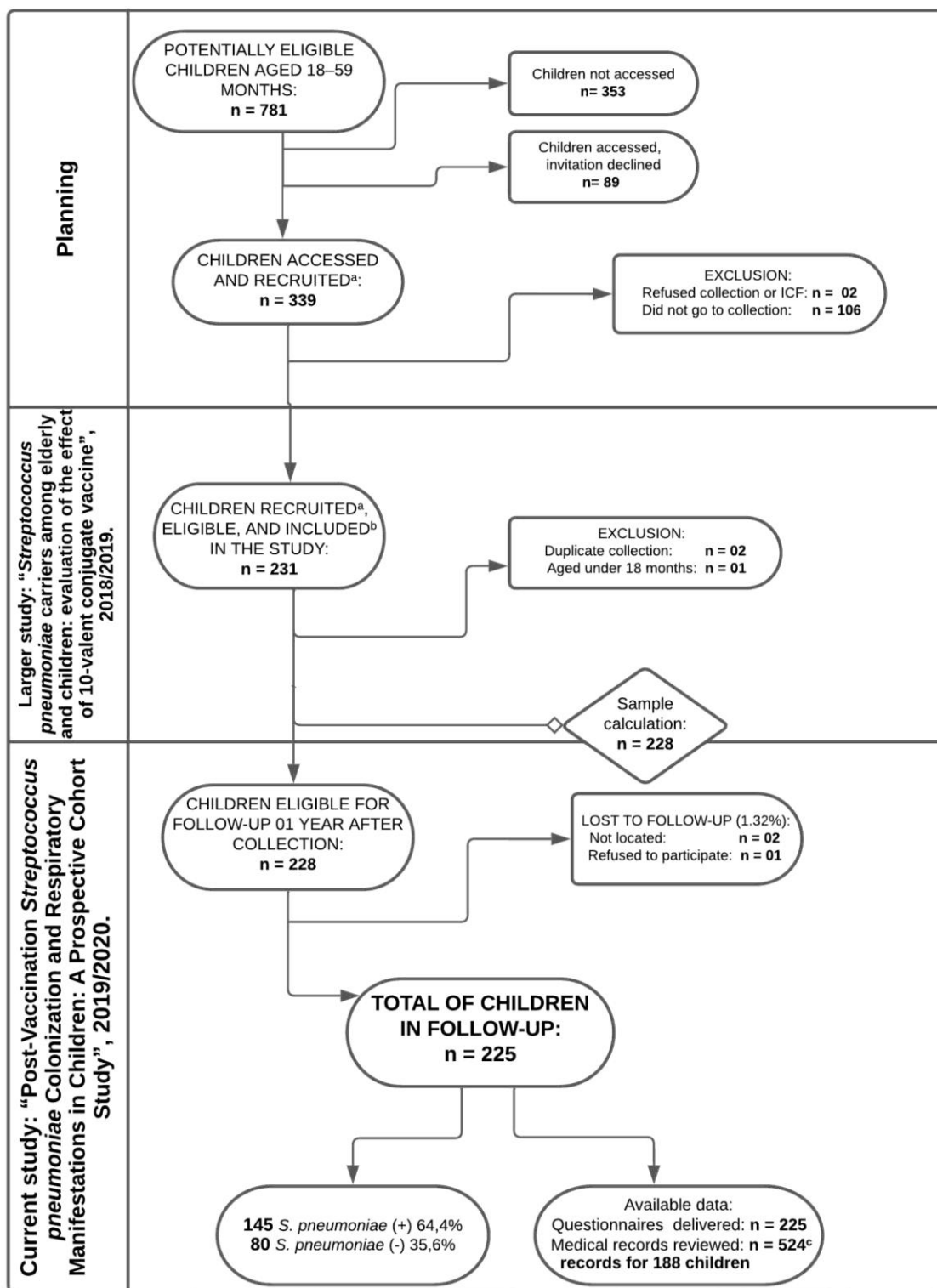
A coorte de crianças em questão deriva do projeto de pesquisa “Portadores de *Streptococcus pneumoniae* entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente” que foi calculada com base na estimativa de prevalência do sorotipo 19A encontrada em estudo realizado por Brandileone et al., 2016 (BRANDILEONE et al., 2016), em crianças portadoras no Brasil em 2013 após introdução da vacina PCV10 chegando ao denominador de 203 crianças para a amostra.

Para o acesso e recrutamento da amostra (crianças) houve randomização das escolas. Em envelope individual, lacrado, o nome de cada escola do município com

ensino de Educação Infantil foi depositado. Através de sorteio foi elaborado *rancking*, onde a ordem aleatorizada foi a seguinte: EMEI (Escola Municipal de Ensino Infantil) Irmã Laura, AVAEC, EMEI Anita, EMEI Irmã Carmelita, EMEI Hilda Hoffman, Colégio Regina Coeli, EMEF (Escola Municipal de Ensino Fundamental) Joana Aimé, EMEF Artur Francisco, EMEF Senador, EMEF Irmão Jerônimo, EMEF Felipe dos Santos e EMEF Adriano Farina. A primeira escola sorteada foi o local inicial para o contato com o diretor e solicitação das listas com nome e contato dos alunos na faixa etária de interesse e/ou visita à escola para o convite aos pais pessoalmente. Esgotada a primeira escola passou-se para a seguinte conforme a ordem do sorteio, até o atingimento do número calculado para a amostra com acréscimo de 10% para perdas. Foram recrutadas 231 crianças, elegíveis e incluídas no estudo inicial. Este pesquisador participou de todas as etapas de recrutamento.

Para o presente estudo o tamanho amostral foi calculado para encontrar uma prevalência de colonização de 62,3% (BRANDILEONE et al., 2019), com confiança de 95%, erro tolerado de 5,3% e população de 781 e crianças entre 18 e 59 meses da cidade de Veranópolis (projeção IBGE 2019), resultando em 228 crianças (“Calculadora de tamanho de amostra [Internet]”, 2020; KOHN; SENYAK, 2021). Foram elegíveis para *follow up* 228 crianças, destas foram acessadas para acompanhamento 225 conforme o Diagrama de fluxo apresentado a seguir (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama de fluxo



^a Recrutamento por meio de: contato telefônico, carta aos pais, Agentes Comunitários de Saúde, contato presencial com os pais na escola ou campanha de vacinação, convite feito pelas mídias sociais.

^b Critérios de inclusão: Criança entre 18 a 59 meses de idade, com espécimes coletadas de sua NF, amostra considerada adequada e ter participado de estudo anterior.

^c Podem possuir 1 ou mais prontuários em serviços de saúde distintos.

COLETA E CONSERVAÇÃO DO MATERIAL

A coleta de material ocorria, nas datas previamente agendadas, no Centro de Convivência da Terceira Idade da cidade de Veranópolis. Somente uma amostra de NF foi coletada de cada participante por meio da introdução de um swab estéril na nasofaringe da criança. Imediatamente após a coleta o swab era inserido em um tubo contendo meio de transporte STGG (Skim Milk, Tryptone, Glucose, Glycerin) e ficava refrigerado em gelo seco durante o transporte até sua estocagem em biofreezer a -80°C, na UFCSPA, em Porto Alegre. Estas coletas se iniciaram em março/2018 e foram finalizadas em outubro/2019.

ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

Para cada indivíduo elegível foi coletado swab da nasofaringe (NF) que ficou congelado até seu processamento. Todas as amostras foram consideradas adequadas quanto a sua coleta, transporte e armazenamento, permanecendo viáveis até sua análise.

As análises foram feitas em dupla checagem. A primeira etapa foi realizada no laboratório de Microbiologia da UFCSPA, onde o processamento da amostra e identificação do pneumococo partiu de 200 ul de cada amostra, o qual foi inoculado em 5,0 ml de caldo Todd-Hewitt contendo 0,5% de extrato de levedura e 1 ml de soro de coelho (THY) e foi incubado por 6 horas a 37°C com 5% de CO₂. Em seguida, 10uL deste caldo foi semeado em placas de ágar sangue de carneiro e incubados em 5% de CO₂ a 37°C. Após 18-24h de incubação as placas foram examinadas para o aparecimento de colônias alfa-hemolíticas que fossem sugestivas de estreptococos. A qualidade da coleta e a viabilidade das amostras foi verificada através do crescimento 10 colônias de qualquer bactéria (ponto de corte), mostrando que a amostra foi bem coletada e que possui viabilidade (“Padrão ouro”). Isto ocorreu em todas as amostras do presente estudo. Os pneumococos foram identificados por suscetibilidade à optoquina e bile solubilidade (CASTILLO et al., 2011; SPELLERBERG; BRANDT, 2011; SATZKE et al., 2013). Para definir os sorotipos foi utilizada a metodologia de PCR multiplex (DIAS et al., 2007).

Após todas amostras de NF foram encaminhadas para o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) o qual realizou processamento das mesmas e identificação

dos pneumococos através de cultura e Reação de Quellung. Houve crescimento em cultura de todas as amostras com 100% de concordância na sorotipagem.

COLETA E GERENCIAMENTO DE DADOS

ENTREVISTA

O presente estudo utilizou dados primários obtidos 12 meses após a inclusão da criança na coorte, onde o período de observação foi marcado pelos seguintes pontos de corte: "tempo zero" (início da observação) data em que ocorreu a coleta de swab da NF; "fim do seguimento" (encerramento da observação) data transcorrida ao passar 12 meses contados a partir do "tempo zero".

Através de entrevista com questionário estruturado e padronizado (validado pelo CDC e adaptado para o atual estudo – Anexo 1) respondido por familiar ou responsável foram coletados dados de caráter socioeconômico, clínicos e vacinal do participante. Todas as entrevistas foram realizadas por um único pesquisador (JEVB) via contato telefônico ou visita domiciliar agendada, ambas modalidades foram previamente autorizadas quando da assinatura do TCLE. Não houve limitação de número de ligações telefônicas para busca dos familiares. Estavam elegíveis para *follow up* 228 crianças, das quais 03 foram excluídas (02 não localizadas e 01 recusa de participação), perfazendo uma taxa de atrito de 1,32% da amostra inicial. Foram realizadas 216 entrevistas via telefone e 09 presenciais, totalizando 225 questionários aplicados.

O questionário utilizado continha perguntas fechadas para coleta de dados sócio demográficos, condições clínicas (número e tipo de evento relacionado a doença respiratória), internações, uso de antibiótico, vacinação e fatores de exposição (Anexo 1). Foram formuladas as seguintes questões: -A criança tem ou teve no último ano algumas destas condições? Asma, Doença no Fígado, Diabetes, Fibrose Cística, Doença nos Rins, Anemia Falciforme, Doença no Coração, Câncer; -A criança fez algum tratamento com imunossupressores no último ano? Se sim, com qual medicamento, com qual finalidade e qual dose?; -A criança teve alguma das seguintes infecções no último ano? Infecção do trato respiratório superior, Otite, Sinusite, Pneumonia. Quantas vezes?; - Autoriza a fazer busca de informações de saúde em prontuário de seu filho(a) no consultório médico onde foi atendido, posto de saúde ou hospital?; -A criança esteve internada em hospital no último ano? Se sim, quantas vezes, indicar a(s) causa(s), por

quantos dias e nome do hospital?; -A criança fez tratamento com antibiótico no último ano? Se sim, qual(is) antibiótico(s)?; -A criança recebeu a vacina antipneumocócica (PCV-10) no último ano? 1 dose, 2 doses, 3 doses, 4 doses; -A criança recebeu a vacina antipneumocócica PCV-13 no último ano? 1 dose, 2 doses, 3 doses, 4 doses; -A criança vai à escolinha ou creche? Se sim Nome da Escola, Data de início nesta escola, Data final nesta escola se houver; -Quantas pessoas vivem na casa (total de agregado familiar, incluindo a criança)? -Quantas crianças menores de 5 anos vivem na mesma casa (incluindo esta criança)? -As demais crianças frequentam escola ou creche?; -Teve irmão(ã) no último ano?; - A criança dorme sozinha? Se não, dorme com quem?; -Algum familiar da criança fuma? Se sim, qual é a relação do fumante com a criança?; -Utilizam fogão a lenha, lareira ou qualquer tipo de combustão de lenha ou carvão em casa?

Assinalo que foi realizado registro fotográfico da grade de vacinas da carteira de cada criança na época da coleta do swab NF para registro das doses e verificação de cumprimento do calendário básico de vacinação.

Todos os dados gerados através da entrevista foram registrados no software EPI Info™ versão 7.2.4.0, através dele um arquivo nomeado “Banco entrevistas” (planilha Excel) foi gerado e de onde foram extraídos os dados para análise. Foram registrados os dados de 225 questionários.

COLETA DE DADOS EM PRONTUÁRIO

A revisão de prontuários foi realizada posterior à entrevista. Para tanto, foi estruturado instrumento de coleta de dados com o nome de “Coleta de informações em prontuário - Ambulatorial” (Anexo 2). Todos os prontuários foram acessados por um único pesquisador (JEVB) *in loco* em 06 Unidades Básicas de Saúde, 08 consultórios privados e 01 Unidade de Pronto Atendimento do município, totalizando 15 serviços de saúde. As informações de interesse primário coletadas se relacionaram aos desfechos de atenção do estudo, conforme síndrome clínica: pneumonia adquirida na comunidade (PAC), sinusite, OMA, faringoamigdalite, asma e Infecção Respiratória Aguda (IRA) do trato superior e inferior. Todos os desfechos de interesse foram registrados no banco de dados, mas a ocorrência de cada um deles foi computada uma única vez por criança, mesmo que o mesmo desfecho tenha ocorrido mais vezes no mesmo participante. Para as crianças que não foram identificadas consultas assumimos que não tiveram atendimentos para os desfechos de interesse no período. Também foram registradas

neste instrumento a data da consulta, local, sinais e sintomas e uso de antimicrobianos. Já no Hospital local foi feita busca por prontuários de crianças que passaram por internação, principalmente com diagnóstico de pneumonia. Todos os dados gerados através da pesquisa em prontuário foram registrados no software EPI Info™ versão 7.2.4.0, através dele um arquivo nomeado “Banco prontuários” (planilha Excel) foi gerado, do qual foram extraídos os dados para análise.

Foram revisados 524 prontuários e geradas 765 consultas médicas, onde algumas crianças possuíam atendimentos em diferentes locais, resultando em 188 crianças com atendimentos entre o período “tempo zero” e “fim do seguimento”. Das 225 crianças componentes da coorte, em 37 delas não foi identificado nenhum atendimento no período, nas restantes variou de 1 consulta chegando até uma criança com 15 atendimentos. Os diagnósticos acessados e registrados nos prontuários consultados baseiam-se nos critérios clínicos individuais de cada profissional médico única e exclusivamente (não houve padronização de critérios para os diagnósticos anteriormente).

Quanto ao mascaramento, a condução do estudo foi duplo-cego, onde, tanto o pesquisador como os pais das crianças pertencentes à coorte não conheciam seu status de carregamento pneumocócico durante toda etapa de coleta de informações, ou seja, desde a entrevista realizada até a busca de informações em prontuário. Após esta etapa concluída foi revelado ao pesquisador o status de cada participante.

Há que se destacar que a coleta de NF foi realizada em um único momento, no “tempo zero”, e os dados de doença respiratória foram coletados ao longo do ano de observação.

Ao término da pesquisa, todos os registros serão destruídos no prazo de seis meses.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a entrada de dados do questionário e prontuários foi utilizado o *software* Epi Info™ 7 versão 7.2.4.0.

Os resultados das variáveis qualitativas foram apresentados através de frequência e percentual. Nos prontuários, a presença de cada diagnóstico foi definida como a presença do diagnóstico em pelo menos uma consulta (incluindo as crianças amostradas que não consultaram). O número de consultas geral, com cada diagnóstico

e estação do ano foi apresentado através de média, desvio-padrão e mediana. A associação entre as variáveis qualitativas foi verificada pelo teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher, quando adequado e as estimativas de Risco Relativo (RR) com IC95% foram obtidas pela análise de regressão de Poisson com variância robusta. A comparação das quantidades de consultas conforme a colonização foi realizada pelo teste Mann-Whitney. O teste de Friedman com teste de Dunn para comparações múltiplas foi utilizado para comparar se houve diferença no número de consultas conforme a estação. Foram considerados significativos os resultados cujo $p\text{-valor} < 0,05$ e as análises foram realizadas no software estatístico SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

ANEXOS

ANEXO 1 - Questionário CDC Adaptado

Nome da criança: _____
 ENDEREÇO: _____
 TELEFONE : () _____

ID DO ESTUDO

QUESTIONÁRIO CRIANÇAS 2.0

ANTERIOR AO CONTATO: Revisei se tenho foto da carteira de vacinação? () Sim () Não
VERIFIQUEI: SE TEVE ATENDIMENTO PS OU INTERNAÇÃO? () Sim () Não **IDENTIFICAÇÃO**

1. Data da Coleta (DD-MM-AAAA): |__|__|-|__|__|-|__|__|__|__|

2. Iniciais do Entrevistador: _____

Informações colhidas com:

Nome-_____

de parentesco: () mãe () pai () outros

Endereço e telefone estão registrados? () sim () não

INFORMAÇÃO CLÍNICA

3. A criança tem ou teve no último ano algumas destas condições?

☐ Asma☐ Doença no Fígado☐ Diabetes☐ Fibrose Cística☐ Doença nos Rins☐ Anemia Falciforme☐ Doença no Coração☐ Câncer**CASO ASMA:**

Uso de :

CORTICÓIDE () Sim () Não

NEBULIZAÇÃO OU BOMBA () Sim () Não

INTERNAÇÃO () Sim () Não

4. A criança fez algum tratamento com imunossupressores no último ano? ☐ Sim ☐ Não

4.a) **Se sim**, com qual medicamento?

☐ Esteróides ☐ Quimioterapia ☐ Radioterapia

4.b) **Se sim**, qual finalidade, qual dose? _____

5. A criança tem ou teve alguns destas seguintes Infecções **Último ano?**

a) Infecção do trato respiratório superior

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Se sim, qual infecção? _____

Quantas vezes?

b) Otite ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

c) Sinusite ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

d) Pneumonia ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

6.a) **Se sim para qualquer uma das opções**, Autoriza a fazer busca de informações de saúde em prontuário de seu filho(a) no consultório médico onde foi atendido, posto de saúde ou hospital?

☐ Sim ☐ Não

Se sim, qual o médico que atendeu a criança? Podemos entrar em contato para maiores informações? _____

7. a) criança esteve internada no hospital no último ano? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

7.a) Se sim, quantas vezes esteve internada no último ano?

☐ 1 vez ☐ 2 vezes ☐ >3 vezes

7. b) Se já esteve internada, indicar a(s) causa(s) do último internamento:

- | | |
|---|------------------------------------|
| ☐ Infecção Respiratória Aguda ou Pneumonia | ☐ Otite |
| ☐ Bacteremia/Sepse | ☐ Meningite |
| ☐ Diarreia | ☐ Pneumonia |
| ☐ Outra causa (especifique): _____ | |

7.c) Se já esteve internada, por quantos dias E ONDE ? _____

7.d) Se esteve internada, utilizou:

Oxigênio suplementar ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Ventilação Mecânica ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

8. A criança fez tratamento com antibiótico no último ano? ☐ Sim ☐ Não

8.a) Se sim, qual(is) antibiótico(s)?

- | | |
|--|---|
| ☐ Amoxicilina | ☐ Eritromicina/Sulfa |
| ☐ Amoxicilina/Ác. Clavulânico | ☐ Fosfomicina |
| ☐ Ampicilina/ Sulbactam | ☐ Levofloxacina |
| ☐ Azitromicina | ☐ Metronidazol |
| ☐ Cefaclor | ☐ Meropenem |
| ☐ Cefadroxil | ☐ Norfloxacina |
| ☐ Cefuroxima | ☐ Ofloxacina |
| ☐ Cefalexina | ☐ Penicilina |
| ☐ Ciprofloxacina | ☐ Tetraciclina |
| ☐ Claritromicina | ☐ Trimetopim/ Sulfa |
| ☐ Clindamicina | ☐ Vancomicina |
| ☐ Doxiciclina | ☐ Não sabe/Não tem certeza |
| ☐ Eritromicina | ☐ Outros antibióticos: _____ |

INFORMAÇÃO SOBRE O ESTADO DE VACINAÇÃO

9. Nos autoriza a buscar informação de vacinação no Posto de Saúde ou Clínica que seu filho é vacinado?

☐ Sim ☐ Não

10. A criança recebeu a vacina anti-pneumocócica (PCV-10) no último ano? ☐ Sim ☐ Não

- 10.a) **Se sim**, quantas doses já recebeu? ☐ 1 dose ☐ 2 doses ☐ 3 doses ☐ 4 doses
- 10.b) Data da primeira dose da PCV-10 (DD-MM-AAAA): |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
- 10.c) Data da segunda dose da PCV-10 (DD-MM-AAAA): |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
- 10.d) Data da terceira dose da PCV-10 (DD-MM-AAAA): |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
- 10.e) Data do reforço da PCV-10 (DD-MM-AAAA): |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
11. A criança recebeu a vacina PCV-13 no último ano? ☐ Sim ☐ Não
- 11.a) **Se sim**, quantas doses da PCV-13 já recebeu: ☐ 1 dose ☐ 2 doses ☐ 3 doses ☐ 4 doses
- 11.b) Data da primeira dose de PCV-13 (DD-MM-AAAA): |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
- 11.c) Data da segunda dose de PCV-13(DD-MM-AAAA): |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
- 11.d) Data da terceira dose de PCV-13 (DD-MM-AAAA): |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
- 11.e) Data do reforço da PCV-13(DD-MM-AAAA): |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
12. Solicitar que pais enviem a carteira de vacina da criança pelo WhatsApp? ☐ Sim ☐ Não
13. Recebi foto da carteira de vacinação? ☐ Sim ☐ Não Obs.- _____

FATORES SÓCIO - ECONÔMICOS E DE EXPOSIÇÃO NO ÚLTIMO ANO

14. A criança vai à escolinha ou creche? ☐ Sim ☐ Não
- Se sim:
Nome da Escola- _____
Data de início nesta escola - ____/____/____
15. Quantas pessoas vivem na casa (total de agregado familiar, **incluindo a criança**)? _____
16. Quantas crianças menores de 5 anos, vivem na mesma casa (**incluindo esta criança**)? _____
- 15.a) **As demais** crianças frequentam escola ou creche? ☐ Sim ☐ Não
17. Teve irmão(ã) no último ano? ☐ Sim ☐ Não
18. A criança dorme sozinha? ☐ Sim ☐ Não
- 17.a) **Se não**, dorme com:
- ☐ Pai ☐ Mãe ☐ Irmão(s) ☐ Tio/Tia ☐ Vô/Vó ☐ Outros: _____
19. Algum familiar da criança fuma? ☐ Sim ☐ Não
- 18.a) **Se sim**, qual é relação do fumante com a criança que está participando do estudo:
- ☐ Pai ☐ Mãe ☐ Irmão ☐ Tio/Tia ☐ Vô/Vó ☐ Outros: _____
20. Utilizam fogão a lenha, lareira ou qualquer tipo de combustão de lenha ou carvão em casa?
- ☐ Sim ☐ Não
- Se sim, com que frequência? _____

ANEXO 2 – Coleta De Informações em Prontuário

COLETA DE INFORMAÇÕES EM PRONTUÁRIO - AMBULATORIAL

Data / Local:	Sintomas	Diagnóstico	Antibiótico	Obs.
____/____/____ ☐ PS sem intern. ☐ UBS ☐ Consultório	☐ Febre ☐ Tosse ☐ Coriza ☐ Náusea ☐ Vômito ☐ Dispneia ☐ Irritabilidade ☐ Apatia / fadiga ☐ Expectoração ☐ Sonolência ☐ Dor de garganta, ouvido ou cefaleia ☐ Gotejamento pós nasal ☐ Hiperemia mem. timp. ou secreção ☐ Outros_____			
____/____/____ ☐ PS sem intern. ☐ UBS ☐ Consultório	☐ Febre ☐ Tosse ☐ Coriza ☐ Náusea ☐ Vômito ☐ Dispneia ☐ Irritabilidade ☐ Apatia / fadiga ☐ Expectoração ☐ Sonolência ☐ Dor de garganta, ouvido ou cefaleia ☐ Gotejamento pós nasal ☐ Hiperemia mem. timp. ou secreção ☐ Outros_____			
____/____/____ ☐ PS sem intern. ☐ UBS ☐ Consultório	☐ Febre ☐ Tosse ☐ Coriza ☐ Náusea ☐ Vômito ☐ Dispneia ☐ Irritabilidade ☐ Apatia / fadiga ☐ Expectoração ☐ Sonolência ☐ Dor de garganta, ouvido ou cefaleia ☐ Gotejamento pós nasal ☐ Hiperemia mem. timp. ou secreção ☐ Outros_____			
____/____/____ ☐ PS sem intern. ☐ UBS ☐ Consultório	☐ Febre ☐ Tosse ☐ Coriza ☐ Náusea ☐ Vômito ☐ Dispneia ☐ Irritabilidade ☐ Apatia / fadiga ☐ Expectoração ☐ Sonolência ☐ Dor de garganta, ouvido ou cefaleia ☐ Gotejamento pós nasal ☐ Hiperemia mem. timp. ou secreção ☐ Outros_____			
____/____/____ ☐ PS sem intern. ☐ UBS ☐ Consultório	☐ Febre ☐ Tosse ☐ Coriza ☐ Náusea ☐ Vômito ☐ Dispneia ☐ Irritabilidade ☐ Apatia / fadiga ☐ Expectoração ☐ Sonolência ☐ Dor de garganta, ouvido ou cefaleia ☐ Gotejamento pós nasal ☐ Hiperemia mem. timp. ou secreção ☐ Outros_____			

ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**
RESPONSÁVEIS LEGAIS

Nº do CAAE 66184117500005327

Título do Projeto: Portadores de *Streptococcus pneumoniae* entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente

A criança pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o número de adultos e crianças que carregam na garganta e nariz (nasofaringe/orofaringe) a bactéria *Streptococcus pneumoniae*. Mas as crianças que vão participar desta pesquisa apenas irão coletar material do nariz. Esta pesquisa está sendo realizada pela Unidade de Geriatria do Serviço de Medicina Interna e Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa de seu dependente legal, os procedimentos envolvidos são os seguintes: Primeiramente haverá o questionamento sobre algumas informações relacionadas a características do paciente (ex: sexo, idade, data de nascimento), informações clínicas (tosse, febre, internação, uso de antibiótico), sobre o estado de vacinação (verificação da carteira de vacinação) e sobre fatores socioeconômicos (nível de escolaridade do responsável pela criança, características da casa, quantas pessoas vivem na mesma casa, frequência em escolinha). E em seguida será coletado apenas um swab do material do nariz, assim um cotonete será inserido no nariz da criança. No decorrer do ano seguinte, entraremos em contato e aplicaremos um novo questionário com cerca de 15 minutos duração, para atualização dos dados clínicos, estado de vacinação e fatores socioeconômicos.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: a coleta pode durar aproximadamente 5 segundos e causa na maioria dos indivíduos tosse ou espirro, devido à coleta do material do nariz. Mas também pode ocorrer sangramento que cessa em poucos minutos. Se ocorrer sangramento, a coleta será suspensa, apenas uma única tentativa será realizada. Mas se estes sintomas ocorrem durante a coleta eles são passageiros, mas mesmo assim haverá suporte enquanto os sintomas persistirem. Todas as coletas serão realizadas por membro treinado da equipe do estudo. A coleta será realizada para minimizar os riscos e desconforto.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são apenas indiretos, ou seja, não haverá qualquer benefício pessoal direto por fazer parte da pesquisa. No entanto, os resultados deste estudo podem levar à melhoria no cuidado da população como um todo. Os resultados não serão usados

para qualquer decisão de tratamento ou manejo do participante, pois esta pesquisa tem como objetivo apenas avaliar a epidemiologia da bactéria (*Streptococcus pneumoniae*) que está circulando em nossa região, para verificar se a vacina que é disponibilizada atualmente contra esta bactéria está sendo efetiva.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação (ex.: despesas de transporte), ou devido a indenização diante de eventuais danos que possam ocorrer, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Os materiais biológicos ficarão guardados até o encerramento desta pesquisa em freezer -80°C, após serão autoclavados para que seja destruído qualquer material bacteriano ou humano, não havendo nenhuma possibilidade de reconhecer os participantes da pesquisa.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Emílio Moriguchi, pelo telefone (51) 3085-8032, ou com os pesquisadores Cícero Dias ou Mariana Mott, pelo telefone (51) 3303-8742, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do pesquisador que aplicou o
Termo

Nome do responsável

Assinatura

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO 4 - Parecer Comitê De Ética – CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Portadores de Streptococcus pneumoniae entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente

Pesquisador: EMILIO MORIGUCHI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66184117.5.3001.5345

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.176.785

Apresentação do Projeto:

O projeto submetido é uma versão corrigida do projeto apresentado ao CEP da instituição proponente. Conforme verificou-se na carta-resposta, os ajustes solicitados por aquele CEP foram atendidos. No entanto, não se considera necessário que o projeto seja submetido também ao CEP da UFCSPA, instituição co-participante.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos são coerentes ao que o projeto se propõe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios descritos no projeto e nos termos de apresentação obrigatória estão adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Chama a atenção que o projeto submetido à apreciação deste CEP já foi apresentado à instituição proponente, UFRGS, e inclui resposta ao parecer emitido pelo CEP dessa instituição. Não há necessidade de o projeto passar por dois CEPs; a aprovação do CEP de apenas uma instituição é suficiente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A redação de ambos os TCLs foi ajustada conforme solicitado anteriormente. Contudo, uma

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 2.176.785

revisão textual deve ser feita para evitar eventuais ambiguidades. Por exemplo: O TCLE dirigido aos responsáveis deve ter a redação revisada em "A criança pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o número de adultos e crianças que carregam na garganta e/ou no nariz (nasofaringe/orofaringe) a bactéria *Streptococcus pneumoniae*. Mas as crianças que vão participar desta pesquisa apenas irão coletar material do nariz." (Nesse caso, pode-se dizer de maneira mais objetiva, e em uma sentença, que só se coletará o material do nariz da criança.) Outro caso de necessidade de revisão ocorre em "Se ocorrer sangramento, a coleta será suspensa, apenas uma única tentativa será realizada. Mas se estes sintomas ocorrem durante a coleta eles são passageiros, mas mesmo assim haverá suporte

enquanto os sintomas persistirem." (excluir "MAS SE" no início da segunda frase).

Recomendações:

- Recomenda-se que o projeto seja submetido apenas ao CEP (através de emenda) cujo pesquisador responsável faz parte.
- Ajustar a redação dos TCLEs para evitar ambiguidades.
- Incluir nas informações básicas do projeto o nome do orientador da aluna. O atual pesquisador responsável não faz parte da instituição da qual a aluna está vinculada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Como a nova versão do projeto submetido ao CEP da UFRGS atende às solicitações feitas, e verificando-se que não há mais novas alterações a serem realizadas, não há pendências que comprometam o prosseguimento do projeto. No entanto, recomenda-se que os ajustes nos TCLEs, de cunho textual, sejam feitos.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_853064.pdf	18/05/2017 12:06:58		Aceito
Outros	CRONOGRAMA_COM_AJUSTES.pdf	18/05/2017 12:05:40	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	ORCAMENTO_COM_AJUSTES.pdf	18/05/2017 11:59:26	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	termo_de_anuencia_responsavel.pdf	18/05/2017 11:57:51	Mariana Preussler Mott	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 2.176.785

Outros	TERMO_RELATORIO_PARCIAL_E_FIN AL.pdf	18/05/2017 11:57:12	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	FLUXOGRAMA_DAS_COLETAS_E_PR OCEDIMENTO_DOS_SWABS.pdf	18/05/2017 11:54:11	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_lista_de_pendencias.pdf	18/05/2017 11:52:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	DOCUMENTO_COLABORACAO_ESTR ANGEIRA.pdf	18/05/2017 11:50:39	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Responsaveis_Legais.pdf	18/05/2017 11:49:53	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_crianças.pdf	18/05/2017 11:49:31	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_adultos.pdf	18/05/2017 11:46:34	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_triagem_adultos.pdf	18/05/2017 11:45:49	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adultos.pdf	18/05/2017 11:44:52	Mariana Preussler Mott	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_PROJETO.pdf	18/05/2017 11:36:21	Mariana Preussler Mott	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_853064.pdf	23/03/2017 21:09:08		Aceito
Outros	QUESTIONARIO_CRIANCAS.pdf	23/03/2017 21:07:07	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_ADULTOS.pdf	23/03/2017 21:06:32	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_TRIAGEM_ADULTOS .pdf	23/03/2017 21:06:07	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPONSABLEIS_LEGALIS_CRI NCAS.pdf	23/03/2017 21:05:36	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ADULTOS.pdf	23/03/2017 21:05:23	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_UTILIZACAO_MATERIAL_BIO LOGICO.pdf	23/03/2017 21:05:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_UTILIZACAO_DADOS.pdf	23/03/2017 21:04:36	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	FORMULARIO_DELEGACAO_FUNCO ES.pdf	23/03/2017 21:04:09	Mariana Preussler Mott	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 2.176.785

Orçamento	ORCAMENTO.pdf	23/03/2017 21:03:21	Mariana Preussler Mott	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	23/03/2017 21:02:16	Mariana Preussler Mott	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	23/03/2017 21:01:58	Mariana Preussler Mott	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO 853064.pdf	25/01/2017 17:32:35		Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	12/01/2017 11:10:06	EMILIO MORIGUCHI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 18 de Julho de 2017

Assinado por:

Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Portadores de Streptococcus pneumoniae entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente

Pesquisador: EMILIO MORIGUCHI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66184117.5.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.106.235

Apresentação do Projeto:

As infecções por Streptococcus pneumoniae são um problema de saúde pública em todo o mundo, acometendo principalmente os extremos das idades, como crianças e idosos. Com o intuito de controlar a doença pneumocócica várias formulações da vacina contra o pneumococo foram desenvolvidas. O Brasil, em 2010, introduziu a vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV-10) em seu calendário de vacinação, sendo disponibilizada para crianças menores de 2 anos de idade. Essa vacina tem se demonstrado efetiva na prevenção de doenças invasivas causadas pelos sorotipos vacinais entre as crianças. No entanto, um estudo conduzido no Rio Grande do Sul, a partir de doenças pneumocócica invasiva (DPI), evidenciou um aumento do sorotipo 19A entre os adultos, tornando o manejo das infecções um problema, pois este sorotipo está associado à resistência aos antimicrobianos. O sorotipo 19A não está incluído na formulação da vacina PCV-10, mas está na PCV-13. Este aumento observado de DPI entre os adultos pelo sorotipo 19A pode incluir a falta de proteção cruzada entre o sorotipo 19F presente na PCV-10 e o sorotipo 19A, ou devido à circulação do sorotipo 19A em crianças não imunizadas levando à transmissão para adultos. Vale ressaltar que o S. pneumoniae reside na superfície da mucosa do trato respiratório superior como colonizador assintomático, sendo que a colonização é o passo inicial para o processo infeccioso. Assim a melhor compreensão dos sorotipos que estão circulando na

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.106.235

nasofaringe/orofaringe de crianças e adultos poderá informar a política de imunização infantil e adulta no Brasil, para entender o efeito da imunoprevenção sobre a distribuição dos sorotipos e perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. No Brasil, as vacinas para prevenção de doença pneumocócica são usadas de maneira limitada em adultos e o presente estudo visa determinar a prevalência de colonização pneumocócica entre adultos e em crianças, avaliar fatores de risco para colonização e distinguir o efeito direto da vacina em crianças do efeito indireto (imunidade de rebanho) sobre a colonização em adultos. Serão coletados swabs da nasofaringe de crianças e swabs de nasofaringe e orofaringe de adultos com idade 65 anos. Resultados deste estudo serão importantes para compreender melhor o aumento da prevalência do sorotipo 19A entre os adultos, já que não existe estudo de portadores com esta população no Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Definir a prevalência de portadores de *Streptococcus pneumoniae* e distribuição de sorotipos em crianças entre 18 e 59 meses de idade e adultos com idade 65 anos.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar os fatores de risco para colonização por *S. pneumoniae* com ênfase no sorotipo 19A;
2. Fornecer as bases para a introdução da vacina pneumocócica conjugada para prevenção de doença pneumocócica em idosos no Brasil e monitorar o efeito da introdução de PCV10 em crianças de sorotipos não vacinais que causam doença invasiva, como por exemplo, o sorotipo 19A;
3. Verificar a distribuição de sorotipos e padrão de resistência aos antimicrobianos;
4. Avaliar o efeito direto versus indireto da vacinação sobre a colonização; Comparar o desempenho de swab de orofaringe versus nasofaringe na taxa de portadores entre idosos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: a coleta pode durar aproximadamente 5 segundos e causa na maioria dos indivíduos tosse ou espirro. Mas também pode ocorrer engasgamento, mais raramente vômito e sangramento que cessa em poucos minutos. Se o paciente apresentar sangramento, engasgue ou vômito, a coleta será suspensa, apenas uma única tentativa será realizada. Mas se estes sintomas ocorrem durante a coleta os sintomas são passageiros, mesmo assim o paciente receberá suporte enquanto os sintomas persistirem. Todas as coletas serão realizadas por membro treinado da equipe do estudo. As coletas serão realizadas para minimizar os riscos e desconfortos.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 2.106.235

Benefícios:

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são apenas indireto, ou seja, não haverá qualquer benefício pessoal direto por fazer parte da pesquisa. No entanto, os resultados deste estudo podem levar à melhoria no cuidado da população como um todo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo transversal com relevante questão de pesquisa epidemiológica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta TCLE.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 2.010.134 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 18/05/2017. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLEs de 18/05/2017 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 2.106.235

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_853064.pdf	18/05/2017 12:06:58		Aceito
Outros	CRONOGRAMA_COM_AJUSTES.pdf	18/05/2017 12:05:40	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	ORCAMENTO_COM_AJUSTES.pdf	18/05/2017 11:59:26	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	termo_de_anuencia_responsavel.pdf	18/05/2017 11:57:51	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_RELATORIO_PARCIAL_E_FINAL.pdf	18/05/2017 11:57:12	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	FLUXOGRAMA_DAS_COLETAS_E_PROCEDIMENTO_DOS_SWABS.pdf	18/05/2017 11:54:11	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_lista_de_pendencias.pdf	18/05/2017 11:52:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	DOCUMENTO_COLABORACAO_ESTRANGEIRA.pdf	18/05/2017 11:50:39	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Responsaveis_Legais.pdf	18/05/2017 11:49:53	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_crianças.pdf	18/05/2017 11:49:31	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_adultos.pdf	18/05/2017 11:46:34	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_triagem_adultos.pdf	18/05/2017 11:45:49	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adultos.pdf	18/05/2017 11:44:52	Mariana Preussler Mott	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_PROJETO.pdf	18/05/2017 11:36:21	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_UTILIZACAO_MATERIAL_BIOLOGICO.pdf	23/03/2017 21:05:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_UTILIZACAO_DADOS.pdf	23/03/2017 21:04:36	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	FORMULARIO_DELEGACAO_FUNCIONARIOS.pdf	23/03/2017 21:04:09	Mariana Preussler Mott	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	23/03/2017 21:03:21	Mariana Preussler Mott	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	23/03/2017 21:02:16	Mariana Preussler Mott	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	12/01/2017	EMILIO MORIGUCHI	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.106.235

Folha de Rosto	Folha.pdf	11:10:06	EMILIO MORIGUCHI	Aceito
----------------	-----------	----------	------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Junho de 2017

Assinado por:

Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Portadores de Streptococcus pneumoniae entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente

Pesquisador: EMILIO MORIGUCHI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66184117.5.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.063.051

Apresentação do Projeto:

As infecções por Streptococcus pneumoniae são um problema de saúde pública em todo o mundo, acometendo principalmente os extremos das idades, como crianças e idosos. Com o intuito de controlar a doença pneumocócica várias formulações da vacina contra o pneumococo foram desenvolvidas. O Brasil, em 2010, introduziu a vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV-10) em seu calendário de vacinação, sendo disponibilizada para crianças menores de 2 anos de idade. Essa vacina tem se demonstrado efetiva na prevenção de doenças invasivas causadas pelos sorotipos vacinais entre as crianças. No entanto, um estudo conduzido no Rio Grande do Sul, a partir de doenças pneumocócica invasiva (DPI), evidenciou um aumento do sorotipo 19A entre os adultos, tornando o manejo das infecções um problema, pois este sorotipo está associado à resistência aos antimicrobianos. O sorotipo 19A não está incluído na formulação da vacina PCV-10, mas está na PCV-13. Este aumento observado de DPI entre os adultos pelo sorotipo 19A pode incluir a falta de proteção cruzada entre o sorotipo 19F presente na PCV-10 e o sorotipo 19A, ou devido à circulação do sorotipo 19A em crianças não imunizadas levando à transmissão para adultos. Vale ressaltar que o S. pneumoniae reside na superfície da mucosa do trato respiratório superior como colonizador assintomático, sendo que a colonização é o passo inicial para o processo infeccioso. Assim a melhor compreensão dos sorotipos que estão circulando na nasofaringe de crianças e na nasofaringe/orofaringe de adultos poderá informar a política de imunização infantil e adulta no Brasil, para entender o efeito da imunoprofilaxia sobre a

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcupa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.063.051

distribuição dos sorotipos e perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. No Brasil, as vacinas para prevenção de doença pneumocócica são usadas de maneira limitada em adultos e o presente estudo visa determinar a prevalência de colonização pneumocócica entre adultos e em crianças, avaliar fatores de risco para colonização como a presença de outros microrganismos na nasofaringe, e distinguir o efeito direto da vacina em crianças do efeito indireto (imunidade de rebanho) sobre a colonização em adultos. Serão coletados swabs da nasofaringe de crianças e swabs de nasofaringe e orofaringe de adultos com idade 65 anos. Resultados deste estudo serão importantes para compreender melhor o aumento da prevalência do sorotipo 19A entre os adultos, já que não existe estudo de portadores com esta população no Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Definir a prevalência de portadores de *Streptococcus pneumoniae* e distribuição de sorotipos em crianças entre 18 e 59 meses de idade e adultos com idade 65 anos.

Objetivos Específicos

Avaliar os fatores de risco para colonização por *S. pneumoniae* com ênfase no sorotipo 19A; Fornecer as bases para a introdução da vacina pneumocócica conjugada para prevenção de doença pneumocócica em idosos no Brasil e monitorar o efeito da introdução de PCV10 em crianças de sorotipos não vacinais que causam doença invasiva, como por exemplo, o sorotipo 19A; Verificar a distribuição de sorotipos e padrão de resistência aos antimicrobianos; Avaliar o efeito direto versus indireto da vacinação sobre a colonização; Comparar o desempenho de swab de orofaringe (OF) versus nasofaringe (NF) na taxa de portadores entre idosos, para avaliar qual o melhor material clínico para a pesquisa de pneumococo entre os idosos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação dos adultos na pesquisa são: a coleta pode durar aproximadamente 5 segundos e causa na maioria dos indivíduos tosse ou espirro (devido à coleta do material do nariz – nasofaringe). Mas também pode ocorrer engasgamento, mais raramente vômito (devido à coleta do material da garganta - orofaringe) e sangramento que cessa em poucos minutos. Se você apresentar sangramento, engasgue ou vômito, a coleta será suspensa, apenas uma única tentativa será realizada. Mas se estes sintomas ocorrem durante a coleta os sintomas são passageiros, mesmo assim você receberá suporte enquanto os sintomas persistirem. Todas as coletas serão realizadas por membro treinado da equipe do estudo. As coletas serão realizadas para minimizar os riscos e desconforto. Os possíveis

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcupa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.063.051

riscos ou desconfortos decorrentes da participação das crianças na pesquisa são: a coleta pode durar aproximadamente 5 segundos e causa na maioria dos indivíduos tosse ou espirro, devido à coleta do material do nariz. Mas também pode ocorrer sangramento que cessa em poucos minutos. Se ocorrer sangramento, a coleta será suspensa, apenas uma única tentativa será realizada. Mas se estes sintomas ocorrem durante a coleta eles são passageiros, mas mesmo assim haverá suporte enquanto os sintomas persistirem. Todas as coletas serão realizadas por membro treinado da equipe do estudo. A coleta será realizada para minimizar os riscos e desconforto.

Benefícios:

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são apenas indireto, ou seja, não haverá qualquer benefício pessoal direto por fazer parte da pesquisa. No entanto, os resultados deste estudo podem levar à melhoria no cuidado da população como um todo. Os resultados não serão usados para qualquer decisão de tratamento ou manejo do participante, pois esta pesquisa tem como objetivo apenas avaliar a epidemiologia da bactéria (*Streptococcus pneumoniae*) que está circulando em nossa região, para verificar se a vacina que é disponibilizada atualmente contra esta bactéria está sendo efetiva. Como mencionado anteriormente como este estudo tem objetivo epidemiológico, para saber os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* que estão circulando em nossa comunidade, para assim avaliar a efetividade da vacina que é oferecida atualmente a população. E como ter a bactéria não significa que o indivíduo irá desenvolver a doença, pelo contrário estudos mostram que apenas uma pequena porcentagem desenvolve infecção. Portanto os resultados deste estudo não tem implicações clínicas e pensamos que o retorno dos resultados aos participantes talvez gere apenas ansiedade desnecessária já que não terá nenhuma implicação clínica ou modificação em tratamento ou manejo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 01 submetida em 05/12/2018.

Justificativa:

"Este projeto está em execução e todas as amostras já coletadas estão armazenadas em um biofreeer a - 80°C na UFCSPA.

Uma emenda será realizada com a intenção de adicionar novas análises nas amostras, a presença de outros microrganismos, como vírus respiratórios, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*; para observarmos os fatores de risco em portadores de *Streptococcus pneumoniae*. Também um novo questionário será realizado via telefone com os participante após um ano da coleta para a relação fator de risco/desfecho, o pesquisador responsável por esta etapa

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.063.051

tem formação na área da saúde e é extremamente capacitado com embasamento para esclarecer quaisquer dúvida que o responsável pela criança terá. Dentro do roteiro para execução do Questionário 2.0 iremos perguntar se o responsável está disposto a participar desta segunda etapa. Portanto, esta emenda não é intervencionista e dispensa nova coleta de amostra (nasofaringe) direta com o sujeito de pesquisa. Adicionamos um Pedido de dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) das amostras já coletadas pois não modifica o objetivo do projeto nem interfere no cuidado já recebido pelo paciente. Para os participantes que ainda estão sendo recrutados será utilizada nova versão do TCLE. E por fim adicionamos mais um formulário de delegação de função para novos participantes da pesquisa."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram incluídos os seguintes documentos:

- Questionario_2_Crianças.pdf
- Roteiro_questionario.pdf
- Formulario_delegacao_funcao.pdf
- Carta_emenda.pdf
- Dispensa_TCLE_amostras_coletadas.pdf
- TCLE_responsaveis_legais_.pdf
- Brochura_PROJETO_.pdf

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda 01 submetida em 05/12/2018 aprovada, inclui nova versão do Projeto e 05/12/2018 e nova versão do TCLE de 05/12/2018.

Parecer liberado Ad-Referendum anterior à data prevista de relatoria, a pedido dos pesquisadores.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1220249_E1.pdf	05/12/2018 15:42:32		Aceito
Outros	Questionario_2_Crianças.pdf	05/12/2018	Mariana Preussler	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.063.051

Outros	Questionario_2_Crianças.pdf	15:30:29	Mott	Aceito
Outros	Roteiro_questionario.pdf	05/12/2018 15:28:20	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Formulario_delegacao_funcao.pdf	05/12/2018 15:15:14	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Carta_emenda.pdf	05/12/2018 14:55:42	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_amstras_coletadas.pdf	05/12/2018 14:54:55	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis_legais_.pdf	05/12/2018 14:54:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura_PROJETO_.pdf	05/12/2018 14:53:37	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	CRONOGRAMA_COM_AJUSTES.pdf	18/05/2017 12:05:40	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	ORCAMENTO_COM_AJUSTES.pdf	18/05/2017 11:59:26	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	termo_de_anuencia_responsavel.pdf	18/05/2017 11:57:51	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_RELATORIO_PARCIAL_E_FINAL.pdf	18/05/2017 11:57:12	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	FLUXOGRAMA_DAS_COLETAS_E_PROCEDIMENTO DOS SWABS.pdf	18/05/2017 11:54:11	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_lista_de_pendencias.pdf	18/05/2017 11:52:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	DOCUMENTO_COLABORACAO_ESTRATEGICA.pdf	18/05/2017 11:50:39	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_crianças.pdf	18/05/2017 11:49:31	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_adultos.pdf	18/05/2017 11:46:34	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_triagem_adultos.pdf	18/05/2017 11:45:49	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adultos.pdf	18/05/2017 11:44:52	Mariana Preussler Mott	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_PROJETO.pdf	18/05/2017 11:36:21	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_UTILIZACAO_MATERIAL_BIOLÓGICO.pdf	23/03/2017 21:05:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_UTILIZACAO_DADOS.pdf	23/03/2017	Mariana Preussler	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.063.051

Outros	TERMO_UTILIZACAO_DADOS.pdf	21:04:36	Mott	Aceito
Outros	FORMULARIO_DELEGACAO_FUNCOES.pdf	23/03/2017 21:04:09	Mariana Preussler Mott	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	23/03/2017 21:03:21	Mariana Preussler Mott	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	23/03/2017 21:02:16	Mariana Preussler Mott	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	12/01/2017 11:10:06	EMILIO MORIGUCHI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 06 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Portadores de *Streptococcus pneumoniae* entre idosos e crianças: avaliação do efeito da vacina conjugada 10-valente

Pesquisador: EMILIO MORIGUCHI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66184117.5.3001.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.374.087

Apresentação do Projeto:

Trata-se de carta resposta ao parecer 3.118.341.

Objetivo da Pesquisa:

Definir a prevalência de portadores de *Streptococcus pneumoniae* e distribuição de sorotipos em crianças entre 18 e 59 meses de idade e adultos com idade 65 anos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A coleta do material pode causar espirmos ou tosse, bem como sangramento nasal. Há riscos mínimos de desconforto, por parte do responsável, em responder as perguntas. Não há benefícios diretos ao participante, mas a pesquisa pode trazer novos conhecimentos a esse campo de estudos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi acrescentado o tempo de duração de aplicação do questionário, e ajustes foram feitos no novo TCLE, conforme solicitado. Os pesquisadores afirmam que a assinatura de um TCLE implicaria gastos de deslocamento. Isso poderia ser resolvido pelo envio do documento por e-mail/correio e reenvio também via e-mail. Como alternativa, os pesquisadores sugerem que seja feita leitura de duas questões que envolvem aceite em responder ao questionário e a autorização de uso de dados. No tópico "recomendações", fazemos mais algumas sugestões para serem acrescentadas ao corpo do questionário.

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.374.007

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores acrescentaram o tempo de duração do questionário a ser aplicado por telefone e fizeram os ajustes solicitados para o novo TCLE aplicado. Por se tratar de um questionário a ser realizado por telefone, os pesquisadores acrescentaram as perguntas 3 (Aceita realizar o questionário a seguir? Sim Não) e 3.a (Autoriza a utilização destes dados para complementação da pesquisa que já está em andamento? Sim Não). É relevante que o participante seja lembrado do objetivo da pesquisa e que saiba que pode desistir de participar da pesquisa a qualquer momento. Cabe colocar essas afirmações no início do questionário também. Sugere-se, ainda, que o questionário seja encaminhado por e-mail do participante, bem como uma via do TCLE.

Recomendações:

Por se tratar de uma nova etapa da pesquisa, e pelo fato de a primeira parte da pesquisa ter feito há bastante tempo, é relevante que o participante tenha ciência dos aspectos éticos que envolvem essa pesquisa. Seria de bom tom lembrar os objetivos da pesquisa e explicar a ele ou a ela que pode desistir de participar a qualquer momento, sem que haja prejuízos, além de explicitar ali os riscos e benefícios envolvidos. Sugere-se, ainda, que o questionário seja encaminhado por e-mail do participante, caso ele desejar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores afirmam que serão acrescentadas duas perguntas no início do questionário, referentes ao aceite em participar da pesquisa e à autorização de uso dos dados. Caberia redigir um texto em que se reproduz elementos do TCLE, como o objetivo da pesquisa e a possibilidade de esse participante poder desistir da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízos para si. Ainda, os pesquisadores podem se comprometer em encaminhar cópia desse questionário ao participante ao e-mail.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1272488.pdf	12/04/2019 18:21:33		Acelto
TCLE / Termos de	TCLECRIANCAS.pdf	12/04/2019	EMILIO MORIGUCHI	Acelto

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 3.374.087

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECRIANÇAS.pdf	18:19:32	EMILIO MORIGUCHI	Aceito
Outros	QUESTIONARIOCRIANÇAS.pdf	12/04/2019 18:18:50	EMILIO MORIGUCHI	Aceito
Outros	CartaaoCEPcoparticipanteGPPG.pdf	12/04/2019 18:03:02	EMILIO MORIGUCHI	Aceito
Outros	Questionario_2_Crianças.pdf	05/12/2018 15:30:29	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Roteiro_questionario.pdf	05/12/2018 15:28:20	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Formulario_delegacao_funcao.pdf	05/12/2018 15:15:14	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Carta_emenda.pdf	05/12/2018 14:55:42	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_amostras_coletadas.pdf	05/12/2018 14:54:55	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis_legais_.pdf	05/12/2018 14:54:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura_PROJETO_.pdf	05/12/2018 14:53:37	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	CRONOGRAMA_COM_AJUSTES.pdf	18/05/2017 12:05:40	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	ORCAMENTO_COM_AJUSTES.pdf	18/05/2017 11:59:26	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	termo_de_anuencia_responsavel.pdf	18/05/2017 11:57:51	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	TERMO_RELATORIO_PARCIAL_E_FINAL.pdf	18/05/2017 11:57:12	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	FLUXOGRAMA_DAS_COLETAS_E_PROCEDIMENTO_DOS_SWABS.pdf	18/05/2017 11:54:11	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_lista_de_pendencias.pdf	18/05/2017 11:52:08	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	DOCUMENTO_COLABORACAO_ESTRANGEIRA.pdf	18/05/2017 11:50:39	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_crianças.pdf	18/05/2017 11:49:31	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_adultos.pdf	18/05/2017 11:45:34	Mariana Preussler Mott	Aceito
Outros	Questionario_triagem_adultos.pdf	18/05/2017 11:45:49	Mariana Preussler Mott	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_Adultos.pdf	18/05/2017 11:44:52	Mariana Preussler Mott	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcsa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 3.374.087

Justificativa de Ausência	TCLE_Aditos.pdf	18/05/2017 11:44:52	Mariana Preussler Mott	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_PROJETO.pdf	18/05/2017 11:36:21	Mariana Preussler Mott	Acelto
Outros	TERMO_UTILIZACAO_MATERIAL_BIOLOGICO.pdf	23/03/2017 21:05:08	Mariana Preussler Mott	Acelto
Outros	TERMO_UTILIZACAO_DADOS.pdf	23/03/2017 21:04:36	Mariana Preussler Mott	Acelto
Outros	FORMULARIO_DELEGACAO_FUNCOES.pdf	23/03/2017 21:04:09	Mariana Preussler Mott	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 06 de Junho de 2019

Assinado por:
Luciana Dalcanale Moussalla
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br