



## Doença pneumocócica invasiva e fatores que influenciam na morbimortalidade

Invasive pneumococcal disease and factors influencing morbimortality

Enfermedad neumococica invasiva y factores que influyen en la morbimortalidad

Wesley Rodrigues Oliveira<sup>1</sup>, Flavio Jean do Rosário<sup>2</sup>, Camila Bicalho Murta<sup>1</sup>, Gustavo Pimenta Yamamoto<sup>1</sup>, Adriana Regina Campolina Cenachi<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar análise com o propósito de investigar a associação entre a cobertura das vacinas conjugadas e fatores de risco para morbimortalidade na doença pneumocócica invasiva (DPI), a fim de avaliar novas abordagens de prevenção. **Revisão bibliográfica:** No Brasil, a presença das vacinas conjugadas para pneumococo tem papel substancial na redução da incidência e da morbimortalidade de DPI na população, principalmente pela alta incidência do subtipo 11. Entretanto, esses indivíduos têm maior risco de contrair DPI causada por sorotipos não cobertos (PCV13 e PPV23). Isso destaca a necessidade de futuras vacinas conjugadas se adequarem a novas cepas. Fatores que influenciam na mortalidade: uso prévio de antibióticos, antibiótico inadequado no tratamento inicial, resistência microbiana e o uso de vancomicina. O uso de penicilina ou amoxicilina foi visto como fator protetor. **Considerações finais:** A vacina conjugada PCV13+PPV23 mostra-se imperativa para redução da morbimortalidade. Entretanto, a crescente incidência dos sorotipos 19A e 6A ressalta a necessidade de nova vacinação. Uso prévio de antibióticos mostrou relacionar-se com piores desfechos. O diagnóstico e início precoce do tratamento são fatores protetores e modificáveis.

**Palavras-chave:** Vacinas pneumocócicas, Vacina Pneumocócica Conjugada Heptavalente, Doenças Crônicas, Doença Pneumocócica Invasiva.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the association between coverage of conjugate vaccines and risk factors for morbidity and mortality in invasive pneumococcal disease (IPD) in order to evaluate new prevention approaches. **Literature review:** In Brazil, the presence of conjugate vaccines for pneumococcus plays a substantial role in reducing the incidence and morbidity/mortality of IPD in the population, particularly due to the high incidence of subtype 11. However, these individuals have a higher risk of contracting IPD caused by serotypes not covered by the PCV13 and PPV23 vaccines. This highlights need for future conjugate vaccines to adapt to new bacterial strains. Factors influencing mortality include prior use antibiotics, inappropriate initial antibiotic treatment, microbial resistance and the use vancomycin. The use of penicillin or amoxicillin has been identified as protective factor. **Final considerations:** For individuals at high risk, the PCV13+PPV23 conjugate vaccine is crucial for reducing morbidity and mortality. However, the increasing incidence of serotypes 19A and 6A emphasizes the need for vaccination against these strains. Prior use of antibiotics in potentially severe patients have been associated with worse outcomes. Early diagnosis and treatment initiation are modifiable protective factors.

**Keywords:** Pneumococcal Vaccines, Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Chronic Diseases, Invasive Pneumococcal Disease.

<sup>1</sup> Universidade José do Rosario Vellano (UNIFENAS-BH), Belo Horizonte - MG.

<sup>2</sup> Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte - MG.

## RESUMEN

**Objetivo:** Realizar un análisis con el fin de investigar la asociación entre las coberturas de vacunas conjugadas y los factores de riesgo de morbimortalidad en la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), para nuevos enfoques de prevención. **Revisión bibliográfica:** En Brasil, la presencia de vacunas antineumocócicas conjugadas desempeña un papel sustancial de reducción de la incidencia y la morbimortalidad de la EPI, principalmente debido alta incidencia del subtipo 11. Sin embargo, estos individuos tienen mayor riesgo de contraer EPI causada por serotipos no cubiertos (PCV13+PPV23). Esto destaca la necesidad de futuras vacunas conjugadas adaptarse a nuevas cepas. Factores que influyen mortalidad: uso previo de antibióticos, antibiótico inadecuado en tratamiento inicial, resistencia microbiana y uso de vancomicina. Uso de penicilina o amoxicilina fue visto como un factor protector. **Conclusiones finales:** Vacuna conjugada PCV13+PPV23 es fundamental para reducir morbimortalidad. La creciente incidencia de serotipos 19A y 6A subraya la necesidad de revacunación. Se ha demostrado que el uso previo de antibióticos está relacionado con peores resultados. Diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento son factores protectores y modificables.

**Palabras clave:** Vacunas Antineumocócicas, Vacuna Antineumocócica Conjugada Heptavalente, Enfermedades Crónicas, Enfermedad Neumocócica Invasiva.

## INTRODUÇÃO

A infecção causada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma das principais responsáveis pela morbimortalidade em escala global. Ela se destaca como uma das prioridades em saúde pública mundial, com uma incidência anual estimada entre 6,6 e 14,2 pacientes por 100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade que oscila entre 10% e 30%. O pneumococo é caracterizado por uma ampla diversidade de sorotipos capsulares, com mais de 90 descritos até o momento. Tal diversidade associa-se a diferentes formas de manifestação da doença pneumocócica. Entre elas, destacam-se casos de doença pneumocócica invasiva (DPI), como meningite, pneumonia e sepse, assim como casos não invasivos, como a sinusite e a otite média aguda (MARRIE TJ, et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A doença invasiva causada pelo pneumococo é uma preocupação de saúde pública que pode afetar toda a população. No entanto, extremos de idade apresentam maior risco para o desenvolvimento de DPI, especialmente indivíduos com mais de 64 anos de idade, o que se relaciona também com o fato de que outras comorbidades crônicas também estão diretamente relacionadas com a maior mortalidade nessa faixa estaria, especialmente doenças hepáticas, doença renal crônica e doenças cardiovasculares. Além disso, imunossupressão, tumores de órgãos sólidos e morar em asilos foram fatores demonstrados como de pior prognóstico (CHEN H, et al., 2021; MEDEIROS MIC, 2015).

No processo de progressão da doença, para que ocorra o desenvolvimento da DPI, é obrigatório que haja colonização da mucosa do trato respiratório superior e que esta associe-se ao rompimento das barreiras imunológicas e naturais do indivíduo. A disseminação do pneumococo na comunidade se dá por meio de indivíduos sintomáticos ou assintomáticos. Atualmente, há grande preocupação com a colonização da nasofaringe por sorotipos de linhagens resistentes a antimicrobianos, o que destaca a necessidade de um alerta sobre o uso amplo e indiscriminado de antibióticos (MEDEIROS MIC, 2015).

Outra preocupação é que uma meta-análise mostrou que pacientes com infecções nosocomiais e não adquiridas na comunidade apresentaram maior mortalidade do que em paciente com infecções adquiridas na comunidade, assim como pacientes com choque séptico apresentaram uma mortalidade hospitalar e até 30 dias após a internação maior também (CHEN H, et al., 2021).

Diante desse cenário, é fundamental investigar os fatores que impactam a morbimortalidade em pacientes com DPI. Isso engloba a análise de fatores como comorbidades, resistência aos antimicrobianos e a cobertura vacinal da população. Sob essa perspectiva, a presente revisão tem como propósito aprofundar o conhecimento sobre esses fatores e as suas implicações clínicas e epidemiológicas no manejo da DPI, visando a contribuir para a melhoria das estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento dessa condição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os estudos evidenciam que a vacina conjugada pneumocócica 13-valente (PCV13), reduziu substancialmente a incidência de DPI em comparação com a população não vacinada. As taxas de DPI em adultos de 19 a 64 anos em condições de risco reduziram significativamente, relacionado indiretamente à vacinação ampliada com pneumo-13v infantil, a partir de 2010 nos EUA. Além disso, essa vacina reduziu taxas de hospitalização em adultos com mais de 65 anos, também nos EUA. Quanto à análise de custo-eficácia da vacinação com PCV13 em adultos, estudos demonstraram que a imunização por meio da vacina é uma forma favoravelmente custo-eficaz de prevenir DPI e, com isso, evitar internações adicionais de indivíduos adultos, dessa forma, sendo amplamente recomendada (CHEN H, et al., 2021; KOBAYASHI M, et al., 2023).

Um estudo realizado na Holanda com participantes que foram acompanhados durante um período médio de 4 anos para avaliar a incidência de DPI, constatou uma redução substancial da carga após a imunização de PCV13 em adultos. Também, foi constatado que a PCV13 reduz as taxas de pneumonia com necessidade de internação em indivíduos com comorbidades quando comparados aos não vacinados, além de reduzir significativamente o uso de antibióticos e hospitalizações relacionadas a doenças pneumocócicas em maiores de 65 anos (GESSNER B, et al., 2019).

Porém, um dado preocupante encontrado no trabalho de Zhang D, et al. (2018) foi a baixa vacinação da população recém-diagnosticada com DPI, principalmente na população com recentes primo-diagnósticos de comorbidades. Associado a isso, destaca-se a importância da vacinação contra influenza em adultos, já que a infecção é fator predisponente para o aumento de risco de pneumonia pneumocócica.

No Brasil, a presença das vacinas conjugadas para pneumococo mostrou ter papel substancial na redução de DPI, em crianças, em idosos e em imunocomprometidos. Com o início da vacinação, com a PVC-10 em 2010, houve um declínio de 50% da incidência de meningite pneumocócica em crianças menores de dois anos entre os anos de 2007-2020 (KFOURI R, et al., 2023; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Atualmente o PCV13+PPV23 é recomendado pelo SUS em condições de alto risco e a idosos. No entanto, indivíduos com comorbidades e imunocomprometidos têm maior risco de contrair DPI causada por sorotipos não cobertos pelas vacinas PCV13 e PPV23, como foi demonstrado em um estudo sueco. Além disso, foi constatado aumento de taxas de sorotipos, tais como sorotipo 3, 19A, 6C, 3A e 35F, especialmente preocupante em indivíduos com doenças subjacentes, o que afeta diretamente a mortalidade. Isso destaca a necessidade de futuras vacinas conjugadas se adequarem a novas cepas bacterianas incidentes, com expansão na PCV para cobertura para sorotipos como 19A e 6A, como forma mais efetiva de prevenção. Especialmente o sorotipo 19A, que desperta um alerta devido a sua alta capacidade de causa de DPI e altas taxas de resistência antimicrobiana (KFOURI R, et al., 2023; NAUCLER P, et al., 2022).

Muniz AEV, et al. (2020), realizou um estudo descritivo nas bases do DATASUS que visava analisar a cobertura vacinal em relação à taxa de internação entre 2015-2020. Foi possível perceber uma tendência de queda da cobertura vacinal pelas vacinas pneumocócicas.

Porém, os autores destacam que, a princípio, não houve impacto relevante na taxa de internação, considerando outros fatores determinantes, como o manejo ambulatorial inicial adequado das infecções de via respiratória, fatores de risco individuais e epidemiológicos daquela região, cursando com a não necessidade de internação hospitalar. Dessa forma, o diagnóstico e manejo inicial é um forte preditor de melhores desfechos.

O impacto da adoção da vacina pneumocócica no calendário nacional, a partir da análise de bancos de dados do ministério da saúde, se deu na taxa de internação em menores de 01 ano. Além disso, ressalta-se que as regiões tiveram aspectos mais homogêneos de incidência após adoção de esquemas vacinais semelhantes em 3 doses. Além disso, este estudo destaca o impacto positivo quando há cobertura vacinal adequada, destacando a diminuição da incidência de pneumonia adquirida na comunidade em menores de 2 anos, quando próxima de 100% de cobertura, reforçando a importância da intensificação da vacinação (PACHECO MD, et al., 2018).

Outro aspecto relevante é ressaltar que a cobertura vacinal crescente em crianças tem sido associada à incidência de novos sorotipos. Isso está relacionado ao efeito de rebanho obtido com consequente substituição dos sorotipos vacinais. Um sorotipo importante, que merece vigilância epidemiológica, é o subtipo 20B que não está presente nas vacinas polissacarídicas. Essa cepa tem se relacionado com uma alta incidência de DPI e de resistência antimicrobiana. Embora pouco frequente, foi visto sua elevação após introdução da vacinação penumo-10, principalmente no ano de 2011, no Brasil. Tal achado reforça a necessidade de vigilância para sorotipos não vacinais (DULLIS CR, et al., 2018; CAIERÃO J, et al., 2016).

Um estudo que fez uma comparação entre mortalidade e a infecção por diferentes sorotipos demonstrou que somente a infecção pelos sorotipos PCV13 foi associada com diminuição do risco de morte, o que pode se relacionar diretamente com a introdução da vacina PCV13. Por outro lado, a infecção pelos sorotipos não mostrou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as PCV7, PCV10 e PPSV23. Contudo, este estudo demonstra limitação na análise vacinal devido à falta de delimitação temporal dos estudos analisados. Também, foi constatado baixas taxas do subtipo PCV10, devido a efeitos direto e indireto da vacinação mesmo em taxas de vacinação abaixo do ideal de 88% em São Paulo. O sorotipo 3, coberto pela PCV13, fomenta preocupação devido à sua morbidade, mesmo em países com alta cobertura vacinal, devido à sua expressão capsular que limita o efeito vacinal (DEMIRDAL T, et al., 2021; KFOURI R, et al., 2023).

Em Porto Alegre, foi realizado um estudo transversal que, por sua vez, buscou avaliar a incidência dos sorotipos a nível nacional, a fim de traçar respostas locais sobre a incidência de DPI e a expansão de sorotipos não vacinais. Dessa forma, foi visto que cerca de 50% da amostra analisada tinha incidência de sorotipos não vacinais, destacando a importância da vigilância epidemiológica. Neste estudo, os dois sorotipos mais comuns não cobertos por vacinas foram o 19A e 14, correspondendo aos demais trabalhos da literatura. Isso evidencia a alta relevância da busca ativa por estratégias de controle, haja vista que a prevenção é a principal estratégia de forte impacto na redução de mortalidade, morbidade e de custo socioeconômico (DULLIUS CR, et al., 2018).

Em adição, esse estudo não apontou comorbidades, necessidade de internação em UTI, ventilação mecânica e traqueostomia como fatores de risco que aumentassem a mortalidade, da mesma forma que diferentes sorotipos também não exerceram esse tipo de influência na população estudada. No entanto, a metanálise Chen H, et al. (2021) revelou que, apesar da vacinação pneumocócica conjugada, as taxas de mortalidade por DPI permaneceram altas quando se relacionaram com fatores de risco como idade avançada (> 64 anos), evolução com choque séptico, imunossupressão, presença de neoplasias de órgão sólido, abuso de álcool e infecção em indivíduos em instituição de longa permanências e/ou infecção nosocomial. Com isso, percebeu-se que o envelhecimento é um importante agravante nas doenças de acometimento pulmonar, em especial a DPI, quando comparados a patologias prevalentes de outros sistemas. Esse fato se torna mais grave quando associados à pacientes institucionalizados.

Também, Chen H, et al. (2021) aponta que o abuso de álcool é um importante fator de risco modificável, principalmente em adultos jovens, com influência tanto na incidência de doença pneumocócica quanto na mortalidade nesses casos. Além disso, o autor apontou também que a cobertura vacinal em adultos possui grande variabilidade, portanto é mais um ponto estratégico a se considerar na redução da morbimortalidade na DPI.

As faixas etárias acima de 45 anos e em menores de 2 anos foram consideradas de maior risco de mortalidade. O que demonstra ser uma importante faixa de intervenção vacinal. Além disso, a análise entre comorbidades e mortalidade, a partir do Índice de Charlson, evidenciou um maior risco em indivíduos com neoplasia de órgão sólido, diabetes, doenças cardiovasculares, doença renal crônica (DRC), principalmente em diabéticos, e doenças hepáticas crônicas. Em contrapartida, a doença pulmonar crônica, HIV, doenças autoimunes e neoplasias hematológicas não tiveram significância na piora do desfecho de mortalidade. O estudo brasileiro de Kfourir R, et al. (2023), evidenciou como principais comorbidades em pacientes maiores de 18 anos a presença de Câncer, HIV, distúrbios hematológicos e diabetes mellitus, especialmente, em adultos/idosos. O que se aproxima dos demais achados da literatura (CHEN H, et al., 2021; DEMIRDAL T, et al., 2021; KFOURI R, et al., 2023).

Uma coorte na Espanha, trouxe como significativo risco em análises multivariadas para pacientes adultos que tinham os seguintes fatores: indivíduos maiores de 80 anos, pessoas com história prévia de hospitalização por DPI ou pneumonia por qualquer causa nos últimos 2 anos, imunocomprometidos e aqueles que apresentam doenças pulmonares/respiratórias crônicas e/ou pacientes com multi-comorbidades coexistentes. Nessas análises, corroboram o aumento de risco em pacientes tabagistas e etilistas, embora, haja limitação pela pequena amostra desses pacientes no estudo (GONDAR OO, et al., 2023).

Michelin L, et al. (2019) corrobora os demais achados em pacientes com comorbidades e doenças respiratórias crônicas com maior risco de pneumonia bacteriana, contudo, não constatou maiores taxas de mortalidade. O estudo explica que a maior predisposição dessa população é associada à resposta imune e a gravidade da doença. Neste estudo, que foi monocêntrico, não foi vista diferença entre mortalidade e idade maior e menor que 65 anos, com isso, os autores ressaltam a importância de estudos de custo-efetividade para implementação de vacina pneumocócica para toda a população adulta, considerando o impacto econômico desta patologia na saúde pública.

Além disso, é importante destacar a influência dos fatores socioeconômicos na morbimortalidade por DPI em indivíduos menores de 1 ano, sendo que a mortalidade é especialmente alta em pacientes com menos de dois meses de idade. Municípios com melhor índice de desenvolvimento humano, tiveram decréscimo de taxas de mortalidade e internação por DPI em período pré-vacinal (o programa nacional de vacinação incluiu a vacina Pneumo-10 em 2010). Isso se correlaciona a uma dificuldade de acesso à saúde e, indiretamente, associa-se também a cobertura vacinal posteriormente, e por condições sociais de moradia que favorecem a transmissão do *S. pneumoniae*. Além disso, a queda da mortalidade por DPI já no período pré-vacinal pode ser associada, ainda, a estratégias de redução de mortalidade infantil implementadas e estimadas a partir da cobertura populacional da Estratégia Saúde da Família (DEMIRDAL T, et al., 2021; PACHECO MD, 2018).

A taxa de resistência microbiana aos sorotipos não cobertos pelas vacinas PCV 10 e PVC 13 é uma questão importante a se considerar como outro fator agravante em desfechos desfavoráveis. Com isso, há uma preocupação com o tratamento da DPI, fomentando a importância do uso racional de antibióticos. Uma metanálise associou fatores que influenciam na mortalidade em pacientes: uso prévio de antibióticos, antibiótico inadequado no tratamento inicial e o uso de vancomicina no tratamento da DPI. Os resultados da vancomicina, entretanto, podem estar relacionados ao seu uso em pacientes críticos e de prognóstico reservado, o que permitiria a sua associação com desfechos desfavoráveis, necessitando de maiores estudos e evidências para essa correlação. Contudo, resultados iguais relacionados à vancomicina foram vistos em um trabalho brasileiro, que demonstrou, ainda, taxas elevadas de resistência microbiana, como resistência aguda a ceftriaxona e tardia a vancomicina (DEMIRDAL T, et al., 2021; KFOURI R, et al., 2023).

Em São Paulo, um trabalho analisou dados de hospitais em Ribeirão Preto e Franca, com isso, constatou maiores taxas de resistência à penicilina em sorotipos 14, 23F, 19F, 9C, 19A, 6B e 6A. Esse trabalho destaca que a resistência antimicrobiana à penicilina é mais importante em pacientes com meningite. Durante todo o estudo foi vista sensibilidade de 100% à vancomicina (MEDEIROS MIC, 2015).

A terapia antimicrobiana tem forte impacto no prognóstico de paciente em quadros de DPI. Com isso, um estudo transversal brasileiro avaliou a sensibilidade a antimicrobianos, e foi constatado maior resistência com a utilização de sulfametoxazol/trimetoprima e maior sensibilidade a vancomicina e levofloxacino nos subtipos analisados. Este estudo não apontou diferenças de mortalidade entre os subtipos analisados: 19A, 3, 12F, 8, 14 e 11A. Além disso, esse estudo destacou que a combinação das vacinas PCV13 e PPV23 pode estar relacionada à redução do número de casos de DPI nesses subtipos estudados (DULLIUS CR, et al., 2018).

Em contrapartida, o uso de penicilina ou amoxicilina foi visto como fator de proteção na DPI, com diminuição dos índices de mortalidade na população dos estudos analisados. Ademais, outro achado relevante é que pacientes HIV positivos em uso de terapia antirretroviral mostraram risco reduzido de morte quando acometidos por infecção pneumocócica. Além disso, um fator de intervenção modificável importante é a abordagem médica adequada e precoce na DPI quanto ao manejo ou prevenção do choque séptico, importante preditor de desfechos negativos (CHEN H, et al., 2021; DEMIRDAL T, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência anual de DPI varia entre 6,6 e 14,2 pacientes por 100.000 habitantes e a mortalidade pode chegar a 30%. Indivíduos nos extremos de idade são especialmente vulneráveis e, no Brasil, quanto maior a idade, maior a morbimortalidade, especialmente acima dos 45 anos. Para essa população, a vacina conjugada PCV13+PPV23 mostra-se imperativa para redução da morbimortalidade, entretanto a crescente incidência dos sorotipos 19A e 6A levanta questionamento quanto a necessidade de vacinação para esses sorotipos. O uso prévio de antibióticos, incluindo a vancomicina em pacientes potencialmente graves, mostrou ter relação com desfechos de pior prognóstico. Em contrapartida, o diagnóstico e início precoce do tratamento são importantes fatores protetores e modificáveis. Por fim, se faz necessário estudos que indiquem novas classificações de risco e avaliem a necessidade de novos grupos de intervenção, a fim de uma melhor abordagem dos programas de prevenção e tratamento da DPI.

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_4ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf). Acessado em: 24 de junho de 2023.
2. Brasil. Boletim epidemiológico. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim-epidemiologico-25\\_svs.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim-epidemiologico-25_svs.pdf). Acessado em: 24 de junho de 2023.
3. CAIERÃO J, et al. Characteristics of serogroup 20 *S.pneumoniae* isolates from Brazil. *BMC Infectious Diseases*, 2016; 16: 418-425.
4. CHEN H, et al. Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: a system review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 2021; 11: 11865.
5. DEMIRDAL T, et al. Predictors of mortality in invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2020; 19: 927–944.
6. DULLIUS CR, et al. Cobertura vacinal pneumocócica teórica: análise de sorotipos isolados de pacientes internados em hospital terciário. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018; 44: 361-366.
7. GESSNER B, et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. *Vaccine*, 2019; 37: 5777–5787.
8. GONDAR OO, et al. Incidence and risk factors of pneumococcal pneumonia in adults: a population-based study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2023; 23: 200-211.
9. KFOURI R, et al. Chronic medical conditions associated with invasive pneumococcal diseases in inpatients in teaching hospitals in São Paulo city: Estimating antimicrobial susceptibility and serotype-coverage of pneumococcal vaccines. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2023; 27: 102746.
10. KOBAYASHI M, et al. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccine Use with Hospitalized Pneumonia in Medicare Beneficiaries 65 Years or Older with and Without Medical Conditions, 2014 to 2017. *JAMA Internal Medicine*, 2023; 183: 40–47.
11. MARRIE TJ, et al. Effect of Age on the Manifestations and Outcomes of Invasive Pneumococcal Disease in Adults. *The American Journal of Medicine*, 2018; 131:100-107.
12. MEDEIROS MIC. Sorotipos e perfil da resistência antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae*: implicações clínicas na doença invasiva e no programa nacional de imunizações (1998-2013). Dissertação (Doutorado em Ciências) - Escola de enfermagem de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015; 151 p.
13. MICHELIN L, et al. Mortalidade e custos da pneumonia pneumocócica em adultos: um estudo transversal. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2019; 45: 1-7.
14. MUNIZ AEV, et al. Análise da cobertura vacinal e a prevalência de internações por doenças do trato respiratório por agentes imunopreveníveis no período de janeiro de 2015 a julho de 2020. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2021; 4: 520-525.
15. NAUCLER P, et al. Chronic disease and immunosuppression increase the risk for non-vaccine serotype pneumococcal disease – a nationwide population-based study. *Clinical Infectious Diseases*, 2021; 74:1338-1349.
16. PACHECO MD. Evolução das taxas de hospitalização e mortalidade por doença pneumocócica invasiva em municípios da Região Sudeste do Brasil, no período de 2005-2015. Dissertação (Mestrado em epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018; 53 p.
17. ZHANG D, et al. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in US adults aged 19–64 years with chronic or immunocompromising diseases: an observational database study. *BMC Infectious Diseases*, 2018; 18: 436.