Naihma Salum Fontana

**Fatores prognósticos em bacteremias por
Streptococcus pneumoniae em pacientes com câncer**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Edson Abdala

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fontana, Naihma Salum

Fatores prognósticos em bacteremias por
Streptococcus pneumoniae em pacientes com câncer /
Naihma Salum Fontana. -- São Paulo, 2019.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: Edson Abdala.

Descritores: 1.Bacteremia 2.Neoplasias 3.Infecção
4.*Streptococcus pneumoniae* 5.Prognóstico 6.Pneumonia
pneumocócica 7.Sepse 8.Mortalidade

USP/FM/DBD-161/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este estudo a minha mãe, Maria Cristina Pitta Salum Fontana, e
ao meu pai, Antonio Matos Fontana.

À ela, por ser o pedaço da minha alma além de mim. Tento trazer, junto a
meu caminhar, uma parte da sua contagiante e efusiva alegria de viver,
num esforço diário de seguir seu exemplo terreno de amor e doação ao
próximo. Eternamente guiará meu olhar, por onde quer que eu for.

À ele, por diuturnamente me lembrar dos meus potenciais. Minha inspiração
intelectual e maior incentivador na minha constante evolução acadêmica, desde
tempos idos, hoje envolto em sua mente sem lembranças. Farei de minha história
sua memória viva, até o fim de meus dias.

Agradecimentos

À Deus, por sua onipresença nos momentos ditos e inauditos.

Ao Prof. Dr. Edson Abdala, por sempre confiar em mim. Pela orientação, paciência e companheirismo. A quem tenho admiração por conciliar a rara dupla de sabedoria e humildade.

À equipe do SCIH do ICESP, por todo o apoio e auxílio quando precisei. Em especial, ao Nicolas e à Estela, pela prontidão e gentileza em momentos cruciais.

À banca de qualificação, Profa. Dra. Anna Sara Shafferman Levin, Prof. Dr. Karim Yaquib Ibrahim e Profa. Dra. Fabianne Altruda de Moraes Costa Carlesse pelas sugestões essenciais ao crescimento e à lapidação deste estudo.

Ao meu marido, Jonas Hartmann Vieira, pelo apoio incondicional, amor e compreensão diários.

Ao meu irmão, Thiago Salum Fontana, pela amizade fraterna, incentivo e carinho sinceros.

Sumário

Siglário

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução	1
1.1	Infecções por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
1.2	Infecções em indivíduos com câncer.....	5
1.2.1	Deficiências no Sistema Inato	5
1.2.2	Deficiências no Sistema Adaptativo	9
1.2.3	Quimioterapia	10
1.2.4	Modificadores de Resposta Biológica.....	11
1.2.5	Microrganismos implicados nas infecções oncológicas	12
1.3	Infecções por <i>Streptococcus pneumoniae</i> em indivíduos com câncer ...	14
1.4	Vacinação antipneumocócica	20
1.5	Resistência do <i>Streptococcus pneumoniae</i>	27
2	Justificativa	30
3	Objetivos	31
4	Método	32
4.1	Desenho do estudo	32
4.2	Casuística	32
4.3	Avaliação microbiológica	33
4.4	Definições	34
4.5	Tratamento Estatístico	36
4.5.1	Desfechos	36
4.5.2	Variáveis	36
4.5.3	Análise estatística	38
5	Resultados	40
6	Discussão	58
7	Conclusões	69
8	Anexos	70
9	Referências	81

Siglário

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention (US)</i>
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices (US)</i>
ATB	Antimicrobiano
BRM	<i>Biologic Response Modifiers</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (BR)
CVC	<i>Cateter Venoso Central</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
DLC	Divisão do Laboratório Central
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
DPI	Doença Pneumocócica Invasiva
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EORTC	<i>European Organization on the Research and Treatment of Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration (US)</i>
GMT	<i>Geometric Mean Titers</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAL	Instituto Adolfo Lutz
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America (US)</i>

IH	Infecção Hospitalar
IPPM	Infecção de Pele e Partes Moles
IRAS	Infecção Relacionada a Assistência à Saúde
ISC	Infecção de Sítio Cirúrgico
ITRI	Infecção do Trato Respiratório Inferior
LH	Linfoma Hodgkin
LLC	Leucemia Linfóide Crônica
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
mAbs	<i>Monoclonal antibodies</i>
MIC	<i>Minimum Inibitory Concentration</i>
MM	Mieloma Múltiplo
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information (US)</i>
NCCLS	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standards (US)</i>
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network (US)</i>
OPA	Ensaio Opsonofagocítico
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
RR	Risco Relativo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
STNV	Sorotipos Não Vacinais
STV	Sorotipos Vacinais
SUS	Sistema Único de Saúde (BR)
SVD	Sonda Vesical de Demora
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Lista de Figuras

Figura 1 - Sorotipos identificados em 124 cepas de 161 episódios de bacteremias por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	44
--	----

Lista de Quadros

Quadro 1 - Doenças causadas por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
Quadro 2 - Grupos de risco para doenças invasivas causadas por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	3

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características dos Estudos sobre Bacteremias Pneumocócicas em Pacientes com Câncer	17
Tabela 2 - Descrição das características demográficas avaliadas em 161 pacientes	41
Tabela 3 - Descrição das características avaliadas dos 161 episódios de bacteremia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	42
Tabela 4 - Distribuição dos Sorotipos em 124 cepas identificadas em 161 episódios por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	45
Tabela 5 - Fatores potencialmente associados a mortalidade em 48 horas segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados, em 161 episódios de bacteremia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	46
Tabela 6 - Resultado do modelo múltiplo para explicar a mortalidade em 48h, em 161 episódios de bacteremia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	49
Tabela 7 - Fatores potencialmente associados a mortalidade em 10 dias segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados, em 161 episódios de bacteremia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	50
Tabela 8 - Resultado do modelo múltiplo para explicar a mortalidade até 10 dias em 161 episódios de bacteremia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	53
Tabela 9 - Estimativa de sobrevida dos pacientes segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados em 161 episódios de bacteremia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	54
Tabela 10 - Resultado do modelo múltiplo para explicar a sobrevida dos pacientes segundo as características avaliadas, em 161 episódios de bacteremia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	57

Resumo

Fontana NS. *Fatores prognósticos em bacteremias por Streptococcus pneumoniae em pacientes com câncer* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

A doença pneumocócica invasiva é um grande desafio global. Bacteremia está fortemente relacionada às condições clínicas de imunodepressão. Pacientes com câncer raramente são alvo de estudos clínicos. Neste estudo, nosso objetivo primário foi avaliar os fatores prognósticos em pacientes com câncer com bacteremia pneumocócica. Os objetivos secundários foram descrever os episódios de bacteremia e as características fenotípicas das cepas isoladas. O desenho foi uma coorte retrospectiva, que incluiu pacientes com câncer com mais de 18 anos de idade que tiveram bacteremia pneumocócica, de janeiro de 2009 a junho de 2015, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Os critérios de infecção foram aqueles delineados pelo NHSN/CDC. Os desfechos avaliados foram mortalidade em 48h e em 10 dias, e sobrevida dos pacientes. As variáveis independentes analisadas foram: idade, sexo, etnia, ECOG, Karnofsky score, SOFA, diagnóstico do câncer, presença de metástases, quimioterapia, radioterapia, neutropenia, uso prévio de antibióticos, internação hospitalar prévia, internação prévia em UTI, comorbidades (DPOC sistêmica, Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus e Insuficiência Cardíaca), tabagismo, vacinação antipneumocócica prévia, sítio de infecção, infecção polimicrobiana, suscetibilidade antimicrobiana, sorotipo e tratamento. A associação das características com os desfechos foi verificada por meio dos testes qui-quadrado, teste de razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher. A análise multivariada foi realizada por regressão logística *stepwise*, incluindo todas as variáveis com $P < 0,10$. A sobrevida foi estimada de acordo com cada característica avaliada pela função de Kaplan-Meier, seguida de testes log-rank para comparar a sobrevida entre as categorias das variáveis qualitativas. As Razões de Risco (HR) foram calculadas com os respectivos intervalos de confiança de 95% usando regressão de Cox bivariada. Todas as variáveis que apresentaram nível de significância de 0,10 ($p < 0,1$) foram testadas no modelo múltiplo, e as variáveis do modelo final foram selecionadas pelo método *stepwise* com critério de seleção Backward com entrada e saída de 5%. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Foram detectadas 165 bacteremias pneumocócicas no período do estudo em 161 pacientes oncológicos; destas, 4 episódios foram excluídos por se tratarem de recidivas. Assim, 161 episódios foram incluídos para análise descritiva e estatística. A casuística foi composta em sua maioria por homens (62,7%), com uma média de idade de 61,3 anos. A maioria da casuística foi composta por indivíduos com tumores sólidos (121/75,2%). Entre os tumores sólidos, os mais prevalentes foram os do trato gastrointestinal, seguido dos tumores de cabeça e pescoço e trato respiratório. Entre as neoplasias hematológicas (40/24,8%), as mais prevalentes foram mieloma múltiplo (20/50,0%), seguidos de linfomas não Hodgkin (14/35,0%). A mortalidade em 48h e em 10 dias foi, respectivamente, de 20,5% e 33,5%. Entre 120 cepas testadas, 61 (50,8%) corresponderam aos encontrados na vacina VCV13 e 89 (74,2%) na VPV23. As variáveis associadas a mortalidade em 48h, na análise multivariada, foram: SOFA (OR 1,37, $p < 0,001$)

e bacteremia polimicrobiana (OR 3,78, p0,018). Na análise multivariada para mortalidade em 10 dias, os fatores associados foram: febre 48h antes da bacteremia (OR 0,35, p0,026), neutropenia vigente (OR 4,01, p0,011), ECOG $\frac{3}{4}$ (OR 5,83, p0,001), SOFA (OR 1,41, P<0,001 - um aumento unitário do SOFA resultou em um aumento de 59% na chance de mortalidade) e uso de quinolonas (OR 0,08, p0,023). Na sobrevida global, as variáveis relacionadas detectadas foram: presença de metástases (HR 1,97, p<0,001), KARNOFSKY <90 (HR 1,56, p0,021), SOFA (HR 1,27, p<0,001), uso de anticorpos no último mês (HR 3,25, p0,026) e bacteremia polimicrobiana (HR 1,69, p0,046). Em conclusão, a bacteremia pneumocócica apresentou alta mortalidade em pacientes oncológicos, com prognóstico relacionado a fatores intrínsecos do hospedeiro e aos episódios de infecção, como o SOFA presente como preditor de mortalidade em 48h, 10 dias e piora da sobrevida global. A presença de bacteremia polimicrobiana associou-se a mortalidade em 48h e piorou a sobrevida. Presença de febre e uso de quinolonas foram fatores de proteção para a mortalidade em 10 dias; a presença de febre provavelmente encurtou o tempo entre o início da sepse e a demanda por serviços de saúde, com antibioticoterapia mais precoce. Não foi possível estimar o efeito protetor da vacinação antipneumocócica devido ao pequeno número de pacientes vacinados.

Descritores: Bacteremia; Neoplasias; Infecção; Streptococcus pneumoniae; Prognóstico; Pneumonia pneumocócica; Sepse; Mortalidade.

Summary

Fontana NS. *Prognostic factors of Streptococcus pneumoniae bacteremia in cancer patients* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Invasive pneumococcal disease is a major global challenge. Bacteremia is strongly related to the clinical conditions of immunodepression. Patients with cancer are rarely the target of clinical trials. In this study, our primary objective was to evaluate the prognostic factors in patients with pneumococcal bacteremia. The secondary objectives were to describe the episodes of bacteremia and the phenotypic characteristics of the isolated strains. The design was a retrospective cohort that included cancer patients over 18 years of age who had pneumococcal bacteremia from January 2009 to June 2015 at the “Instituto do Câncer do Estado de São Paulo”. The criteria for infection were those outlined by the NHSN / CDC. The outcomes evaluated were mortality in 48h and 10 days and overall survival. The independent variables analyzed were: age, sex, ethnicity, ECOG, Karnofsky score, SOFA, diagnosis of cancer, presence of metastasis, chemotherapy, radiotherapy, neutropenia, previous use of antibiotics, previous hospital admission, previous ICU admission, comorbidities (systemic COPD, Hypertension, Diabetes mellitus and Congestive Heart Failure), smoking, previous antipneumococcal vaccination, site of infection, polymicrobial infection, antimicrobial susceptibility, serotype and treatment. The association of the characteristics with the outcomes was verified using chi-square tests, likelihood ratio test or Fisher's exact test. Multivariate analysis was performed by stepwise logistic regression, including all variables with $P < 0.10$. Survival was estimated according to each characteristic assessed by the Kaplan-Meier function, followed by log-rank tests to compare survival between categories of qualitative variables. The Hazard Ratios (HR) were calculated with the respective 95% confidence intervals using bivariate Cox regression. All variables that presented a significance level of 0.10 ($p < 0.1$) were tested in the multiple model, and the variables of the final model were selected by stepwise method with Backward selection criterion with input and output of 5%. The tests were performed with a significance level of 5%. We detected 165 pneumococcal bacteremias during the study period in 161 cancer patients; of these, 4 episodes were excluded because they were recurrences. Thus, 161 episodes were included for descriptive and statistical analysis. Our study consisted mostly of men (62.7%), with a mean age of 61.3 years. The majority of cases were individuals with solid tumors (121 / 75.2%). Among the solid tumors, the most prevalent tumors were those of the gastrointestinal tract, followed by tumors of the head and neck and respiratory tract. Among the hematological malignancies (40/24.8%), the most prevalent were multiple myeloma (20 / 50.0%), followed by non-Hodgkin's lymphomas (14 / 35.0%). Mortality in 48h and 10 days was, respectively, 20.5% and 33.5%. Among 120 strains tested, 61 (50.8%) corresponded to those found in the VCV13 vaccine and 89 (74.2%) in the VPV23. The variables associated with 48-h mortality in the multivariate analysis were: SOFA (OR 1.37, $p < 0.001$) and polymicrobial bacteremia (OR 3.78, $p = 0.018$). In the multivariate analysis for 10-day mortality, the associated factors were: fever 48h before bacteremia (OR 0.35, $p = 0.026$),

current neutropenia (OR 4.01, p 0.011), ECOG ≥ 3 (OR 5.83, p 0.001), SOFA (OR 1.41, P <0.001 - a unit increase of SOFA resulted in a 59% increase in chance of mortality) and use of quinolones (OR 0.08, p0.023). In the overall survival, the related variables detected were: presence of metastases (HR 1.97, p <0.001), KARNOFSKY <90 (HR 1.56, p0.021), SOFA (HR 1.27, p <0.001), use of antibodies in the last month (HR 3.25, p0.026) and polymicrobial bacteremia (HR 1.69, p0.046). In conclusion, pneumococcal bacteremia presented high mortality in cancer patients, with a prognosis related to intrinsic host factors and infection episodes, such as SOFA present as a predictor of mortality in 48h, 10 days and worsening of overall survival. The presence of polymicrobial bacteremia was associated with 48-h mortality and worsened survival. Presence of fever and use of quinolones were protective factors for mortality in 10 days; the presence of fever probably shortened the time between the onset of sepsis and the demand for health services, with earlier antibiotic therapy. It was not possible to estimate the protective effect of anti-pneumococcal vaccination due to the small number of patients vaccinated.

Descriptors: Bacteremia; Neoplasms; Infection; Streptococcus pneumoniae; Prognosis; Pneumonia, pneumococcal; Sepsis; Mortality.

1 Introdução

1.1 Infecções por *Streptococcus pneumoniae*

O *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumococo, é um importante agente causador de doenças ao redor do mundo, especialmente nas infecções respiratórias do trato superior e inferior (1).

Pneumococos são bactérias Gram-positivas pertencentes ao grupo *Streptococci*. São diplococos alfa-hemolíticos, em forma de lanceta, catalase-negativos. São fastidiosos, com crescimento otimizado em dióxido de carbono a 5% e requerem um tipo de catalase, como o sangue, para crescimento em placas de ágar. Pneumococos produzem pneumolisina, que lisa a hemoglobina em um pigmento esverdeado que forma um halo nas colônias de ágar (2).

As cápsulas polissacarídeas, intrínsecas a este microrganismo, conferem um aspecto mucóide às colônias, e são a base primária de sua patogenicidade, da proteção do pneumococo contra os fagócitos do hospedeiro e responsáveis pela sua alta virulência (3).

A ativação do sistema complemento do hospedeiro pelo pneumococo é o principal mecanismo da sua eliminação do organismo durante a infecção. A via clássica é responsável por iniciar a deposição do complemento e, em última instância, levar à depuração por opsonofagocitose. A presença da cápsula impede o reconhecimento de sítios antigênicos pneumocócicos comuns na superfície bacteriana (4).

A cápsula também define a classificação por sorotipos, que têm importância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas e na definição da composição das vacinas. Existem mais de 90 sorotipos identificados com base nas cápsulas polissacarídeas, e alguns são mais relacionados a doenças pneumocócicas invasivas (DPIs) do que outros (2, 5).

As manifestações clínicas (Quadro 1) (6) variam em um amplo espectro, que se estende desde apresentações brandas e leves como otites médias, sinusites e amigdalites, até as DPLs, que se constituem nas pneumonias bacterêmicas, meningites, bacteremias, infecções ósseas, articulares e de tecidos moles. A maioria das bacteremias pneumocócicas é devida a um foco primário pulmonar (7-10).

Quadro 1 - Doenças causadas por *Streptococcus pneumoniae*

Doenças não-invasivas	Doenças invasivas*
Otite média aguda	Bacteremia
Sinusite	Artrite / Osteomielite
Conjuntivite	Pneumonia bacterêmica / empiema
Bronquite	Meningite
Pneumonia	Sepse
	Peritonite

*Doença invasiva: isolamento do pneumococo de locais habitualmente estéreis (sangue, líquido cefalorraquidiano, pleural ou sinovial)

Bricks L.F. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. J Pediatr 2006(6)

Estudos na era pré-antibiótico identificaram uma colonização estreptocócica em nasofaringe próxima a 40% em adultos saudáveis, sendo que crianças até 2 anos apresentam pelo menos um episódio de colonização. A duração da colonização tem uma média de aproximadamente 6 semanas, sendo que alguns indivíduos podem carregar um sorotipo por até 1 ano em suas vias aéreas superiores. Na adultícia, o pneumococo é colonizante das vias aéreas superiores em aproximadamente 10% dos indivíduos. A maior parte das infecções ocorre na primeira semana do início da colonização, o que corresponde ao período de sensibilização e produção de IgG. Em situações de quebra de barreira imune sistêmica ou local, o pneumococo penetra as células epiteliais da mucosa das vias aéreas superiores, aumentando o risco de DPLs (11, 12).

De forma geral, as DPLs são mais prevalentes nos extremos de idade, como os lactentes, menores de 2 anos e maiores de 65 anos, além de

portadores de comorbidades pulmonares crônicas e em determinados grupos de indivíduos que apresentam condições associadas ao maior risco de doenças invasivas, como imunodepressão (Quadro 2) (6, 7, 13, 14).

Quadro 2 - Grupos de risco para doenças invasivas causadas por *Streptococcus pneumoniae*

- Crianças menores que 5 anos
- Idosos maiores que 65 anos
- Pessoas com imunodepressão congênita ou adquirida (incluindo portadores de HIV sintomáticos e assintomáticos, ou em uso de tratamentos imunossupressores)
- Portadores de asplenia anatômica ou funcional (inclui anemias hemolíticas, como anemia falciforme e esferocitose)
- Portadores de doenças crônicas (nefropatias, doenças cardiorrespiratórias, diabetes, alcoolismo, cirrose, asma, doenças de depósito e trissomias)
- Indivíduos com fratura de crânio, fístula líquórica e submetidos a cirurgia de crânio, incluindo colocação de implante coclear
- Índios Navajos, Apaches, nativos do Alasca e Austrália, raça negra e outros grupos étnicos
- Pessoas que vivem em ambientes aglomerados (creches, escolas) ou que têm contato com crianças
- Indivíduos expostos à fumaça de cigarro
- Após infecções virais, particularmente *pós-influenza* e infecção pelo vírus sincicial respiratório

Bricks L.F. et al.. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. J Pediatr 2006(6)

O *S. pneumoniae* é o agente bacteriano mais comum (54,2% dos casos) em infecções respiratórias em crianças de 3 a 59 meses, e entre as crianças de mais de 5 anos. Além disso, é o agente bacteriano com maior taxa de mortalidade, relacionada a DPLs, em crianças até 59 meses (8,4% de letalidade) (13).

Nos países em desenvolvimento, o pneumococo é responsável por mais de um milhão de óbitos por ano em crianças com menos de 5 anos, a maioria por pneumonia. De forma geral, em todas as faixas etárias, ele é responsável por 4-5 milhões de mortes anuais associadas a doença respiratória, sendo as DPLs responsáveis por 2 milhões de mortes por ano, com taxa de letalidade de até 30% em todo o mundo (15, 16).

Estima-se que 16.980 das mortes anuais em crianças com idade menor que 5 anos ocorrem por pneumonia causada por *S. pneumoniae* na América Latina, segundo dados da “Pan American Health Organization” (PAHO) (17). Em um estudo realizado no Chile em hospitais e ambulatorios, a incidência

global de DPLs, como as bacteremias, foi estimada em 33,9 (hospitais) e 27 (ambulatórios) casos por 100.000 crianças menores que 36 meses (18).

No Brasil, em um estudo realizado entre 1991 e 1994 em São Paulo, que incluiu crianças e adultos, a mortalidade global por doença pneumocócica foi de 25%, sendo 33% em adultos e 14% em crianças (19).

A incidência de DPLs, em especial as meningites, é mais alta em menores de 5 anos, alcançando números tão elevados quanto 17 por 100.000 em menores de 2 anos (20). Em relação às meningites pneumocócicas, a incidência na população brasileira varia em torno de 1 a 1,5 por 100.000 habitantes. Em crianças menores de 5 anos, a meningite por *S. pneumoniae* tem letalidade superior a 30%. No estado de São Paulo, são registrados mais de 500 casos de meningite por ano (21). Em um estudo realizado com crianças em um hospital terciário de São Paulo, a taxa de letalidade das meningites pneumocócicas encontrada foi de 20%; entre os sobreviventes, 40% tiveram sequelas neurológicas e 60% perdas auditivas, comprovando sua elevada morbidade e mortalidade (22).

Em relação às infecções do trato respiratório inferior (ITRI), um estudo realizado de 1990 a 2016 em 195 países ao redor do mundo (23) detectou mortalidade global em todas as idades, em 100.000 indivíduos, de 32,2, sendo de 267/100.000 em indivíduos maiores de 70 anos. Na América do Sul, a mortalidade relacionada às ITRIs chega a 52,1/100000. A pneumonia pneumocócica é a causa etiológica líder das ITRIs, correspondendo a 86% das mortes atribuídas em todas as idades, e 91% dentre os idosos. Isoladamente, o *S. pneumoniae* é responsável por uma incidência de ITRIs por 1000 indivíduos de 26,7 episódios globalmente, e de 72,6 em pessoas acima de 70 anos. Estima-se que, em qualquer idade, 1/3 das pneumonias comunitárias sejam causadas por *S. pneumoniae*.

Câncer representa importante fator de risco para DPI. Em portadores de câncer de pulmão, o risco é de 13,41 vezes em comparação à população geral ($p < 0,001$), sendo particularmente elevada em portadores de doenças onco-hematológicas (OR 13,64, $p < 0,001$), como linfomas (OR 7,48, $p < 0,001$) e leucemias (OR 14,76, $p < 0,001$)(9) .

1.2 Infecções em indivíduos com câncer

Pacientes com câncer são mais propensos a infecções, as quais determinam alta morbidade e mortalidade. Este aspecto é especialmente relevante naqueles portadores de malignidades hematológicas, nos quais estudos revelam que aproximadamente 60% das mortes são relacionadas a infecções (24-30). Apesar de existirem poucos dados sobre mortalidade em pacientes portadores de tumores sólidos, estima-se que 50% destes têm infecção como principal causa ou associada ao óbito (29, 31, 32).

As complicações infecciosas têm sua frequência consideravelmente elevada na população com câncer devido a alterações na funcionalidade do sistema imune secundária a sua doença de base e ao tratamento instituído. A histopatologia neoplásica por si só é uma importante determinante da magnitude das alterações da função imune. Essas alterações resultam em um aumento do número, gravidade e duração das infecções, além de predispor à instalação de infecções por microorganismos específicos de acordo com o sítio do tumor primário (33).

Os fatores de risco para infecções em pacientes com câncer podem ser divididos em relacionados ao hospedeiro e ao tratamento. Os primeiros consistem nas imunodeficiências intrínsecas, hábitos e vícios como tabagismo, doenças crônicas, comorbidades, infecções crônicas subjacentes ou prévias, estado nutricional atual e transtornos mentais recorrentes ou episódicos. Fatores relacionados ao tratamento consistem em cirurgias, radiação, quimioterapia, terapias imunossupressoras, uso de antimicrobianos e procedimentos invasivos. Os mecanismos de defesa são mediados pelo sistema inato (inespecífico) e pelo sistema adaptativo (ou específico). (34).

1.2.1 Deficiências no Sistema Inato

O sistema inato é presente constitutivamente, e capaz de rápida mobilização, porém não é antígeno-específico. Desta forma, ele proporciona a primeira linha de defesa contra microrganismos invasores, e é compreendido por mecanismos de barreira, fatores humorais que auxiliam a resposta

inflamatória, além de componentes celulares que facilitam a fagocitose. Barreiras anatômicas da pele e membranas mucosas formam camadas protetoras que, quando íntegras, mostram-se impermeáveis à maioria dos agentes infecciosos. Descamação epitelial, movimentos ciliares, peristalse, produção de lágrimas, saliva e mucosa respiratória e gastrointestinal orquestram conjuntamente as barreiras mecânicas que impedem e removem os microrganismos prejudiciais ao organismo. Os ácidos graxos no suor, lisozimas e fosfolipase nas lágrimas, saliva e secreções nasais, defensinas e surfactante no trato pulmonar e defensinas no trato gastrointestinal inibem o crescimento de microrganismos, principalmente bactérias. A natureza ácida do suor e secreções gastrointestinais também auxilia na prevenção do crescimento bacteriano, em adição à produção de substâncias tóxicas pelos microrganismos comensais, prevenindo a colonização de patógenos e competindo por sítios de adesão celular e por nutrientes (34).

Em pacientes portadores de câncer, tais barreiras podem estar comprometidas devido a invasão maligna, obstrução mecânica ou destruição celular por radiação e quimioterapia citotóxica (32, 34-36).

Tumores de pele primários ou metastáticos aumentam o risco de infecções de pele e partes moles e de bacteremias por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Streptococcus pyogenes* e *Corynebacterium* spp. Tumores da cavidade oral e nasofaringe danificam a mucosa, resultando em infecções localizadas na boca, nariz, garganta e seios da face, que predispõem a infecções por *Streptococci*, *Haemophilus influenza*, e por agentes anaeróbios, que resultam nas infecções necrotizantes. Estas infecções podem se disseminar para o sistema nervoso central, resultando em meningites ou abscessos cerebrais, ou para os seios da face, onde podem promover sinusites com evolução até para osteomielites. Tumores gastrointestinais podem invadir a mucosa, causando abscessos, perfuração e peritonite, com possível evolução para sepse e bacteremia. Nestas infecções, os agentes Gram-negativos predominam, porém infecções fúngicas também são encontradas, primariamente em pacientes que receberam antibioticoterapia de amplo espectro. Malignidades ginecológicas corrompem barreiras no trato geniturinário, predispondo a infecções por *Enterococcus* spp, agentes entéricos

aeróbios e anaeróbios, e *Clostridium* spp. Além do rompimento de barreira mucocutânea intrínseca à invasão da neoplasia, há o comprometimento por agentes quimioterápicos citotóxicos, como antraciclinas, bleomicina, citosina arabinosídeo, metotrexato, 6- mercaptopurina e 5-fluorouracil (5-FU), que são mais propensos a provocar ruptura cutânea, estomatites e mucosite gastrointestinal (32, 34-36).

O uso de talidomida também possui múltiplos efeitos adversos dermatológicos (37). Radiação combinada com quimioterapia também aumenta o risco de toxicidade mucosa. Disfunções nos componentes do sistema imune humoral inato também predispõem a infecções (38, 39). Os componentes mais importantes incluem o sistema de coagulação e substâncias como lactoferrina, transferrina, lisozima, interleucina-1 e interferons. Deficiências do complemento predispõem a infecções através da disfunção da opsonização e devido a atividade lítica ineficaz, resultando em organização alterada do complexo de ataque à membrana (MAC – componentes C5b até C9) (40, 41). Estas deficiências predispõem a infecções por bactérias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, *H. influenza* e *Neisseria meningitidis*; micobactérias, fungos (*Saccharomyces cerevisiae*) e vírus. Além disso, alterações na coagulação podem comprometer a permeabilidade vascular, reduzindo o quimiotaxismo das células fagocíticas e promover deficiências na produção de beta-lisina, uma proteína derivada de plaquetas que atua como detergente catiônico, podem reduzir a resposta a bactérias Gram-positivas (40-42).

Desta forma, quando as defesas anatômicas e humorais são rompidas, as defesas do sistema imune inato como macrófagos derivados monócitos, células dendríticas, mastócitos, células NK e granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) respondem rapidamente aos desafios impostos pelos microrganismos, além de iniciar e modular a resposta de linfócitos T e B, ligando o sistema imune inato e adaptativo (34, 42). Pacientes portadores de câncer que recebem corticosteroides e outros agentes imunossupressores têm a atividade mastocitária reduzida, o que compromete a habilidade de resposta em tempo hábil a infecções bacterianas e parasitárias.

Os neutrófilos são as células mais importantes na resposta a infecções bacterianas em pacientes com câncer. Eles são recrutados para o sítio

intracelular, onde participam ativamente da fagocitose e destruição bacteriana. A neutropenia, comumente definida como contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 células por mm^3 , é a disfunção imunológica mais comum em todos os pacientes portadores de câncer, e é a primeira manifestação de imunodepressão das leucemias agudas; além destas, a neutropenia é comum, também, nos linfomas não-Hodgkin, linfomas sob regimes imunossupressores intensos ou em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Em geral, nos pacientes com tumores sólidos a neutropenia é menos intensa e menos prolongada, embora pacientes com câncer de mama metastático, tumor de próstata, pulmões, adrenais, tireóide e rins podem apresentar infiltração neoplásica da medula óssea, resultando em neutropenia mais significativa (33, 43-46).

A neutropenia febril é uma das principais síndromes infecciosas nos pacientes oncológicos. A contagem absoluta dos neutrófilos, a intensidade da neutropenia (contagens menores do que 100 cels/ mm^3), a rapidez do declínio neutrofílico, a duração da neutropenia, a tendência evolutiva (queda ou ascensão) e as condições das barreiras naturais (mucosa oral, pele, etc) são fatores que interferem no risco para infecção (33).

Um amplo estudo multicêntrico europeu realizado em pacientes com câncer durante neutropenia febril (47) demonstrou que o fator mais importante na determinação do sucesso ou falência da terapia antimicrobiana na bacteremia por Gram-negativos foi a contagem granulocítica. Houve somente 22% de cura entre os pacientes cuja contagem granulocítica não elevou-se a um mínimo de 100 células/ mm^3 , contra 88% entre aqueles que apresentaram a contagem granulocítica mínima de 100 células/ mm^3 (47).

Tumbarello et al.(48) demonstraram que a neutropenia prolongada por mais de 10 dias foi fator de risco estatisticamente significativo para mortalidade em 30 dias em pacientes com malignidades hematológicas em vigência de bacteremia ($p < 0.001$; OR 6.07; CI(2.66–13.82)).

Assim, seja devido à invasão e progressão da neoplasia em si, seja devido aos tratamentos instituídos contra ela, a destruição das barreiras anatômicas e a disfunção dos sistemas imunes inato e humoral diminuem significativamente a primeira linha de defesa do organismo contra infecções.

1.2.2 Deficiências no Sistema Adaptativo

O sistema imune adaptativo compreende os componentes humoral e celular, é antígeno-específico e apresenta memória imunológica em repetidas exposições ao mesmo organismo (49). A imunidade humoral é mediada principalmente por linfócitos B, oriundos de células precursoras na medula óssea que, após maturação, disseminam-se para o baço e linfonodos. Após estimulação específica, elas se diferenciam em imunoglobulinas produtoras de anticorpos, que possuem a capacidade de opsonização. Bactérias opsonizadas, em especial as encapsuladas, são facilmente induzíveis à fagocitose. Pacientes com deficiência na imunidade humoral carecem de anticorpos opsonizantes, e são especialmente suscetíveis a infecções bacterianas piogênicas por microrganismos como *S. pneumoniae*, *H. influenza* e *N. meningitidis* (50, 51).

Função reduzida dos linfócitos T e de fagócitos mononucleares é comum nos pacientes portadores de Linfoma não-Hodgkin e naqueles em uso de corticosteroides ou quimioterapia. Alterações primárias na função de linfócitos B e declínio na capacidade de opsonização, associados ou não a esplenectomia, são vistas no mieloma múltiplo (MM), leucemia linfocítica crônica (LLC) e secundariamente à quimioterapia. A deficiência da imunidade celular pode ocorrer na maioria dos cânceres, incluindo leucemias agudas e crônicas, tumores de órgãos sólidos como mama, pulmão, cérebro, trato gastrointestinal e genitourinário, e em indivíduos submetidos a TCTH (33, 50, 52-56).

Diversos patógenos intracelulares são associados a deficiências da imunidade celular: *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Nocardia asteroides* e *Legionella*; micobactérias incluindo tanto *Mycobacterium tuberculosis* quanto micobactérias não tuberculosas; fungos como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e *Pneumocystis jirovecii*; vírus como *varicella zoster virus* (VZV), citomegalovírus (CMV), *Epstein-Barr virus* (EBV), *herpes simplex virus* (HSV) e adenovírus; além dos protozoários *Toxoplasma gondii* e *Cryptosporidium*, e o helminto *Strongyloides stercoralis* (57-62).

A asplenia é um importante fator de risco para infecções em pacientes com câncer. O baço possui a importante função de reconhecimento de antígenos, eliminação de partículas opsonizadas e não opsonizadas da corrente

sanguínea, produção de anticorpos, especialmente da classe IgM, além de properdina (componente da via alternativa do complemento) e tuftsin (peptídeo potencializador da motilidade, quimiotaxismo e fagocitose de granulócitos e macrófagos) (63, 64). Em pacientes esplenectomizados, ou com alteração funcional, como em receptores de medula óssea, o risco de aquisição de doenças invasivas por bactérias encapsuladas como *Escherichia coli*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis* é elevado. Anticorpos desempenham um papel importante na eliminação desses patógenos, e a perda da função esplênica explicaria a predisposição para essas infecções (65-67).

O *S. pneumoniae* é o principal agente de sepse em pacientes esplenectomizados, sendo responsável por 80 a 90% dos casos. Por ser bactéria Gram-positiva, portadora de parede celular, o pneumococo é resistente à lise por complexo de ataque à membrana (MAC). Assim, o principal mecanismo de eliminação deste patógeno é a fagocitose mediada por complemento e receptores Fc. Em pessoas portadoras de desordens que resultam em imunoglobulinas disfuncionais ou em número reduzido, o risco de DPI é elevado, o que mostra a importância da via clássica do complemento anticorpo-dependente. O baço é um local importante para filtrar bactérias revestidas de complemento e anticorpos da corrente sanguínea (68, 69).

1.2.3 Quimioterapia

Os agentes quimioterápicos predispõem a infecção de várias maneiras (32). Muitos desses agentes danificam as barreiras anatômicas do corpo, com especial atenção a ulceração do trato gastrointestinal, permitindo erosão e invasão por microrganismos endógenos. Outros agentes, como bleomicina e metotrexato, estão associados a lesões na pele que podem predispor a bacteremia por estafilococos e outros colonizantes da pele. Agentes quimioterápicos como Carmustina, Ara-C e Daunorrubicina irritam as veias durante a infusão, aumentando o risco de flebite e subsequente bacteremia. Muitos quimioterápicos causam supressão da medula óssea e neutropenia. Alguns desses medicamentos também podem inibir a migração neutrofílica e a quimiotaxia. Regimes que incluem corticosteroides inibem a atividade

bactericida de neutrófilos. A imunidade humoral é alterada por agentes como o metotrexato, ciclofosfamida e 6-mercaptopurina. Deferoxamina, um agente quelante de ferro, está associada ao aumento de infecções bacterianas e mucormicose, provavelmente devido ao aumento da disponibilidade de ferro livre necessário para o crescimento de fungos (70, 71).

1.2.4 Modificadores de Resposta Biológica

Modificadores de resposta biológica (BRMs) são substâncias que são utilizadas em conjunto com agentes quimioterápicos que ajudam a impulsionar, dirigir ou restaurar a resposta imune do corpo às células cancerígenas. Eles incluem interferons, interleucinas, fatores de crescimento hematopoiéticos, anticorpos monoclonais (mAbs) como rituximab, trastuzumab, gemtuzumab, ozogamicin, alemtuzumab, e ibritumomab tiuxetan, componentes de vacinas e terapia gênica e agentes imunomoduladores inespecíficos, como o bacilo *Calmette–Guerin*, usado no tratamento do câncer de bexiga e do levamisol, às vezes usado em combinação para tratar o câncer de cólon. Os BRMs podem ser passivos ou ativos. Os efeitos dos mAbs são passivos, em que eles são direcionados para antígenos ou locais receptores em superfícies de células de câncer. Quando o anticorpo se liga ao alvo, uma cascata de eventos leva à morte de células tumorais, geralmente sem invocar uma resposta imune. Por outro lado, outros BRMs funcionam ativamente, evocando uma resposta imune não específica às células cancerígenas (interferons e interleucinas) ou uma resposta imune específica (vacinas contra o câncer) (72-75).

Os mAbs como alemtuzumab, rituximab e trastuzumab, podem causar mielossupressão e, no caso do alemtuzumab, linfopenia profunda e persistente, predispondo a infecções virais e fúngicas. Rituximab induz a altas taxas de infecção em pacientes com linfoma em terapia de manutenção (76); interleucina-2 induz um defeito profundo e reversível na quimiotaxia neutrofílica e altas doses utilizadas no tratamento de carcinoma de células renais e melanoma têm sido associadas a taxas de infecção entre 13 e 38% (77).

1.2.5 Microrganismos implicados nas infecções oncológicas

O espectro de microrganismos isolados de hemoculturas de pacientes com neutropenia febril tem se modificado ao longo das décadas (8, 78). Desde 1990, observou-se uma predominância progressiva de agentes Gram-positivos em portadores de tumores sólidos, posteriormente invertendo para agentes Gram-negativos (79), sendo que a partir do final dos anos 1990 e início dos anos 2000 passou-se a um equilíbrio entre ambos.

Em contrapartida, ensaios clínicos conduzidos pela EORTC (80) (*European Organization on the Research and Treatment of Cancer*) entre 1973 e 2000, incluindo também pacientes onco-hematológicos, demonstram predominância de Gram-positivos, sendo que ao longo do estudo Cocos Gram-positivos aumentaram progressivamente sua incidência de 62% para 76% dos isolados, Gram-negativos reduziram de 21,5% para 14% e fungos declinaram de 15% para 8%.

Bactérias Gram-positivas são responsáveis por aproximadamente 60 a 70% de todas as infecções microbiologicamente documentadas em pacientes portadores de câncer (81). Imunodepressão induzida pela neoplasia de base ou pela terapia a ela relacionada, como a neutropenia, e a quebra de barreiras mucosas como ocorre após introdução de cateteres venosos de longa permanência ou durante a doença do enxerto *versus* hospedeiro, são fatores sinérgicos que aumentam a suscetibilidade às infecções por agentes Gram-positivos (82, 83).

No entanto, a taxa de infecções por Gram-negativos é considerável em alguns centros (29, 84-86). Bacteremias por Gram-negativos usualmente são associadas a taxas de letalidade maiores do que aquelas causadas por Gram-positivos, e o risco aumenta consideravelmente à medida que o tratamento eficaz é postergado devido à resistência antimicrobiana (82, 87-89).

De acordo com diversos estudos publicados (1, 90-94), bactérias Gram-negativas são mais comumente isoladas entre pacientes com câncer, inclusive os neutropênicos, que não recebem antibioticoprofilaxia (92, 95). Por outro lado, bactérias Gram-positivas são mais comumente isoladas em pacientes com neutropenia recebendo profilaxia antimicrobiana (93, 94).

Fatores de risco identificáveis para desenvolvimento de infecções de corrente sanguínea ou bacteremias em pacientes oncológicos com neutropenia febril são: presença de cateteres venosos centrais, presença de sondas vesicais urinárias, diálise, necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva e suporte ventilatório invasivo (78).

Por outro lado, fatores de risco específicos para bacteremias por Gram-positivos são uso de inibidores de bomba de prótons e uso de bloqueadores dos receptores H2 da histamina (profilaxia de hemorragia digestiva alta intra-hospitalar), quimioterapia prévia com altas doses de citarabina, diarreia, administração de antibióticos orais para profilaxia como sulfametoxazol-trimetoprim e fluoroquinolonas, além de mucosite e neutropenia prolongada e profunda (96, 97).

Particularmente, para estafilococccias, fatores importantes incluem mucosite orofaríngea e gastrointestinal grave, bem como inflamação no local de inserção do cateter venoso (97); nas estreptococccias, além destes, hospitalização recente por mais de 48h, presença de prótese biliar, corticoterapia e uso prévio de antibióticos são fatores comuns à maior parte dos pacientes (29).

O dano grave da mucosa do trato gastrintestinal, no entanto, não apenas coloca o paciente em risco de bacteremia por Gram-positivos, mas também está associado a infecções por bacilos Gram-negativos, por anaeróbios e com enterocolite neutropênica, além de candidemias (98). As taxas de mortalidade global relatadas para pacientes com câncer com infecção da corrente sanguínea são de cerca de 13% em pacientes com *S. aureus* ou bacteremia por *S. viridans*, e até 48% em pacientes com bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* ou espécies de *Candida* (78). No entanto, é difícil o estabelecimento de relação causal entre infecção da corrente sanguínea e mortalidade.

Em um estudo longo realizado de 2000 a 2011 (100), que analisou somente bacteremias por *Streptococcus* spp em pacientes oncológicos, entre os 1101 isolados, 55% das bacteremias foram por *Streptococcus* do grupo viridans. Entre os *Streptococcus* não-viridans, a maior parte dos casos foi causada por *S. pneumoniae* (45.6%) e *Streptococcus* do grupo B (26.7%). As fontes principais de infecção foram o trato respiratório (43%), infecção da corrente sanguínea primária (ICS) (27%) e infecções de ossos e partes moles (22%).

Garcia-Vital C. et al.. (99) avaliaram pacientes oncológicos, onco-hematológicos e receptores de medula óssea com pelo menos um episódio de bacteremia, de 2006 a 2011, em um Centro de Câncer em Barcelona. Entre 971 episódios em pacientes que não receberam antibioticoprofilaxia nas neutropenias, 6,5% foram causadas por *S. pneumoniae*, que foi o segundo agente entre os Gram-positivos e o quinto no geral, após *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella* spp. (99).

Em 2014, um estudo observacional realizado na Espanha (79) evidenciou uma predominância do *S. pneumoniae* entre os agentes Gram-positivos (12% a 15%). Em indivíduos com tumores sólidos, apenas 15% dos episódios de bacteremia ocorreram em períodos de neutropenia, enquanto em pacientes com malignidades hematológicas a maioria das bacteremias foi verificada justamente nesses períodos (79, 100).

1.3 Infecções por *Streptococcus pneumoniae* em indivíduos com câncer

Conforme já mencionado, as defesas do hospedeiro contra o *S. pneumoniae* são primariamente mediadas pela via humoral, como formação de anticorpos, sistema complemento e fagocitose. Defeitos na formação de anticorpos de etiologia congênita ou secundária (MM, linfomas, infecção pelo HIV, leucemia linfóide crônica) são relacionadas a uma maior suscetibilidade a DPLs (101).

As DPLs, especialmente as bacteremias, são complicações comuns em indivíduos com câncer, e podem retardar o tratamento da doença de base, com redução na dosagem dos quimioterápicos, acarretando prolongamento do tempo de permanência hospitalar e aumento da morbimortalidade (79).

A presença de malignidade e imunossupressão, principalmente a presença de quimioterapia no mês anterior ou vigente, determinam altas taxas de mortalidade relacionada a DPLs. A presença de câncer, como tumores sólidos e onco-hematológicos, aumenta o risco de aquisição de DPLs em até 60 vezes em relação a adultos saudáveis (OR 13,4 em portadores de câncer de

pulmão, OR 62,8 em portadores de MM) (9). Apesar desta forte relação entre câncer e DPLs, com morbidade e mortalidade amplamente documentada, há ainda insuficientes estudos clínicos que avaliam fatores prognósticos em bacteremia pneumocócica no paciente oncológico (1, 9, 79, 99, 100, 102-118).

Estima-se que, em indivíduos com câncer, os fatores de risco como idade superior a 60 anos, presença de neutropenia febril e uma fonte endógena de infecção no trato respiratório estejam presentes em 84,1% dos pacientes com diagnóstico de DPLs, determinando uma suscetibilidade de 7,9 vezes ($p < 0,01$) quando comparados a pacientes oncológicos sem quaisquer destes fatores; na presença de somente 2 destes fatores, o risco de infecção grave é de 3.6 vezes. O *S. pneumoniae* predomina em pacientes com bacteremia secundária a infecção respiratória, naqueles com diagnóstico de linfoma ou mieloma (60%) e nos transplantes alogênicos de células tronco-hematopoiéticas (96% dos casos) (102).

A mortalidade relacionada às DPLs é maior em uma população imunodeprimida (24%) em comparação com a população em geral (9%)(118-120). Pallares et al. (108) detectaram mortalidade de 42% em imunodeprimidos e 28% em imunocompetentes.

Os principais fatores associados com mortalidade precoce descritos são neutropenia, radioterapia prévia, uso prévio de corticosteroides e choque na admissão (99, 100). Nos portadores de MM, o *S. pneumoniae* é o agente etiológico principal nas infecções, com destaque para as pneumonias (102). Em indivíduos com tumores sólidos, apenas 15% dos episódios de bacteremia pneumocócica ocorrem em períodos de neutropenia, enquanto em pacientes com malignidades hematológicas a maioria das bacteremias é verificada justamente nesses períodos (79, 100).

Estudos indicam que a pneumonia está associada a mais morbidade e mortalidade do que qualquer outra complicação infecciosa nos pacientes com câncer, com taxas de letalidade que variam de 25-90% (121). Por outro lado, as DPLs, em especial as bacteremias, apresentam mortalidade em 7 dias de 22 a 40%, e em 30 dias de até 55% (1, 9, 79, 99, 100, 102-118, 121-124)

Na tabela 1 encontra-se um resumo dos estudos sobre bacteremia pneumocócica em indivíduos com câncer. Os estudos foram selecionados com

base em busca na biblioteca nacional de Medicina dos EUA “*National Center for Biotechnology Information* (NCBI)” no banco de dados “*PubMed*” utilizando os termos “invasive pneumococcal disease” e “cancer” resultando em 56 artigos. Os critérios de inclusão do artigo foram bacteremias pneumocócicas em pacientes adultos com câncer e menção de mortalidade, fatalidade ou taxa de letalidade da população estudada nos resultados. Os critérios de exclusão foram: menção de fator de risco “imunossupressão”, “imunodepressão” ou “presença de malignidade” não especificando o número exato de pacientes com câncer na população, descrição de infecções pneumocócicas invasivas sem demonstração clara da quantidade de “bacteremias” ou “síndromes bacterêmicas” (como pneumonia bacterêmica, por exemplo) especificamente, menção do “*S. pneumoniae*” como agente das infecções estudadas sem especificação do percentual em relação ao todo ou seu número absoluto e inclusão de somente crianças na população estudada.

Além dos artigos encontrados através da busca eletrônica no banco de dados referido, outros foram adicionados ao longo do desenvolvimento da tese e incluídos de acordo com os mesmos critérios de inclusão e exclusão citados acima.

Tabela 1 - Características dos Estudos sobre Bacteremias Pneumocócicas em Pacientes com Câncer

Ref.	Desenho do estudo / País	Idade	Pacientes com Câncer (N/total (%))	Tipo de Câncer N(%)	Seguimento (meses)	Episódios infecção N	Topografia	Bacteremia pneumocócica - N/%	Mortalidade (período de tempo)
Notter D.T., 1980(107)	Estudo observacional prospectivo, Stanford, California, EUA	Adultos	10/10 (100%)	Linfoma Hodgkin	43,2	10	Pneumonia (4); Meningite (3); Otite média (1); Primária (2)	10/100%	20% (30 dias)
Chou, M-Y, 1983 (103)	Estudo observacional retrospectivo, New York, EUA	Todas	56/56 (100%)	Hematológicos 22 (39%) / Sólidos 34 (61%)	102	56	Pneumonia (30); SNC (8), Faringe (2), Primária (16)	56/ 100%	32% (30 dias)
Siegman-Igra, Y, 1986(104)	Estudo observacional retrospectivo/prospectivo, Tel-Aviv, Israel	Todas	10/90 (11%)	Não relatado	120	90	Pneumonia (56), Meningite (12), Pericardite (1), Celulite (1), Otite (2), eritonite (1)	81/ 90%	22% (30 dias)
Alvarez S., 1986(105)	Estudo observacional prospectivo, Johnson City Tennessee, EUA	Adultos	21/56 (37,5%)	Não relatado	63	56 (23/41% nosocomiais)	Pneumonia (55); Meningite (2); Endocardite (3)	56/100%	nosocomial: 52,1% / comunitário: 39,2% (7 dias)
Richard, V., 1988(106)	Estudo observacional retrospectivo, Bruxelas, Bélgica	Adultos	27/28 (96,4%)	Hematológicos 10 (35,7%) / Tumores sólidos 17 (60,7%)	57	28	Pneumonia (13); Meningite (2); Primária (11); Outros (2)	28/100%	29% (72h)/ 40% (7 dias)
Pallares, R., 1995(108)	Estudo observacional prospectivo / Barcelona, Espanha	Adultos > 19a	91/550 (16,6%)	Inespecífico	120	550	Pneumonia	494 /89,8%	28 % (30 dias) (42% - câncer)
Rodríguez-Créixems, M., 1996(109)	Estudo observacional retrospectivo / Madri, Espanha	Adultos	8/15 (53%)	MM 4 (27%); Tumores sólidos (4/27%)	132	31	Pneumonia (25); Peritonite (4); Primária (2)	31 / 100%	22% (7 dias)
Carratalà, J., 1998(123)	Estudo observacional prospectivo/ Barcelona, Espanha	Adultos	39 (100%)	Hematológicos 39 (67%) / Sólidos 13 (33%)	120	40	Pneumonia	12 /30%	55% (30 dias)
Ewig, S., 1999(110)	Estudo observacional prospectivo / Barcelona, Espanha	Adultos	11/101 (10,8%)	inespecífico	18	101	Pneumonia	47 / 46,5%	11% (30 dias) – imunocompetentes/ 9% (30 dias) - imunodeprimidos - todos os agentes
Kalin, M., 2000(111)	Estudo observacional prospectivo / EUA, Canadá, Espanha, Inglaterra, Suécia	Adultos > 18a	32/460 (7%)	Não relatado	20	460	Pneumonia (375), Meningite (34), Artrite (12), Peritonite (5), Endocardite (1), Primária (39)	460 / 100%	12% (14 dias)

Continua...

Tabela 1 (continuação) – Características dos Estudos sobre Bacteremias Pneumocócicas em Pacientes com Câncer

Ref.	Desenho do estudo / País	Idade	Pacientes com Câncer (N/total (%))	Tipo de Câncer N(%)	Seguimento (meses)	Episódios infecção N	Topografia	Bacteremia pneumocócica - N/%	Mortalidade (período de tempo)
Yu VL, 2003(112)	Estudo observacional prospectivo multicêntrico / intercontinental (África do Sul, EUA, Suécia, Espanha, Nova Zelândia, Taiwan, Argentina, Brasil, Hong Kong, França)	Todas as idades	333/793 (42,1%)	Inespecífico	26	793	NA	793 / 100%	16,9% (14 dias)
Anatoliotaki, M, 2004(1)	Estudo observacional retrospectivo / Creta, Grécia	Adultos > 18a	157/157 (100%)	Sólidos	56	157	Primária (53), ITU (35), ITRI (24), Abdomen (23), ICS rel CVC (16), outros (60)	6 / 3,82%	20% (21 dias) - todos os agentes
Ostergaard, C., 2005(113)	Estudo observacional prospectivo / nacional multicêntrico / Dinamarca	Adultos > 16a (142) e crianças (45)	33/185 (18%)	Inespecífico	24	187	Meningite pneumocócica	124 / 67%	27% (adultos); 2% (crianças) (100 dias) - todos os agentes
Imran, M. N., 2005(125)	Estudo observacional retrospectivo / Singapura	> 13 anos	6 (15,8%)/ 38	Inespecífico	24	38	Pneumonia bacterêmica	38 / 100%	13,1% (10 dias geral); 50% (48h câncer); 66%
Kumashi, P., 2005(114)	Estudo observacional retrospectivo / Houston, Texas, EUA	Todas	135/135 (100%)	Hematológicos (52%); Sólidos (48%)	60	135	Pneumonia (67%), ICS rel CVC (18%), Peritonite (0,7%), Meningite (0,7%), Abscesso Subdural (0,7%), Colangite (0,7%)	135 / 100%	16% (14 dias)
Wong, A., 2010(9)	Estudo observacional retrospectivo / Alberta, Canadá	Adultos > 18a	94/94 (100%)	Hematológicos (55), Câncer de pulmão (29), Indefinidos (10)	60	94	Doença pneumocócica invasiva (meningites e bacteremias)	85 / 90,4%	31% (durante a internação)
Song, J.S., 2012(115)	Estudo observacional retrospectivo /Seoul, República da Coreia	Adultos > 18a	88/150 (58,6%)/ 150	Hematológicos (32/21,3%); Sólidos (56/37,3%)	120	150	Pulmão (76/50,7%); ICS (44/29,3%); Meningite (11/7,3%); Peritonite (15/10%); outros (4/2,7%)	150 / 100%	26,7% (30 dias)
Garcia-Vidal, C., 2012(99)	Estudo observacional prospectivo / Barcelona, Espanha	Adultos > 18a	63/63 (100%)	Hematológicos (38); Sólidos (25)	64	63	Pneumonia (84,1%), Traqueobronquite (4,8%), SNC (1,6%), outros (9,5%)	63 / 100%	4,8% (48h); 14,3% (30 dias)
Samonis, G., 2013	Coorte prospectiva / Heraklion, Grécia	Adultos > 18a	99/99 (100%)	Hematológicos (56,1%); Sólidos (43,9%)	48	104	Pneumonia (26,9%), ITU (16,3%), Abdome (7,7%), IPPM (5,8%), ICS rel CVC (4,8%)	5 / 4,8%	26,3% (durante a internação) – todos os agentes

Continua...

Tabela 1 (conclusão) – Características dos Estudos sobre Bacteremias Pneumocócicas em Pacientes com Câncer

Ref.	Desenho do estudo / País	Idade	Pacientes com Câncer (N/total (%))	Tipo de Câncer N(%)	Seguimento (meses)	Episódios infecção N	Topografia	Bacteremia pneumocócica - N/%	Mortalidade (período de tempo)
Shelburne, S. A., 2013(100)	Estudo observacional retrospectivo / Texas, EUA	Adultos > 18a	217/251 (86,5%)	Hematológicos (107); Sólidos (110)	144	251	Trato respiratório (77%); Primária (14%); abdominal (5%); IPPM (4%); ICS rel CVC 1(1%)	251 / 100%	15% (30 dias)
Naucler, P., 2013(122)	Coorte prospectiva multicêntrica / estudo populacional/ Suécia	Adultos > 18a	229/158 (14,5%)	Hematológicos (115); Sólidos (114)	36	1580	Pneumonia bacterêmica	1580 / 100%	9,3% (30 dias)
Marin, M., 2014 (126)	Estudo observacional prospectivo / Barcelona, Espanha	Adultos > 18a	579/579 (100%)	Hematológicos (493); sólidos (86)	88	579	Primária (51,3%), ICS rel CVC (25,4%), Mucosite (5,5%), Pneumonia (4,1%)	15 / 2,6%	5,18% (48h); 15,7% (30 dias) – todos os agentes
Marin, M., 2014(79)	Estudo observacional prospectivo / Barcelona, Espanha	Adultos > 18a	528/528 (100%)	Tumores sólidos (hepatobiliar - 19%, pulmão - 18%, TGI - 16%, urinário - 12%, mama - 7%)	78	528	Colangite (21%), Abdome (19,5%), ITU (17%), ITRI (11%), ICS rel CVC (10%), ICS (5,5%), PPM (3%), Mucosite (2%), outros (2,5%); desconhecido (8%);	28 / 15%	7% (48h), 32% (30 dias) - todos os agentes
Backhaus, E., 2016(117)	Estudo observacional retrospectivo / Västra Götaland, Suécia	Todas	485/2977 (16%)	Hematológicos (257), MM (128), LLC (53), Sólidos (158)	156	2977	Pneumonia (2266); Primária (339); Meningite (208); outros (164)	2901 / 97,4%	9,9% (30 dias)
Shigayeva, A., 2016(118)	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico / Canadá	Crianças (137); adultos (1080); Idosos (898)	736/2115 (35%)	Hematológicos (590); Sólidos (149)	72	2115	Pneumonia (1422); Meningite (78), Empiema (30); Primária (549); outros (36)	2115 /100%	20,9% (1,5% - crianças, 16% - adultos, 30% - idosos) (30 dias)
Zarco-Márquez, 2016(124)	Estudo observacional retrospectivo / Cidade do Mexico, Mexico	Adultos > 35a	103/103 (100%)	Hematológicos (45, 43,7%), Sólidos (58, 56,3%)	108	103	Pneumonia (35,9%), Pneumonia bacterêmica (41,7%), Peritonite (5,9%), Meningite (2,9%), Colangite (2,9%), Abscesso pulmonar (1%)	50 /48,5%	14,6% (48h) / 26,2% (30 dias)
Gudiol, C. 2016(121)	Estudo observacional prospectivo / Barcelona, Espanha	Adultos > 18a	55/55 (100%)	Hematológicos (56,4%), Sólidos (43,6%)	112	55	Pneumonia bacterêmica	12 / 21,8%	15,3% (48h) /

1.4 Vacinação antipneumocócica

Uma medida eficaz e segura na prevenção de infecções pneumocócicas graves, como as DPLs, consiste na vacinação. A primeira vacina antipneumocócica foi a vacina polissacarídica, licenciada nos EUA, em 1977, com 14 sorotipos. Em 1983 esta vacina foi substituída por outra, com 23 sorotipos (PPV23 ou Pn23), que são os mais frequentemente isolados de DPLs. A vacina PPV23 contém polissacarídeos purificados de *S. pneumoniae* dos seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F (127). Esta vacina é indicada como agente imunizante contra infecções pneumocócicas causadas por qualquer dos 23 sorotipos de *S. pneumoniae*, que são responsáveis por cerca de 80 a 90% das DPLs (127).

A PPV23 é imunogênica, segura e eficaz em adultos, porém sua eficácia contra DPLs em lactentes menores de 2 anos sempre se mostrou aquém do ideal. Desta forma, no esforço de produzir uma vacina imunogênica e eficaz especialmente em lactentes, realizou-se a conjugação de antígenos polissacarídicos às proteínas, levando a mudança no tipo de resposta imune ao antígeno, originalmente timo-independente, passando a resposta a timo-dependente. A conjugação dos antígenos polissacarídeos a carreadores proteicos foi um dos maiores avanços das últimas décadas na melhora da imunogenicidade às vacinas, havendo resposta de memória com doses repetidas e otimização da eficácia contra DPLs especialmente em crianças (127).

A primeira vacina antipneumocócica conjugada criada foi introduzida em 2000 nos EUA e incluía cápsulas polissacarídeas (PS) de 7 sorotipos (PCV7, Prevnar®). O uso rotineiro desta vacina reduziu drasticamente a incidência das DPLs na faixa pediátrica. Posteriormente, a PCV10 (Synflorix®) e a PCV13 (Prevnar-13®) foram licenciadas para crianças em 2008 e 2010, respectivamente, sendo licenciadas para adultos em 2012 (128-130). Atualmente, dispomos somente da PCV10 e PCV13. Os sorotipos da PCV13 são: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F e os sorotipos da PCV10 são: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F.(127, 131)

Em 2010, o Brasil foi o primeiro país a introduzir a PCV10 no seu calendário nacional de imunização. Foi feito um cronograma de 3 doses primárias (2, 4, 6 meses de idade) mais uma dose de reforço aos 12-18 meses. Uma campanha de atualização foi realizada posteriormente, na qual se ofereceram 2 doses primárias mais um reforço para crianças de 7 a 11 meses, e uma dose única para crianças de 12 a 23 meses no momento da introdução (132).

Antes da introdução da vacina pneumocócica PCV7, os sorotipos associados a 85% dos casos de DPI nos Estados Unidos eram 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, os sete sorotipos incluídos na vacina PCV7 (133). No Brasil, além desses, eram importantes os sorotipos 1 e 5 (19).

De 1998/1999 para 2003, a incidência de DPI pelos sorotipos vacinais (STV) foi reduzida de 80 para 4,6 casos por 100.000 (94%, IC 95% 92-96%), e a incidência de doenças pneumocócicas causadas por qualquer sorotipo de pneumococo (STV ou não) foi reduzida em 75% nos EUA. Segundo o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), 69% do impacto da vacinação foi relacionado ao efeito indireto da vacinação (*herd immunity*) e redução na colonização pneumocócica das vias respiratórias de crianças vacinadas, o que resulta na diminuição da transmissibilidade para adultos. Embora tenha ocorrido pequeno aumento na incidência de DIP por cepas não incluídas na vacina PCV7, esse aumento foi muito pequeno em comparação ao benefício obtido com a vacinação (134).

Shelbourne et al. observaram, em pacientes portadores de tumores sólidos, uma queda de mais de 50% na taxa de bacteremias estreptocócicas ao longo de 11 anos, após a introdução da vacina pneumocócica conjugada PCV7 na população pediátrica em 2000. Concluíram que a continuação da vacinação na população pediátrica é medida eficaz de controle de doença pneumocócica invasiva resistente aos antibióticos em toda a população com câncer, já que a taxa de vacinação na adultícia não modificou ao longo do tempo. Juntamente ao decréscimo das taxas de bacteremias pneumocócicas, houve um decréscimo na resistência a penicilina entre os isolados, conforme observado em todo o país, o que sugere um efeito imunológico da PCV7 em pacientes com câncer (100).

Em um estudo de vigilância nacional brasileiro realizado no Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL) (135), analisaram-se 8971 cepas isoladas de pneumococo durante os períodos pré-vacinação com PCV10 (janeiro de 2005 a dezembro de 2009), no período precoce após a introdução da vacina (janeiro de 2010 a dezembro de 2013) e em um período tardio após a vacina (janeiro 2014 a dezembro de 2015). A distribuição dos sorotipos vacinais de PCV10 (STV – PCV10) na era pré-PCV10, pós PCV-10 precoce e pós PCV10 tardio nos casos de meningite foram 55%, 37% e 18,8%, e casos não-meningite representaram 68,3%, 37,9%, e 24,9%, respectivamente. Nos casos não relacionados a sorotipos vacinais de PCV10 (STNV – PCV10), encontrou-se uma distribuição de 44,4%, 63% e 81,2% nos casos meningite e 31,7%, 62,1% e 75,2% nos casos não-meningite nos respectivos períodos. Analisando os sorotipos vacinais associados a casos de DPLs (n=66), 55,7/68,3% (meningite/ não-meningite) foram isolados no período pré-vacinal, 37/37,9% no período pós-vacinal precoce e 18,8/24,9% isolados no período pós-vacinal tardio. Assim, observou-se que, após a introdução da PCV10, sorotipos não vacinais mostraram uma tendência crescente em adultos de 18 a 64 anos com meningite, e em todos os grupos nos casos não meningite, especialmente em maiores de 18 anos.

A introdução posterior da PCV13 foi de significativa importância para a redução das taxas de DPL em indivíduos acima de 2 anos, e para a população como um todo, em comparação com a introdução inicial da PCV10, com uma redução adicional expressiva de 20% na taxa global de DPLs associadas a sorotipos vacinais (136-138).

Os STV mais prevalentes no período após PCV10 foram o 5 (22%), 23F (18%), 6B, 7F, 14 e 19F (14% cada), 18C (3,5%); dentre os STNV, encontrou-se o 19A como mais prevalente (13,4%), 3 (10,6%), 12F (5,7%), 8 (5,5%) e 6C (4,8%) (135).

Alguns sorotipos pneumocócicos são associados com diferentes níveis de gravidade e apresentação clínica. O sorotipo 1 tem elevado potencial de promover DPLs, enquanto o sorotipo 3 está associado a um aumento da letalidade em relação a outros sorotipos (139, 140). Há evidências emergentes

que STNV estejam ocorrendo com maior frequência entre a população imunodeprimida, entre eles os sorotipos 6A, 23F, 11A e 33F (139).

Apesar das taxas de DPIs terem decrescido consideravelmente na era pós-vacinal com a introdução das vacinas conjugadas, a mortalidade em crianças ainda oscila entre 700.000 a 1 milhão de mortes todo ano ao longo do globo (10) e participa de aproximadamente 11% de todas as mortes em crianças entre 1 e 59 meses (15).

Em relação à eficácia vacinal, na população geral, uma revisão de 2013 que analisou 18 ensaios clínicos randomizados envolvendo 64.852 participantes, demonstrou fortes evidências de proteção contra DPI com um correlato de eficácia dos ECRs de 74%. Esse resultado permaneceu robusto nas análises de sensibilidade baseadas na qualidade dos ensaios e no uso da vacina contra influenza (141).

Em indivíduos acima de 65 anos, a eficácia é acima de 60% para prevenção de DPI (142-144), podendo ter um decréscimo na proteção contra bacteremias especificamente (145). Já em pacientes imunodeprimidos, a maioria dos estudos de eficácia não examina resultados clínicos, mas somente resposta sorológica por meio de quantificação de anticorpos sorotipo-específicos antes e após a vacinação. A resposta funcional dos anticorpos é uma aferição mais fidedigna da soroproteção vacinal e pode ser avaliada por meio de ensaios opsonofagocíticos (OPA), que determinam a capacidade dos anticorpos de eliminação do pneumococo por meio da opsonização, através da mensuração dos GMT (títulos geométricos de OPA) (*geometric mean titers*) função que pode estar deteriorada nos estados de imudepressão.(146)

Assim, não há correlação de proteção aos títulos absolutos de anticorpos. Diversos estudos evidenciaram que sorotipos específicos e anticorpos funcionais podem ser gerados após a vacinação com a PPV23, e seus níveis são comparáveis com controles saudáveis. Em um modelo matemático desenvolvido por Cho et al., estimou-se em 25% (IC95% 0-50%) a eficácia vacinal em receptores de órgãos sólidos. Após a vacinação, observa-se aumento de duas ou mais vezes na concentração de anticorpos específicos, com queda dos níveis após 5 a 10 anos, justificando a dose de reforço após 5 anos da PPV23 (147).

O efeito imunogênico da PPV23 em pacientes com câncer pode ser menor como um resultado de baixa imunogenicidade. As vacinas conjugadas, apesar de menor abrangência de sorotipos, têm sido, em geral, associadas a uma resposta mais robusta e prolongada (127) (99). O paradoxo principal paira no fato que os pacientes com câncer são a população com maior necessidade de proteção imunológica, porém também são aqueles que apresentam resposta imune frustra à vacinação (51, 148-150). Assim, devido à alta incidência de DPI nos pacientes oncológicos já citada, aliada à alta mortalidade e morbidade relacionada e à disponibilidade de vacinas eficazes contra o pneumococo, a imunização constitui-se como medida primordial na prevenção destes episódios.

Estudos experimentais de eficácia vacinal mostraram que a combinação do PCV 13 e do PPV23 evidencia um menor número necessário de vacinados para evitar uma DPI, e sua combinação deve ser considerada nos grupos mais suscetíveis, devido às altas taxas de doença pneumocócica invasiva e à baixa resposta humoral em pacientes imunodeprimidos, idosos ou portadores de malignidades à PPV23 (100, 151).

Assim, devido às boas respostas de anticorpos em adultos, desde 2011 a PCV13 foi aprovada pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) para uso em adultos com mais de 50 anos. Em 2014 o CDC, por meio da ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) começou a recomendar a administração sequencial de PCV13 e PPV23 para idosos acima de 65 anos sem vacinação prévia (152). Em 2012, a administração sequencial foi autorizada para indivíduos imunodeprimidos acima de 19 anos, sendo estendido para crianças de 6 a 18 anos com alguma imunodeficiência em 2013.

Em 2014, a IDSA (*Infectious Disease Society of America*) emitiu diretrizes para vacinação do hospedeiro imunocomprometido. Recomendou que a PCV13 deveria ser administrada a adultos e crianças com diagnóstico recente de neoplasias hematológicas ou sólidas, além de portadores de HIV, e que o PPV23 deveria ser administrada a crianças com 2 anos ou mais e a adultos com pelo menos 8 semanas após as doses indicadas de PCV13 (153).

A seqüência de administração de PCV13 e PPV23 é recomendada com base em estudos documentando uma melhor resposta a sorotipos comuns a

ambas as vacinas. O intervalo entre a administração de PCV13 e PPV23 é menor para pacientes com câncer e para pacientes imunodeprimidos do que para imunocompetentes, para minimizar a janela de risco para doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos exclusivos para PPV23 nesses grupos altamente vulneráveis (154).

Diretrizes internacionais recomendam, devido à hiporresponsividade quando a vacina polissacarídea é administrada antes da conjugada, pelo menos uma dose de vacina conjugada seguida de uma dose de PPV23, 8 meses após, para os pacientes imunocomprometidos, exceto no TCTH alogênico, aonde são recomendadas três doses da vacina conjugada com intervalo de um mês entre elas (101, 155).

Atualmente, no Brasil dispomos da PCV10, segura e eficaz a partir dos 2 meses de idade, e a PPS 23, eficaz e segura a partir dos 2 anos de idade. Segundo o calendário nacional de imunização, a vacinação antipneumocócica é indicada para crianças no primeiro ano de vida (PCV10 - aos 2 e 4 meses, com dose de reforço aos 12 meses) e para os idosos acima de 65 anos (uma dose da PCV10, seguida de uma dose da PPV23 6 a 12 meses após, com reforço desta cinco anos após) (131, 156).

Segundo o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) (157), em indivíduos de 2 a 59 meses, o esquema combinado PCV10 (2 ou 3 doses) e PPV23 (2 doses com intervalo de 5 anos) é indicado em portadores de HIV/AIDS, asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve, asma persistente moderada ou grave, cardiopatias crônicas, nefropatias crônicas, hemodiálise, síndrome nefrótica, transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas, imunodeficiência devido ao câncer ou à imunossupressão terapêutica, diabetes mellitus, fístula liquórica, fibrose cística (mucoviscidose), doenças neurológicas crônicas incapacitantes, implante de cóclea, trissomias, imunodeficiências congênitas, hepatopatias crônicas e doenças de depósito. Acima de 2 anos e adultos a vacinação é indicada nas seguintes situações: doença cardiopulmonar crônica, doença renal ou hepática e indivíduos imunodeprimidos.

Apesar de diversas recomendações de vacinação antipneumocócica para pacientes com câncer em âmbito nacional e internacional, além de evidências robustas acerca da sua segurança, eficácia contra DPLs e acessibilidade (158, 159), além de melhoria em desfechos e doença recorrente (160) em pacientes com pneumonia pneumocócica, a maioria dos estudos demonstrou que as taxas de vacinação da população alvo são baixas (161), sendo que as oportunidades para vacinação são negligenciadas em 80% dos pacientes, apesar de indicações claras (120).

Em um estudo espanhol (99), a cobertura vacinal dos sorotipos em indivíduos com câncer foi 24,1% (PCV7), 29,3% (PCV10), 53,5% (PCV13) e 72,4% (PPV23). Dez dos 15 isolados dos pacientes vacinados pertenciam a sorotipos inclusos no PPV23; e 26 dos 53 isolados coletados de pacientes não-vacinados também eram sorotipos da PPV23. No único trabalho publicado que estudou a eficácia da vacina PCV em portadores de LLC, evidenciou-se uma taxa de resposta de 20-47% a diferentes sorotipos. No entanto, essa mensuração foi feita somente por meio de ELISA (162).

Diversos estudos clínicos comprovam a maior eficácia vacinal da PCV13 em comparação à PPV23. Em um ensaio clínico sueco que avaliou a resposta imune à vacinação antipneumocócica em pacientes portadores de leucemia linfóide crônica(163), o PCV13 induziu uma resposta imune superior ($p < 0,010$ / 95% IC) à PPV23 em 10 dos 12 sorotipos comuns às duas vacinas (1,3,4,5,6A, 7F, 9V,18C, 19A, 19F, 23F, menos 6B e 14) um mês após a vacinação e em 5 de 12 dos sorotipos (4, 6A, 7F, 18C, 23F) analisados seis meses após a vacinação, medidos como títulos de média geométrica de OPA de anticorpos IgG sorotipo-específicos (OPA-GMTs) (163).

Em relação à duração da resposta imune, o acréscimo dos OPA-GMTs foi menor aos 6 meses comparado a 1 mês após a vacinação. Estatisticamente, houve diferença nos níveis OPA-GMTs para os sorotipos 18C e 23F aos 6 meses. Notório verificar uma resposta imune superior no grupo PCV-13 para os sorotipos 3, 7F e 19A, conhecidos por causarem DPLs com mais frequência em todo o globo. Por outro lado, uma resposta imunogênica pífia já foi verificado para o sorotipo 14, conforme já evidenciado por Sinisalo et. al (162).

1.5 Resistência do *Streptococcus pneumoniae*

Considerando-se a importância do pneumococo, estudos clínicos e bacteriológicos reforçam a indicação de antibióticos beta-lactâmicos, como penicilina e seus derivados, como medicamentos de primeira linha para o tratamento das PAC a nível ambulatorial e hospitalar. (102).

Os antibióticos beta-lactâmicos, penicilinas e cefalosporinas caracterizam-se pela presença de um anel beta-lactâmico em sua estrutura, o que é fundamental para sua atividade antimicrobiana. A penicilina foi o primeiro antibiótico, descoberta em 1929 por Fleming, e até hoje é eficaz para o tratamento de várias infecções. A partir dela, as penicilinas semissintéticas, como a amoxicilina, foram produzidas. Agem inibindo a síntese da parede celular das bactérias em crescimento, causando sua lise osmótica. Especificamente, bloqueiam a reação de transpeptidação que ocorre fora da membrana celular, impedindo a união de cadeias que formam o mucopeptídeo da parede celular, através da ligação entre a penicilina e as enzimas (proteínas ligadoras de penicilina) que catalisam a reação. Portanto, a ação da penicilina e de seus derivados só se observa em bactérias em reprodução, formando parede celular, que morrem por lise osmótica pela entrada de água na célula sem sua parede celular normal. Dessa forma, a resistência dos pneumococos à penicilina deve-se a alterações na afinidade das proteínas ligadoras de penicilina ao antibiótico, decorrente de alterações cromossômicas da bactéria. Diferentemente de outras bactérias, ressalta-se que a resistência do pneumococo à penicilina não envolve a produção de enzimas beta-lactamases, que destroem o anel beta-lactâmico do antibiótico, inativando-o. O grau de resistência de cada cepa de pneumococo pode ser medido pelo nível da CIM (concentração inibitória mínima) ou do inglês *MIC* (*minimum inhibitory concentration*) de penicilina capaz de inibir a ação do pneumococo (2, 3, 164).

Até recentemente, cepas com CIM maior que 2 µg/mL eram consideradas com resistência elevada à penicilina; cepas com CIM de 0,12 a 1 µg/mL, com resistência intermediária; e aquelas com CIM abaixo de 0,06 µg/mL eram consideradas sensíveis. Posteriormente, observou-se que, mesmo com níveis de CIM compatíveis com elevada resistência, os pacientes com

PAC apresentavam melhora clínica, o que gerou várias pesquisas que acabaram por contribuir para a modificação dos valores de CIM e, conseqüentemente, da classificação das cepas dos pneumococos, de acordo com o CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (165)

Uma tendência que vem aumentando ao longo dos anos são as infecções causadas por agentes resistentes, particularmente em indivíduos imunodeprimidos, como naqueles portadores de câncer. Estas infecções aumentam o risco de sepse grave e óbito (31).

Durante cinco décadas a penicilina foi efetiva contra o pneumococo (166), porém desde a primeira descrição, em 1967, de um isolado resistente pela primeira vez na Austrália, no escarro de uma paciente portadora de imunodeficiência que fazia uso de muitos antibióticos (167), cepas resistentes à penicilina disseminaram-se progressivamente pelo mundo, aumentando a preocupação com a emergência de resistência e a importância da prevenção (19, 167, 168).

Em um estudo integrante do SENTRY (*Antimicrobial Surveillance Program*), conduzido na América do Norte, América Latina e Europa, de 1997 a 2002 (169), a taxa de *S. pneumoniae* com resistência a penicilina foi maior entre a população pediátrica, especialmente para pacientes abaixo de um ano (35,4%) e de 1 a 12 anos (31%). A taxa de resistência pneumocócica a penicilina foi maior nas bacteremias nosocomiais (34,3%) e menor nas bacteremias comunitárias (22,6%). Os achados de que as bacteremias foram significativamente mais frequentes entre infecções por *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina são interessantes e não facilmente explicáveis, sendo que outros estudos (19, 168, 170) apontam que doença invasiva e/ou grave é associada com sensibilidade a penicilina, o que sugere que a resistência possa estar associada a cepas menos virulentas(19).

Isolados pneumocócicos resistentes a penicilinas mostram variados níveis de suscetibilidade aos demais antibióticos beta-lactâmicos. Em particular, ceftazidima é profundamente afetada por esse mecanismo de resistência, mostrando fraca atividade contra cepas resistentes a penicilina, sendo incapaz de induzir lise em cepas pneumocócicas, mesmo em concentrações 10 vezes acima do MIC (99)

Em estudos na América Latina, a sensibilidade a Penicilina (MIC $<0,01\mu\text{g/ml}$) varia entre 72,7% (n=289; SENTRY: Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, México e Uruguai) (171), 77,6% (n=165; 1991-1994; São Paulo(19)) e 77,7% (n= 829; 1998-2004; SENTRY Brasil) (172).

De modo geral, detectou-se 0,5% de resistência a Ceftriaxone e 0,2% de resistência das cepas a Fluoroquinolonas (Levofloxacino, Moxifloxacino). A resistência aos antibióticos Cloranfenicol (1,1%), Clindamicina (3,6%) e Sulfametoxazol/Trimetoprim (63,3%) também foi testada. No estudo brasileiro (172), notou-se um aumento da resistência a penicilina durante o período, de 2,9% para 11,0%.

2 Justificativa

A alta prevalência de bacteremias estreptocócicas na população com câncer e a alta morbimortalidade a elas relacionada indica a necessidade de adoção de medidas preventivas e terapêuticas eficazes.

Há escassa literatura mundial e rara literatura nacional sobre epidemiologia, etiologia e desfechos das bacteremias nestes pacientes, sendo que a maior parte da literatura disponível se restringe àqueles portadores de neoplasias hematológicas, neutropênicos e receptores de células-tronco hematopoiéticas.

O conhecimento de fatores prognósticos pode auxiliar no manejo destes pacientes, proporcionando a adoção de medidas que contribuam para melhor desfecho e sobrevida.

3 Objetivos

Primário

Avaliar fatores prognósticos em pacientes com câncer em episódios de bacteremia pneumocócica.

Secundários

1. Descrever os dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos das bacteremias por *Streptococcus pneumoniae* em pacientes com câncer.
2. Descrever as características fenotípicas (sorotipos e resistência antimicrobiana) das cepas e correlacionar os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* com a cobertura vacinal disponível.

4 Método

4.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectiva.

4.2 Casuística

A casuística foi composta por pacientes assistidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), portadores de neoplasias hematológicas e/ou tumores sólidos, no período de janeiro de 2009 a julho de 2015.

O ICESSP integra o complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), uma autarquia especial vinculada ao Governo do Estado de São Paulo. Esse complexo é reconhecido como o maior e mais importante centro de atendimento médico e hospitalar da América Latina. O ICESSP é um hospital que possui 28 pavimentos, com 499 leitos, sendo 85 de UTI, e atende somente pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

O instituto possui 100 poltronas de ambulatório para infusão de quimioterápicos. Em 2016 albergava 43.665 pacientes ativos, com 20.500 internações durante o ano, além de 18.500 consultas médicas/mês, 12.000 consultas outros profissionais/mês, com realização de 7.500 cirurgias e 48.000 sessões de quimioterapia por todo o ano.

Os pacientes incluídos foram os portadores de neoplasias hematológicas e/ou tumores sólidos, maiores de 18 anos, com pelo menos um episódio de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*.

Cada episódio de bacteremia foi considerado como um caso. Em pacientes com mais de um episódio, apenas o primeiro foi incluído.

4.3 Avaliação microbiológica

As cepas de pneumococo foram isoladas do sangue seguindo a conduta hospitalar para diagnóstico etiológico. As cepas foram adquiridas por meio de espécimes de sangue coletados de pacientes atendidos no ICESP, solicitadas pelo médico assistente na rotina por suspeita de infecção.

As unidades do ICESP em que se encontravam os pacientes atendidos foram: Ambulatórios, CAIO (Centro de Atendimento de Intercorrências Oncológicas), Centro Cirúrgico, Hospital-Dia, Unidades de Internação e Unidades de Terapia Intensiva (UTIs).

Todas as amostras foram recebidas no Laboratório de Microbiologia da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. As amostras foram analisadas através do sistema automatizado BACTEC 9240® (Becton Dickinson, Sparks, MD) e foram consideradas positivas quando houve o crescimento de um ou mais microrganismos. Na sequência, foi realizada a bacterioscopia direta do caldo de cultura (coloração pelo método de Gram) e a semeadura em placas contendo ágar chocolate, ágar MacConkey e ágar sangue azida.

Após a semeadura, as placas foram incubadas em estufa bacteriológica em atmosfera de CO₂ a 5% a 35 +/- 2°, por 20 a 24 horas (h). Os testes de identificação das bactérias isoladas e os perfis de sensibilidade frente aos antimicrobianos foram efetuados utilizando o sistema automatizado MicroScan® (Simens) e Vitek®.

A identificação do pneumococo foi realizada pela morfologia bacteriana pela coloração de Gram (diplococo Gram-positivo), pelas características de crescimento em placas de Ágar- sangue de carneiro a 5% (colônias brilhantes, mucóides, com halo de alfa-hemólise) e pelos testes de suscetibilidade à optoquina e aos sais biliares (8).

A suscetibilidade antimicrobiana das cepas foi realizada pelo teste de difusão em disco e pela concentração inibitória mínima (CIM) segundo a metodologia e critérios padronizados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI/NCCLS) (165). Os antimicrobianos avaliados foram penicilina,

ceftriaxone, cefotaxima, cloranfenicol, tetraciclina, levofloxacina, sulfametoazol-trimetoprim e vancomicina.

Os pontos de corte da penicilina e ceftriaxone foram definidos de acordo com a CIM, determinada em microgramas por ml ($\mu\text{g/ml}$) conforme explicitados abaixo (S: sensível, I: intermediário; R: resistente), segundo definido pelas recomendações do CLSI(165).

Penicilina (não-meningite) $S \leq 2$; $I=4$; $R \geq 8$

Penicilina meningite $S \leq 0,06$; $I=4$; $R \geq 0,12$

Ceftriaxone (não-meningite) $S \leq 1$; $I=2$; $R \geq 4$

Ceftriaxone meningite $S \leq 0,5$; $I=1$; $R \geq 2$

As cepas de pneumococo, após identificação, foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz onde foram sorotipadas pela reação de Quellung, que é uma reação antígeno-anticorpo visualizada em microscopia pelo entumescimento capsular, utilizando soros antipolissacarídeos específico do mesmo tipo, produzidos pelo Staten Serum Institute, Copenhague, Dinamarca (173).

4.4 Definições

- Infecção comunitária

Considerada se a data do evento da infecção ocorresse em até 48 horas após a admissão hospitalar, e não configurasse relação com assistência à saúde no período.(174)

- Infecção relacionada à assistência à saúde

Considerada se a primeira manifestação clínica ou microbiológica da infecção ocorresse após 48h da admissão hospitalar ou ocorresse em paciente não internado, porém submetido a qualquer procedimento invasivo ou quimioterapia dentro de 30 dias antes da data da infecção (99).

- Bacteremia primária

Infecção primária da corrente sanguínea - microrganismo identificado em hemocultura, não relacionado a infecção em outro sítio, exceto dispositivo intravascular.

- Bacteremia secundária

Microrganismo identificado em hemocultura e relacionado a infecção em outro sítio.

- Critérios Diagnósticos de Infecção

Os critérios diagnósticos das infecções foram de acordo com o definido pelo médico assistente conforme anotado em prontuário eletrônico do ICESP. Na ausência de um diagnóstico preciso, o investigador utilizou aqueles estabelecidos pelo CDC/NHSN (*Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network*) (175) com base em anamnese, história clínica, achados radiológicos, tomográficos e exames laboratoriais de cada paciente.

- Neutropenia

Contagem absoluta de neutrófilos menor ou igual a 500 células/ μ L(165, 174-176).

- Neutropenia intensa

Contagem absoluta de neutrófilos menor ou igual a 100 células/uL(46, 176-178).

- Neutropenia prolongada

Neutropenia com duração igual ou maior do que 7 dias (46).

4.5 Tratamento Estatístico

4.5.1 Desfechos

Os seguintes desfechos foram avaliados:

- Óbito em 48 horas: evolução para óbito em até 48 horas após a hemocultura positiva (bacteremia) para *S. pneumoniae*;
- Óbito em 10 dias: Evolução para óbito em até 10 dias após a hemocultura positiva (bacteremia) para *S. pneumoniae*;
- Sobrevida em 1 ano.

4.5.2 Variáveis

As seguintes variáveis foram avaliadas, e obtidas dos prontuários eletrônicos e do sistema informatizado da Divisão de Laboratório Central (DLC) do HCFMUSP:

- Sexo
- Idade em anos
- Etnia autodeclarada pelo paciente ou definida pelo médico assistente na ausência do primeiro.
- Diagnóstico da doença oncológica
- Karnofsky Performance Status – avaliação de estado funcional do indivíduo portador de câncer. Permite a classificação dos pacientes acerca do seu grau de funcionalidade, com acesso ao prognóstico. Varia de uma escala de 0 a 100%, com este último representando uma situação clínico-funcional normal. Quanto menor, pior a sobrevida para a maior parte das doenças graves. (179)
- ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) – avaliação de progressão da doença oncológica, interferência da mesma sobre as atividades diárias, determinação do prognóstico e resposta ao tratamento. Varia de uma escala de 0 a 5, sendo a escala 0 preditor de atividades normais. (180)

- SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) - escore para monitorar a falência de órgãos e sistemas em pacientes graves em sepse.(181)
- Presença de metástases
- Quimioterapia no último mês, segundo a classificação:
 - ✓ Agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucil, melphalano;
 - ✓ Alcalóides: docetaxel, etoposídeo, irinotecano, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina;
 - ✓ Antimetabólitos (5FU, gencitabina, citarabina, metotrexato);
 - ✓ Citotóxicos (bleomicina, capecitabina, doxorubicina, mitomicina);
 - ✓ Inibidor tirosina quinase (imatinibe, sorafenibe);
 - ✓ Platinas (carboplatina, cisplatina, oxaliplatina).
- Uso de anticorpos monoclonais no último mês
- Corticoterapia no último mês (definido início de uso pelo menos 14 dias antes do episódio de bacteremia, em uso diário e regular de prednisona na dose maior ou igual a 0,5mg/kg/dia ou glicocorticoide em dose equivalente) (182)
- Radioterapia no último mês
- Neutropenia – vigente e no último mês
- Neutropenia grave - vigente e no último mês
- Neutropenia prolongada – vigente e no último mês
- Uso de dispositivos invasivos dentro de 48 horas anteriores ao episódio de bacteremia
 - ✓ Cateter venoso central (CVC) – curta ou longa permanência
 - ✓ Sonda vesical de demora (SVD)
 - ✓ Ventilação mecânica (VM) invasiva
- Internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) nas últimas 48 horas
- Uso de antimicrobianos (ATB) no último mês
- Diabetes Mellitus (DM) prévia diagnosticada (183)
- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) prévia diagnosticada (183)
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) prévia diagnosticada (183)

- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) prévia diagnosticada (183)
- Tabagismo: tabagistas atuais e ex-tabagistas, definidos por indivíduo com hábito de fumo de tabaco regular e diário por um ano ou mais prévio, independentemente do tempo de interrupção do hábito de fumar.
- Vacina anti-pneumocócica prévia, qual e quando; dados obtidos através do banco de dados eletrônico do CRIE-HCFMUSP (Centro de Regulação de Microbiológicos Especiais)
- Episódio de bacteremia
 - ✓ Caracterização epidemiológica: infecção comunitária ou infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS);
 - ✓ Sítio da infecção
 - ✓ Tratamento instituído no momento da bacteremia
 - ✓ Bacteremia Polimicrobiana (hemocultura positiva para *Streptococcus pneumoniae* e outro agente concomitantemente na mesma amostra)

4.5.3 Análise estatística

Todos os episódios foram incluídos para análise descritiva e estatística de todas as variáveis. Foram descritas as características dos pacientes, com uso de frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e medidas resumo (média e desvio padrão) para as variáveis quantitativas (184).

Foram descritas as mortalidades em 48h e até 10 dias segundo as características avaliadas e verificada a associação das características com os desfechos com uso de testes qui-quadrado, testes da razão de verossimilhanças ou testes exatos de Fisher e comparadas as características quantitativas segundo desfechos com uso de testes Mann-Whitney ou testes t-Student. Foram estimados os *Odds Ratio* (OR) de cada variável com os desfechos com os respectivos intervalos de 95% de confiança com uso de regressão logística bivariada(184).

Foram testados nos modelos múltiplos todas as variáveis que nos testes bivariados apresentaram nível de significância de 0,10 ($p < 0,1$) com uso de regressão logística múltipla e selecionadas as variáveis dos modelos finais pelo método *stepwise* com critério de seleção *Backward* com entrada e saída em 5%.

A sobrevida dos pacientes foi estimada segundo cada variável com uso da função Kaplan-Meier seguidos de testes log-rank para comparar as sobrevidas entre as categorias das variáveis qualitativas. Foram calculados os *Hazard Ratios* (HR) com os respectivos intervalos com 95% de confiança com uso de regressão de Cox bivariadas. Foram testadas no modelo múltiplo todas as variáveis que nos testes bivariados apresentaram nível de significância de 0,10 ($p < 0,1$) com uso de regressão múltipla de Cox e selecionadas as variáveis do modelo final pelo método *stepwise* com critério de seleção *Backward* com entrada e saída em 5%(185).

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0, e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 Resultados

Foram identificados no período do estudo 165 episódios de bacteremia por *S. pneumoniae* em 161 pacientes. Para a análise, foram incluídos apenas o primeiro episódio de cada paciente, sendo excluídos 4 recidivas. Assim, 161 episódios em 161 pacientes foram incluídos na análise estatística.

As características demográficas e clínicas dos indivíduos estão descritas na tabela 2. A média de idade foi de 61,67 anos, sendo 101 homens (62,7%). Todos os pacientes eram portadores de alguma neoplasia, sendo 75,2% (121) portadores de tumores sólidos e 24,8% (40) de neoplasias hematológicas. Quase um terço dos pacientes (29,2%) eram portadores de tumores do trato respiratório, cavidade oral ou cabeça e pescoço.

Entre as comorbidades, observaram-se 78 portadores de DPOC (48,45%), com uma proporção de 54,7% tabagistas ou ex-tabagistas (88 pacientes), 75 hipertensos (46,6%), 33 diabéticos (20,5%), 8 portadores de SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)/ HIV (*Human Immunodeficiency Virus* – Vírus da Imunodeficiência Humana) e 1 paciente esplenectomizado.

Tabela 2 - Descrição das características demográficas avaliadas em 161 pacientes

Características Demográficas	Descrição, n (%)
Gênero	
Feminino	60 (37,3)
Masculino	101 (62,7)
Idade (anos)	
média ± DP	61,7 ± 11,9
mediana (mín.; máx.)	62,1 (27,2; 91,1)
Etnia	
Amarelo	2 (1,2)
Branco	104 (64,6)
Negro	27 (16,8)
Pardo	28 (17,4)
Neoplasia, n (%)	
Tumores sólidos	121 (75,2%)
Cabeça e pescoço ¹	24 (14,9)
TGI ²	44 (27,3)
Trato respiratório	23 (14,3)
Fígado/Vias Biliares	10 (6,2)
Mamas	6 (3,7)
Pâncreas	4 (2,5)
Genitourinário feminino	4 (2,5)
Ossos/Cartilagem/PPM ³	4 (2,5)
Genitourinário masculino	1 (0,6)
Timo/Parótidas	1 (0,6)
Neoplasias hematológicas	40 (24,8%)
MM	20 (12,4)
Linfoma não Hodgkin	14 (8,7)
Linfoma Hodgkin	4 (2,5)
Leucemias	2 (1,2)
Comorbidades	
HAS	75 (46,6)
DM	33 (20,5)
ICC	12 (7,5)
DPOC	78 (48,4)
Tabagismo	88 (54,7)
Esplenectomia	1 (0,6)
SIDA/HIV	8 (5)
Metástases	90 (55,9)
KARNOFSKY	
90/100	62 (40,3)
70/80	62 (40,3)
< 70	30 (19,5)
ECOG	
0/1	86 (54,8)
2/3/4	71 (45,2)

¹Cabeça e pescoço, cavidade oral, laringe e faringe; ²Trato gastrointestinal (esôfago, estômago, intestino delgado e grosso, ânus e reto; ³Pele e partes moles

A caracterização dos episódios de infecção, com dados microbiológicos e clínicos, encontra-se na Tabela 3. As infecções foram classificadas como comunitárias em 32,9% dos episódios, em 67,1% como IRAS. Entre todos os episódios de bacteremia, 66,5% (107) ocorreram em pacientes que haviam

sido submetidos a procedimento invasivo, quimioterapia ou internação com duração maior do que 48 horas nos últimos 30 dias.

Mais da metade da casuística apresentou febre nas 48 horas que antecederam a infecção pneumocócica (97/60,2%). A infecção teve como foco primário o pulmão em 79,5% dos casos (128).

Em relação à neutropenia, 26,7% dos pacientes apresentaram neutropenia no mês anterior ao episódio, e 23,6% apresentavam neutropenia vigente no momento da infecção. A mortalidade em 48 horas foi de 20,5%, e em 10 dias de 33,5%.

Tabela 3 - Descrição das características avaliadas dos 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Características do Episódio	Descrição n; (%)
Infecção comunitária	53 (32,9)
Infecção relacionada a assistência à saúde (IRAS)	108 (67,1)
Sítio primário de infecção, n (%)	
➤ Pulmão	128 (79,5)
➤ Abdome	16 (9,9)
➤ Infecção de Corrente Sanguínea	7 (4,3)
➤ Sistema Nervoso Central	3 (1,9)
➤ Orofaringe/Seios da face	2 (1,2)
➤ Pele e Partes Moles	2 (1,2)
➤ Vias biliares	2 (1,2)
➤ Vias urinárias	1 (0,6)
SOFA (pontos)	
➤ média ± DP	5,32 ± 3,55
➤ mediana (mín.; máx.)	5 (0; 17)
Procedimento invasivo/quimioterapia/internação por mais de 48h nos últimos 30 dias	107 (66,5)
Febre nas 48h anteriores ao episódio	97 (60,2)
Uso de antibiótico no último mês	50/160 (31,3)
Radioterapia último mês	28 (17,4)
Quimioterapia último mês	94 (58,4)¹
• Agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucil, melphalano)	13/74 (17,6)
• Alcalóides (docetaxel, etoposídeo, irinotecano, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina)	37/74 (50)
• Antimetabólitos (5FU, gencitabina, citarabina, metotrexato)	14/74 (18,9)
• Citotóxicos (bleomicina, capecitabina, doxorubicina, mitomicina)	14/74 (18,9)
• Inibidor tirosina quinase (imatinibe, sorafenibe)	3/74 (4,1)
• Platinas (carboplatina, cisplatina, oxaliplatina)	38/74 (51,4)
• Antagonista estrogênio (tamoxifeno)	1/74 (1,4)
• Anticorpo monoclonal (cetuximab)	1/74 (1,4)
• Anticorpos último mês	4 (2,5)
• Corticoterapia último mês	50 (31,1)

Continua...

Tabela 3 (continuação) - Descrição das características avaliadas dos 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Características do Episódio	Descrição n; (%)
Dispositivos invasivos 48h antes do episódio	17 (10,6)
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de cateter venoso central curta ou longa duração • Presença de traqueostomia • Sonda vesical de demora • Ventilação mecânica • UTI 48h antes do episódio 	8 (5) 6 (3,8) 2 (1,2) 1 (0,6) 1 (0,6)
Neutropenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia último mês • Neutropenia vigente • Neutropenia grave vigente • Neutropenia prolongada último mês • Neutropenia febril nas 48h anteriores ao episódio 	43 (26,7) 38 (23,6) 34 (21,1) 10 (6,2) 30 (18,6)
Sensibilidade da Cepa	
Sensibilidade Penicilina Não-Meningite, n (%)	140 (99,3%)
Sensibilidade Penicilina Meningite, n (%)	113 (80,1%)
Sensibilidade Ceftriaxone Não-Meningite, n (%)	146 (100%)
Sensibilidade Ceftriaxone Meningite, n (%)	140 (95,9%)
<ul style="list-style-type: none"> • MIC Penicilina <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana (mín.; máx.) • MIC Ceftriaxone <ul style="list-style-type: none"> ○ mediana (mín.; máx.) • Clindamicina sensível • Cloranfenicol sensível • Eritromicina sensível • Levofloxacino sensível • Sulfametoxazol/Trimetoprim sensível • Tetraciclina sensível • Vancomicina sensível 	(N = 141) 0,016 (0,006; 4) (N = 145) 0,016 (0,001; 1) 141 (91,6) 154 (99,4) 136 (87,7) 155 (100) 88 (57,1) 124 (81,6) 155 (100)
Vacinação	
<ul style="list-style-type: none"> • Sorotipo vacinal VCV 13² • Sorotipo vacinal VPV 23³ • Vacina pneumocócica antes do episódio • Vacinação antipneumocócica em qualquer momento • Outras vacinas antes do episódio 	61/120 (50,8) 89/120 (74,2) 4/9 (45) 9/161 (5,6) 30/161 (18,6)
Tratamento Antimicrobiano	
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas (Oxacilina, Amoxicilina, Piperacilina/Tazobactam) • Glicopeptídeo/Linezolida • Cefalosporina 3^a e 4^a geração • Quinolonas • Clindamicina • Sulfametoxazol/Trimetoprim (SMX-TMP) 	90/160 (56,3) 82/160 (51,3) 72/160 (45) 29/160 (18,1) 7/160 (4,4) 1/160 (0,6)

Continua...

Tabela 3 (conclusão) - Descrição das características avaliadas dos 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Características do Episódio	Descrição n; (%)
Bacteremia polimicrobiana	24 (14,9)
<ul style="list-style-type: none"> • Gram-positivo <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Staphylococcus spp</i>⁴ ✓ Outros <i>Streptococcus spp</i> (que não pneumoniae) • Gram-negativo <ul style="list-style-type: none"> ✓ Enterobactérias⁵ ✓ Não-fermentadores⁶ 	3 (50) 3 (50) 11 (57,9) 8 (42,1)
Evolução	
<ul style="list-style-type: none"> • Óbito em 48h • Óbito em 10 dias 	33 (20,5) 54 (33,5)

¹Dados disponíveis somente em 74 de 94 episódios que referiram quimioterapia prévia; ²Vacina VCV 13, ou vacina pneumocócica conjugada valente 13; ³Vacina VPV 23, ou vacina pneumocócica polissacarídea valente 23; ⁴*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo*, *Staphylococcus epidermidis*; ⁵*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Morganella morganii*; ⁶*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. NOTA: MIC significa "Minimum inhibitory concentration" ou concentração inibitória mínima.

Informações sobre os sorotipos estavam disponíveis em 124 cepas (figura 1; tabela 4). O mais prevalente foi o sorotipo 3 (10%), seguido do 9N (6,67%). Em 62 episódios (51,67%), o sorotipo do Pneumococo pertencia à vacina conjugada valente 13 (VCV 13), e em 96 (80%) pertenciam às cepas da vacina polissacarídea 23 (VPV) 23.

Figura 1 - Sorotipos identificados em 124 cepas de 161 episódios de bacteremias por *Streptococcus pneumoniae*

Tabela 4 - Distribuição dos Sorotipos em 124 cepas identificadas em 161 episódios por *Streptococcus pneumoniae*

Sorotipo	%	N
3	9,68	12
9N	6,45	8
19A	5,65	7
23F	5,65	7
6A	5,65	7
11A	4,84	6
12F	4,84	6
6B	4,84	6
8	4,03	5
14	4,03	5
4	3,23	4
5	3,23	4
15A	3,23	4
15B	3,23	4
7F	3,23	4
19F	2,42	3
22F	2,42	3
25A	2,42	3
9V	2,42	3
13	1,61	2
17F	1,61	2
23A	1,61	2
24F	1,61	2
6C	1,61	2
10	0,81	1
20	0,81	1
10A	0,81	1
11B	0,81	1
16F	0,81	1
18A	0,81	1
18B	0,81	1
18C	0,81	1
28A	0,81	1
35B	0,81	1
35C	0,81	1
35F	0,81	1
3A	0,81	1

A análise bivariada de fatores associados a mortalidade em 48 horas está demonstrada na Tabela 5. O resultado do modelo final múltiplo está descrito na Tabela 6.

Tabela 5 - Fatores potencialmente associados a mortalidade em 48 horas segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados, em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	Óbito em 48h		OR	IC (95%)		p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
Gênero						0,183
• Feminino	51 (85)	9 (15)	1,00			
• Masculino	77 (76,2)	24 (23,8)	1,77	0,76	4,11	
Idade (anos)			0,98	0,95	1,01	0,122**
• média ± DP	62,4±11,8	58,8 ± 12,3				
	62 (27,2;	62,1				
• mediana (mín.; máx.)	91,1)	(30,8; 85,1)				
Etnia						0,061#
• Amarelo	0 (0)	2 (100)	&			
• Branco	84 (80,8)	20 (19,2)	0,71	0,27	1,91	
• Negro	23 (85,2)	4 (14,8)	0,52	0,13	2,04	
• Pardo	21 (75)	7 (25)	1,00			
Infecção comunitária	43 (81,1)	10 (18,9)	0,86	0,38	1,97	0,720
Infecção relacionada a assistência à saúde	85 (78,7)	23 (21,3)	1,16	0,51	2,66	
Sítio primário de infecção						0,720
• Pulmão	97 (75,8)	31 (24,2)	1,00			0,216#
• Abdome	14 (87,5)	2 (12,5)	0,45	0,10	2,08	
• Infecção de Corrente Sanguínea	7 (100)	0 (0)	&			
• Sistema Nervoso Central	3 (100)	0 (0)	&			
• Orofaringe/Seios da face	2 (100)	0 (0)	&			
• Pele e partes moles	2 (100)	0 (0)	&			
• Vias biliares	2 (100)	0 (0)	&			
• Vias urinárias	1 (100)	0 (0)	&			
Neoplasia						0,870#
• Cabeça e pescoço ¹	16 (66,7)	8 (33,3)	1,00			
• TGI ²	33 (75)	11 (25)	0,67	0,22	1,98	
• Trato respiratório	20 (87)	3 (13)	0,30	0,07	1,32	
• Fígado/Vias Biliares	8 (80)	2 (20)	0,50	0,09	2,93	
• Mamas	5 (83,3)	1 (16,7)	0,40	0,04	4,02	
• Pâncreas	3 (75)	1 (25)	0,67	0,06	7,48	
• Genitourinário feminino	3 (75)	1 (25)	0,67	0,06	7,48	
• Ossos/Cartilagem/PPM	3 (75)	1 (25)	0,67	0,06	7,48	
• Genitourinário masculino	1 (100)	0 (0)	&			
• Timo/Parótidas	1 (100)	0 (0)	&			
• MM	18 (90)	2 (10)	0,22	0,04	1,20	
• Linfoma não Hodgkin	12 (85,7)	2 (14,3)	0,33	0,06	1,86	
• Linfoma Hodgkin	3 (75)	1 (25)	0,67	0,06	7,48	
• Leucemias	2 (100)	0 (0)	&			

Continua...

Tabela 5 (continuação) - Fatores potencialmente associados a mortalidade em 48 horas segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados, em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	Óbito em 48h		OR	IC (95%)		p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
Febre nas 48h anteriores ao episódio	80 (82,5)	17 (17,5)	0,64	0,30	1,38	0,250
Neutropenia último mês	25 (58,1)	18 (41,9)	4,94	2,19	11,14	<0,001
Neutropenia vigente	21 (55,3)	17 (44,7)	5,41	2,37	12,39	<0,001
Neutropenia grave último mês	22 (57,9)	16 (42,1)	4,54	1,99	10,32	<0,001
Neutropenia grave vigente	19 (55,9)	15 (44,1)	4,78	2,06	11,08	<0,001
Neutropenia prolongada último mês	7 (70)	3 (30)	1,73	0,42	7,08	0,429*
Neutropenia febril nas 48h anteriores ao episódio	19 (63,3)	11 (36,7)	2,87	1,20	6,86	0,015
Uso de ATB no último mês	41 (82)	9 (18)	0,83	0,35	1,95	0,670
KARNOFSKY						0,116
• 90/100	53 (85,5)	9 (14,5)	1,00			
• < 90	69 (75)	23 (25)	1,96	0,84	4,59	
ECOG						0,357
• 0/1/2	96 (80,7)	23 (19,3)	1,00			
• 3/4	28 (73,7)	10 (26,3)	1,49	0,64	3,50	
SOFA			1,40	1,23	1,60	<0,001£
• média ± DP	4,47±2,83	8,64 ± 4,14				
• mediana (mín.; máx.)	4 (0; 15)	8 (2; 17)				
Radioterapia último mês	20 (71,4)	8 (28,6)	1,73	0,68	4,37	0,244
Quimioterapia último mês	72 (76,6)	22 (23,4)	1,56	0,70	3,47	0,279
Metástases	69 (76,7)	21 (23,3)	1,50	0,68	3,30	0,315
Anticorpos último mês	3 (75)	1 (25)	1,30	0,13	12,94	>0,999*
Corticoterapia último mês	39 (78)	11 (22)	1,14	0,51	2,58	0,751
Dispositivos invasivos 48h antes do episódio	15 (88,2)	2 (11,8)	0,49	0,11	2,24	0,528*
• Presença de CVC curta ou longa	7 (87,5)	1 (12,5)	0,54	0,06	4,55	>0,999*
• Presença de TQT	5 (83,3)	1 (16,7)	0,76	0,09	6,70	>0,999*
• SVD	2 (100)	0 (0)	&			>0,999*
• VM	1 (100)	0 (0)	&			>0,999*
• UTI 48h antes do episódio	1 (100)	0 (0)	&			>0,999*
Sensibilidade da cepa						
MIC Penicilina			0,57	0,18	1,86	0,771£
• mediana (mín.; máx.)	0,016 (0,008; 4)	0,016 (0,006; 1)				
MIC Ceftriaxone			0,87	0,13	5,91	0,856£
• mediana (mín.; máx.)	0,016 (0,004; 1)	0,016 (0,001; 1)				
• Cepa sensível a penicilina (MIC não-meningite)	112 (80)	28 (20)	&			>0,999*
• Cepa sensível a ceftriaxone (MIC não-meningite)	116 (79,5)	30 (20,5)	&			&
○ Clindamicina	113 (80,1)	28 (19,9)	1,36	0,29	6,50	>0,999*
○ Cloranfenicol	124 (80,5)	30 (19,5)	&			0,200*
○ Eritromicina	107 (78,7)	29 (21,3)	2,30	0,50	10,55	0,368*
○ Levofloxacino	124 (80)	31 (20)	&			&
○ SMX/TMP	67 (76,1)	21 (23,9)	1,99	0,84	4,68	0,113
○ Tetraciclina	97 (78,2)	27 (21,8)	2,32	0,65	8,27	0,184
○ Vancomicina	124 (80)	31 (20)	&			&

Continua...

Tabela 5 (conclusão) - Fatores potencialmente associados a mortalidade em 48 horas segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados, em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	Óbito em 48h		OR	IC (95%)		p
	Não	Sim		Inferior	Superior	
Vacinação						
• Vacinação antipneumocócica em qualquer momento	9 (100)	0 (0)	&			&
• Outras vacinas antes da bacteremia	8 (100)	0 (0)				0,046
• Sorotipo vacinal VCV 13 ³	45 (73,8)	16 (26,2)	2,64	1,00	6,99	0,618
• Sorotipo vacinal VPV 23 ⁴	71 (79,8)	18 (20,2)	1,32	0,44	3,91	>0,999*
• Vacina pneumocócica antes do episódio	4 (100)	0 (0)	&			
Comorbidades						
• HAS	62 (82,7)	13 (17,3)	0,69	0,32	1,51	
• DM2	32 (97)	1 (3)	0,09	0,01	0,71	0,353
• ICC	12 (100)	0 (0)	&			0,005
• DPOC	64 (82,1)	14 (17,9)	0,74	0,34	1,60	0,128*
• Tabagismo	73 (83)	15 (17)	0,63	0,29	1,36	0,437
• Esplenectomia	1 (100)	0 (0)	&			0,234
• SIDA/HIV	6 (75)	2 (25)	1,31	0,25	6,82	>0,999*
Tratamento						
• Instituído nas primeiras 24h	115 (81)	27 (19)	0,47	0,16	1,36	0,212*
• Cefalosporina 3ª e 4ª geração	63 (87,5)	9 (12,5)	0,38	0,16	0,88	0,022
• Penicilinas	72 (80)	18 (20)	0,92	0,42	1,98	0,825
• Quinolonas	28 (96,6)	1 (3,4)	0,11	0,01	0,85	0,012
• Glicopeptídeo/Linezolida	67 (81,7)	15 (18,3)	0,75	0,35	1,61	0,455
• SMX/TMP	1 (100)	0 (0)	&			>0,999*
• Clindamicina	5 (71,4)	2 (28,6)	1,57	0,29	8,50	0,634*
Bacteremia polimicrobiana	12 (50)	12 (50)	5,52	2,19	13,94	<0,001*
• Gram-positivo						>0,999*
➤ <i>Staphylococcus spp</i> ⁵	2 (66,7)	1 (33,3)	1,00			
➤ Outros <i>Streptococcus</i>	2 (66,7)	1 (33,3)	1,00	0,03	29,81	
• Gram-negativo						0,650*
➤ Enterobactérias ⁶	6 (54,5)	5 (45,5)	1,00			
➤ BGNF ⁷	3 (37,5)	5 (62,5)	2,00	0,31	12,84	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar.

¹Cabeça e pescoço, cavidade oral, laringe e faringe; ²Trato gastrointestinal (esôfago, estômago, intestino delgado e grosso, ânus e reto; ³Vacina VCV 13, ou vacina pneumocócica conjugada valente 13; ⁴Vacina VPV 23, ou vacina pneumocócica polissacarídea valente 23; ⁵*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase* negativo, *Staphylococcus epidermidis*; ⁶*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Morganella morganii*; ⁷Bacilos Gram-negativos não fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.
NOTA: MIC significa "Minimum inhibitory concentration" ou concentração inibitória mínima.

Tabela 6 - Resultado do modelo múltiplo para explicar a mortalidade em 48h, em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
SOFA	1,37	1,20	1,57	<0,001
Bacteremia polimicrobiana	3,78	1,26	11,32	0,018

Regressão logística múltipla

A Tabela 5 mostra que a presença de neutropenia, no geral, aumentou a chance de mortalidade em 48h ($p < 0,05$), o SOFA foi estatisticamente maior nos pacientes que foram a óbito em 48h ($p < 0,001$), pacientes com diabetes apresentaram menor chance de mortalidade em 48h ($p 0,005$), pacientes em uso de cefalosporina 3ª e 4ª geração e pacientes em uso de quinolonas apresentaram menor chance de mortalidade em 48h ($p 0,022$ e $p 0,012$ respectivamente) e pacientes com bacteremia polimicrobiana apresentaram maior chance de mortalidade em 48h ($p < 0,001$).

A Tabela 6 mostra que conjuntamente, apenas o SOFA e a bacteremia polimicrobiana foram associados estatisticamente a mortalidade em 48h ($p < 0,05$), o aumento de uma unidade no SOFA acarretou aumento de 37% na chance de mortalidade em 48h e a chance de mortalidade em 48h de pacientes com bacteremia polimicrobiana foi 3,78 vezes a chance de pacientes sem bacteremia polimicrobiana.

A análise bivariada de fatores associados a mortalidade em 10 dias está demonstrada na Tabela 7.

O resultado do modelo final múltiplo está descrito na Tabela 8.

Tabela 7 - Fatores potencialmente associados a mortalidade em 10 dias segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados, em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	Óbito em 10 dias		OR	IC (95%)		p
	Não	Sim		Infe rior	Superior	
Gênero						0,034
• Feminino	46 (76,7)	14 (23,3)	1,00			
• Masculino	61 (60,4)	40 (39,6)	2,16	1,05	4,42	
Idade (anos)			1,01	0,98	1,04	0,643**
• média ± DP	61,3 ± 11,7	62,3 ± 12,4				
• mediana (mín.; máx.)	61,3 (27,2; 85,7)	63,1 (30,8; 91,1)				
Etnia						0,159#
• Amarelo	0 (0)	2 (100)	&			
• Branco	68 (65,4)	36 (34,6)	1,12	0,46	2,72	
• Negro	20 (74,1)	7 (25,9)	0,74	0,23	2,38	
• Pardo	19 (67,9)	9 (32,1)	1,00			
Infecção comunitária	35 (66)	18 (34)	1,03	0,51	2,06	0,937
IRAS¹	72 (66,7)	36 (33,3)	0,97	0,49	1,95	0,937
Sítio primário de infecção						0,018#
• Pulmão	79 (61,7)	49 (38,3)	1,00			
• Abdome	13 (81,3)	3 (18,8)	0,37	0,10	1,37	
• ICS	7 (100)	0 (0)	&			
• SNC	3 (100)	0 (0)	&			
• Orofaringe/Seios da face	2 (100)	0 (0)	&			
• PPM	1 (50)	1 (50)	1,61	0,10	26,37	
• Vias biliares	2 (100)	0 (0)	&			
• Vias urinárias	0 (0)	1 (100)	&			
Neoplasia						0,056#
• Cabeça e pescoço ²	13 (54,2)	11 (45,8)	1,00			
• TGI ³	23 (52,3)	21 (47,7)	1,08	0,40	2,93	
• Trato respiratório	16 (69,6)	7 (30,4)	0,52	0,16	1,71	
• Fígado/Vias Bililares	8 (80)	2 (20)	0,30	0,05	1,69	
• Mamas	4 (66,7)	2 (33,3)	0,59	0,09	3,86	
• Pâncreas	2 (50)	2 (50)	1,18	0,14	9,83	
• Genitourinário feminino	3 (75)	1 (25)	0,39	0,04	4,35	
• Ossos/Cartilagem/PPM	3 (75)	1 (25)	0,39	0,04	4,35	
• Genitourinário masculino	1 (100)	0 (0)	&			
• Timo/Parótidas	1 (100)	0 (0)	&			
• MM	18 (90)	2 (10)	0,13	0,03	0,70	
• Linfoma não Hodgkin	12 (85,7)	2 (14,3)	0,20	0,04	1,08	
• Linfoma Hodgkin	3 (75)	1 (25)	0,39	0,04	4,35	
• Leucemias	0 (0)	2 (100)	&			
Febre nas 48h anteriores ao episódio	72 (74,2)	25 (25,8)	0,42	0,21	0,82	0,010
Neutropenia último mês	20 (46,5)	23 (53,5)	3,23	1,56	6,67	0,001
Neutropenia vigente	16 (42,1)	22 (57,9)	3,91	1,83	8,36	<0,001
Neutropenia grave último mês	17 (44,7)	21 (55,3)	3,37	1,59	7,16	0,001
Neutropenia grave vigente	14 (41,2)	20 (58,8)	3,91	1,78	8,59	<0,001
Neutropenia prolongada último mês	6 (60)	4 (40)	1,35	0,36	4,99	0,733*
Neutropenia febril nas 48h anteriores ao episódio	15 (50)	15 (50)	2,36	1,05	5,29	0,034

Continua...

Tabela 7 (continuação) - Fatores potencialmente associados a mortalidade em 10 dias segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados, em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	Óbito em 10 dias		OR	IC (95%)		p
	Não	Sim		Infe rior	Super ior	
Metástases	53 (58,9)	37 (41,1)	2,22	1,11	4,41	0,022
Uso de ATB no último mês	35 (70)	15 (30)	0,81	0,40	1,67	0,571
KARNOFSKY						0,053
• 90/100	47 (75,8)	15 (24,2)	1,00			
• < 90	56 (60,9)	36 (39,1)	2,01	0,98	4,12	
ECOG						0,032
• 0/1/2	85 (71,4)	34 (28,6)	1,00			
• 3/4	20 (52,6)	18 (47,4)	2,25	1,06	4,77	
SOFA			1,40	1,24	1,60	<0,001£
• média ± DP	4,12 ± 2,65	7,7 ± 3,93				
• mediana (mín.; máx.)	4 (0; 15)	7 (2; 17)				
Radioterapia último mês	17 (60,7)	11 (39,3)	1,35	0,58	3,14	0,479
Quimioterapia último mês	63 (67)	31 (33)	0,94	0,49	1,83	0,858
Anticorpos último mês	1 (25)	3 (75)	6,24	0,63	61,43	0,110*
Corticoterapia último mês	31 (62)	19 (38)	1,33	0,66	2,67	0,421
Dispositivos invasivos 48h antes do episódio	14 (82,4)	3 (17,6)	0,39	0,11	1,42	0,142
• Presença de CVC curta ou longa	6 (75)	2 (25)	0,65	0,13	3,32	0,719*
• Presença de TQT	5 (83,3)	1 (16,7)	0,38	0,04	3,31	0,665*
• SVD	2 (100)	0 (0)	&			0,551*
• VM	1 (100)	0 (0)	&			>0,999*
UTI 48h antes do episódio	0 (0)	1 (100)	&			0,335*
MIC Penicilina			1,16	0,62	2,19	0,904£
• média ± DP	0,19±0,452	0,235 ± 0,673				
• mediana (mín.; máx.)	0,016 (0,008; 2)	0,016 (0,006; 4)				
MIC Ceftriaxone			1,31	0,27	6,23	0,369£
• média ± DP	0,101 ± 0,212	0,114 ± 0,225				
• mediana (mín.; máx.)	0,016 (0,004;1)	0,016 (0,001; 1)				
Sensibilidade da Cepa						
• Penicilina Não-Meningite	94 (67,1)	46 (32,9)	&			0,333*
• Ceftriaxone Não-Meningite	96 (65,8)	50 (34,2)	&			&
• Clindamicina	95 (67,4)	46 (32,6)	1,09	0,32	3,73	>0,999*
• Cloranfenicol	104 (67,5)	50 (32,5)	&			0,329*
• Eritromicina	89 (65,4)	47 (34,6)	1,98	0,62	6,31	0,241
• Levofloxacino	104 (67,1)	51 (32,9)	&			&
• SMX/TMP	57 (64,8)	31 (35,2)	1,35	0,68	2,68	0,398
• Tetraciclina	80 (64,5)	44 (35,5)	2,02	0,76	5,35	0,153
• Vancomicina	104 (67,1)	51 (32,9)	&			&

Continua...

Tabela 7 (conclusão) - Fatores potencialmente associados a mortalidade em 10 dias segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados, em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	Óbito em 10 dias		OR	IC (95%)		p
	Não	Sim		Infe rior	Superior	
Vacinação						
• Sorotipo vacinal VCV13 ⁴	36 (59)	25 (41)	2,72	1,21	6,14	0,014
• Sorotipo vacinal VPV23 ⁵	62 (69,7)	27 (30,3)	0,92	0,38	2,20	0,842
• Vacinação anti-pneumocócica	9 (100)	0 (0)	&			&
• Outras vacinas antes da bacteremia	8 (100)	0 (0)	&			&
• Vacina antes do episódio	4 (100)	0 (0)	&			0,539*
Comorbidades						
• HAS	52 (69,3)	23 (30,7)	0,79	0,41	1,52	0,471
• DM2	27 (81,8)	6 (18,2)	0,37	0,14	0,96	0,036
• ICC	10 (83,3)	2 (16,7)	0,37	0,08	1,77	0,340*
• DPOC	53 (67,9)	25 (32,1)	0,88	0,46	1,69	0,698
• Tabagismo	61 (69,3)	27 (30,7)	0,75	0,39	1,45	0,399
• Esplenectomia	1 (100)	0 (0)	&			>0,999*
• SIDA/HIV	5 (62,5)	3 (37,5)	1,20	0,28	5,22	>0,999*
Tratamento						
• Instituído nas primeiras 24h	98 (69)	44 (31)	0,36	0,13	0,97	0,038
• Cefalosporina 3ª e 4ª geração	57 (79,2)	15 (20,8)	0,33	0,16	0,67	0,002
• Penicilinas (Oxacilina, Amoxicilina, Piperacilina/Tazobactam)	55 (61,1)	35 (38,9)	1,71	0,87	3,36	0,119
• Quinolonas	28 (96,6)	1 (3,4)	0,05	0,01	0,40	<0,001
• Glicopeptídeo/Linezolida	51 (62,2)	31 (37,8)	1,45	0,75	2,81	0,266
• SMX/TMP	1 (100)	0 (0)	&			>0,999*
• Clindamicina	5 (71,4)	2 (28,6)	0,78	0,15	4,14	>0,999*
Bacteremia polimicrobiana	10 (41,7)	14 (58,3)	3,40	1,39	8,28	0,005
• Gram-positivo						>0,999*
○ <i>Staphylococcus spp</i> ⁶	2 (66,7)	1 (33,3)	1,00			
○ Outros Streptococcus	2 (66,7)	1 (33,3)	1,00	0,03	29,81	
• Gram-negativo						0,147*
○ Enterobactérias ⁷	6 (54,5)	5 (45,5)	1,00			
○ BGNNF ⁸	1 (12,5)	7 (87,5)	8,40	0,76	93,34	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar

¹Infeção relacionada a assistência à saúde; ²Cavidade oral, faringe e laringe; ³Trato gastrointestinal, inclusive retroperitônio; ⁴Vacina VCV 13, ou vacina pneumocócica conjugada valente 13; ⁵Vacina VPV 23, ou vacina pneumocócica polissacarídea valente 23; ⁶*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo*, *Staphylococcus epidermidis*; ⁷*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Morganella morganii*; ⁸Bacilos Gram-negativos não fermentadores *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. NOTA: MIC significa "Minimum inhibitory concentration" ou concentração inibitória mínima.

Tabela 8 - Resultado do modelo múltiplo para explicar a mortalidade até 10 dias em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Febre nas 48h anteriores ao episódio	0,35	0,14	0,88	0,026
Neutropenia vigente	4,01	1,38	11,65	0,011
ECOG (3/4)	5,93	2,04	17,22	0,001
SOFA	1,41	1,20	1,66	<0,001
Quinolonas	0,08	0,01	0,71	0,023

Regressão logística múltipla

A Tabela 7 mostra que, isoladamente, o gênero masculino, o sítio primário de infecção (pulmão e pele e partes moles), a presença febre nas 48h anteriores ao episódio, a neutropenia, presença de metástases, ECOG, SOFA, sorotipo vacinal VCV 13, DM2, tratamento instituído nas primeiras 24h, uso de cefalosporina de 3ª e 4ª geração, quinolonas e bacteremia polimicrobiana apresentaram associação estatisticamente significativa com a mortalidade até 10 dias ($p < 0,05$).

Pela Tabela 8, tem-se que, conjuntamente, pacientes que apresentaram febre nas 48h anteriores ao episódio apresentaram 65% menor chance de mortalidade em até 10 dias, pacientes com neutropenia vigente apresentaram chance de mortalidade em até 10 dias 4,01 vezes a chance de pacientes sem neutropenia vigente, pacientes com ECOG (3/4) apresentaram 5,93 vezes a chance de mortalidade em até 10 dias comparado ao pacientes com ECOG (0/1/2), o aumento de uma unidade no SOFA acarretou aumento de 59% na chance de mortalidade até 10 dias, e a chance de mortalidade até 10 dias em pacientes que usaram quinolonas foi 92% menor.

A análise da estimativa de sobrevida e características avaliadas encontra-se nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9 - Estimativa de sobrevida dos pacientes segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*.

Variável	Tempo mediano estimado	IC (95%)		HR	IC (95%)		Óbitos	Total N	%	p
		Inferior	Superior		Inferior	Superior				
Gênero										0,131
Feminino	85,00	16,68	153,32	1,00			44	60	73,3	
Masculino	40,00	0,00	86,56	1,32	0,92	1,90	83	101	82,2	
Idade (anos)				1,00	0,99	1,01				0,942*
Etnia										0,092
Amarelo	2,00	#		4,24	0,97	18,55	2	2	100	
Branco	62,00	0,00	126,12	0,87	0,55	1,39	79	104	76	
Negro	85,00	49,38	120,62	1,02	0,57	1,82	23	27	85,2	
Pardo	53,00	0,00	143,75	1,00			23	28	82,1	
Infecção comunitária	105,00	0,00	257,86	0,73	0,50	1,07	37	53	69,8	0,104
IRAS	53,00	20,75	85,25	1,37	0,93	2,01	90	108	83,3	0,104
Febre nas 48h anteriores ao episódio	105,00	40,07	169,93	0,72	0,51	1,03	74	97	76,3	0,064
Neutropenia										
Neutropenia último mês	8,00	0,00	35,78	1,92	1,31	2,81	38	43	88,4	0,001
Neutropenia vigente	3,00	0,00	10,25	1,88	1,26	2,80	33	38	86,8	0,001
Neutropenia grave último mês	7,00	0,00	14,25	2,23	1,50	3,32	35	38	92,1	<0,001
Neutropenia grave vigente	3,00	0,00	9,86	2,14	1,42	3,23	31	34	91,2	<0,001
Neutropenia prolongada último mês	32,00	0,00	81,59	1,18	0,58	2,41	8	10	80	0,649
Neutropenia febril nas 48h anteriores ao episódio	8,00	0,00	46,92	1,29	0,83	2,01	24	30	80	0,257
Metástases	39,00	8,96	69,04	1,95	1,35	2,81	80	90	88,9	<0,001
Uso de ATB no último mês	132,00	0,00	293,69	0,78	0,53	1,14	36	50	72,0	0,194
KARNOFSKY										0,022
90/100	193,00	36,74	349,26	1,00			45	62	72,6	
< 90	39,00	13,62	64,38	1,53	1,05	2,21	76	92	82,6	
ECOG										0,004
0/1/2	121,00	32,19	209,81	1,00			89	119	74,8	
3/4	15,00	0,00	39,13	1,78	1,19	2,66	34	38	89,5	
SOFA				1,23	1,17	1,30				<0,001*
RDT último mês	30,00	7,96	52,04	1,55	1,00	2,41	25	28	89,3	0,045
QT último mês	77,00	12,39	141,61	1,02	0,72	1,46	75	94	79,8	0,895
Anticorpos último mês	2,00	#		3,63	1,31	10,08	4	4	100	0,006

Continua...

Tabela 9 (continuação) - Estimativa de sobrevida dos pacientes segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	Tempo mediano estimado	IC (95%)		HR	IC (95%)		Óbitos	Total N	%	p
		Inferior	Superior		Inferior	Superior				
Corticoterapia último mês	43,00	0,00	89,20	1,47	1,02	2,12	45	50	90	0,034
Dispositivos invasivos 48h antes do episódio	52,00	0,00	140,74	0,89	0,50	1,58	13	17	76,5	0,685
CVC curta ou longa 48h antes do episódio	39,00	0,00	140,17	0,91	0,40	2,06	6	8	75	0,813
TQT 48h antes do episódio	40,00	0,00	1037,41	0,70	0,26	1,89	4	6	66,7	0,469
SVD antes do episódio	27,00	#		1,36	0,34	5,51	2	2	100	0,661
VM antes do episódio	27,00	#		2,04	0,28	14,75	1	1	100	0,459
UTI 48h antes do episódio	5,00	#		3,30	0,46	23,98	1	1	100	0,196
Sensibilidade da Cepa										
MIC Penicilina				1,27	0,91	1,76				0,155*
MIC Ceftriaxone				1,96	0,90	4,25				0,090*
Sensibilidade Penicilina Não-Meningite	68,00	25,48	110,52	0,33	0,05	2,38	111	140	79,3	0,232
Sensibilidade Ceftriaxone Não-Meningite	67,00	26,30	107,71				114	146	78,1	#
Clindamicina	77,00	18,83	135,17	1,02	0,53	1,95	110	141	78	0,953
Cloranfenicol	72,00	30,20	113,81	0,03	0,00	0,28	120	154	77,9	<0,001
Eritromicina	68,00	16,57	119,43	1,07	0,62	1,84	106	136	77,9	0,809
Levofloxacino	72,00	28,94	115,06				121	155	78,1	#
SMX/TMP	53,00	0,00	115,51	1,13	0,79	1,63	70	88	79,5	0,494
Tetraciclina	53,00	1,55	104,45	1,54	0,93	2,55	100	124	80,6	0,086
Vancomicina	72,00	28,94	115,06				121	155	78,1	#
Vacinação										
Sorotipo vacinal VCV 13	53,00	0,00	110,94	1,36	0,90	2,04	50	61	82	0,135
Sorotipo vacinal VPV 23	68,00	20,75	115,25	0,89	0,56	1,39	68	89	76,4	0,596
Vacinação anti-pneumocócica	758,00	0,00	1909,1	#			5	9	556	#
Outras vacinas antes da bacteremia	185,00	0,00	528,71	2,57	0,49	13,49	6	8	75	0,248
Vacina antes do episódio	185,00	0,00	437,84	1,40	0,46	4,29	4	4	100	0,548

Continua...

Tabela 9 (conclusão). Estimativa de sobrevida dos pacientes segundo as características avaliadas e resultado dos testes bivariados em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	Tempo mediano estimado	IC (95%)		HR	IC (95%)		Óbitos	Total N	%	p
		Inferior	Superior		Inferior	Superior				
Comorbidades										
HAS	98,00	20,74	175,27	0,81	0,57	1,15	57	75	76	0,227
DM2	512,00	0,00	1084,84	0,72	0,47	1,10	26	33	78,8	0,124
ICC	27,00	0,00	54,16	1,35	0,73	2,52	11	12	91,7	0,331
DPOC	72,00	16,22	127,78	1,21	0,85	1,71	65	78	83,3	0,287
Tabagismo	77,00	19,08	134,92	1,04	0,73	1,47	71	88	80,7	0,841
Esplenectomia	#			0,05	0,00	58,24	0	1	0,0	0,206
SIDA/HIV	53,00	0,00	355,13	0,86	0,38	1,94	6	8	75,0	0,706
Tratamento										
Instituído nas primeiras 24h	72,00	28,21	115,79	0,81	0,46	1,41	113	142	79,6	0,443
Cefalosporina 3ª e 4ª geração	105,00	41,59	168,41	0,85	0,60	1,21	59	72	81,9	0,356
Penicilinas ¹	35,00	0,00	72,19	1,26	0,88	1,79	74	90	82,2	0,201
Quinolonas	645,00	0,00	#####	0,43	0,26	0,72	17	29	58,6	0,001
Glicopeptídeo/ Linezolida	35,00	14,02	55,98	1,53	1,07	2,17	71	82	86,6	0,017
SMX/TMP ²	225,00	#		0,97	0,14	6,96	1	1	100,0	0,975
Clindamicina	50,00	0,00	139,82	0,83	0,34	2,02	5	7	71,4	0,669
Bacteremia polimicrobiana	2,00	0,00	7,76	2,10	1,31	3,37	21	24	87,5	0,001
Gram-positivo										0,832
Staphylococcus spp ³	42,00	0,00	106,01	1,00			3	3	100	
Outros Streptococcus	30,00	0,00	78,01	0,82	0,14	5,01	2	3	66,7	
Gram-negativo										0,128
Enterobactérias ⁴	11,00	0,00	40,13	1,00			9	11	81,8	
BGNF ⁵	1,00	#		2,08	0,73	5,97	8	8	100	
Total	67,00	26,04	107,96				127	161	78,9	

¹Penicilinas: amoxaciina, oxacilina, piperacilina/tazobactam; ²SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprim;; ³Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulase negativo, Staphylococcus epidermidis; ⁴Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterococcus spp, Morganella morganii; ⁵Bacilos Gram-negativos não fermentadores Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii. NOTA: MIC significa "Minimum inhibitory concentration" ou concentração inibitória mínima.

A Tabela 9 mostra que, isoladamente, a neutropenia diminuiu estatisticamente a sobrevida dos pacientes ($p < 0,05$), a presença de metástase, ECOG elevado, maior SOFA, radioterapia no último mês, anticorpos no último mês, corticoterapia no último mês reduziram estatisticamente a sobrevida dos pacientes ($p < 0,05$), pacientes com microrganismo sensível ao Cloranfenicol e que usaram Quinolonas

apresentaram maior sobrevida ($p < 0,001$ e $p 0,001$ respectivamente) e uso de Glicopeptídeo e/ou Linezolida e a presença de bacteremia polimicrobiana reduziram estatisticamente a sobrevida dos pacientes ($p < 0,05$).

Tabela 10 - Resultado do modelo múltiplo para explicar a sobrevida dos pacientes segundo as características avaliadas, em 161 episódios de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*

Variável	HR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
Metástases	1,97	1,34	2,87	<0,001
Karnofsky (<90)	1,56	1,07	2,28	0,021
SOFA	1,27	1,20	1,35	<0,001
Anticorpos último mês	3,25	1,15	9,13	0,026
Bacteremia polimicrobiana	1,69	1,01	2,82	0,046

Regressão múltipla de Cox

Pela Tabela 10, tem-se que, conjuntamente, pacientes que apresentaram metástase tiveram 97% mais risco de óbito do que pacientes sem metástase, pacientes com KARNOFSKY (<90) apresentaram risco de óbito 56% maior do que pacientes com KARNOFSKY (90/100), o aumento em cada unidade do SOFA acarretou 27% de aumento no risco de óbito do paciente, paciente com uso de anticorpos no último mês apresentaram risco de morte 3,25 vezes o risco de pacientes sem anticorpos e a presença de bacteremia polimicrobiana apresentou 69% mais risco de óbito.

Sobre vacinação pneumocócica obteve-se informação em 45 pacientes; destes, 9 haviam recebido a vacinação anti-pneumocócica com a vacina polissacarídea valente 23 (VPV 23) e somente 4 haviam recebido antes do episódio de bacteremia, 10, 12, 25 e 61 meses antes. Em 1 episódio com vacinação prévia, o sorotipo isolado foi não vacinal, 16F (STNV). Nos outros 3 episódios, os sorotipos isolados estão contidos nas vacinas VPV 23 (9N, 11A, 6B) e VCV 13 (6B).

6 Discussão

Infecções da corrente sanguínea ou bacteremias em pacientes com câncer são condições potencialmente graves, pela própria situação de sepse que se apresenta em paciente com imunidade comprometida. No entanto, há pouca informação disponível sobre fatores prognósticos em bacteremias em pacientes portadores de tumores de órgãos sólidos, e ainda menos informações acerca de bacteremias pneumocócicas (121). Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar fatores prognósticos em bacteremias por *S.pneumoniae* em pacientes com câncer. No período entre janeiro de 2009 e julho de 2015, detectamos e analisamos 161 episódios de bacteremias pneumocócicas em 161 pacientes oncológicos.

Nossa casuística foi composta em sua maioria por homens (62,7%), com uma média de idade de 61,3 anos. De fato, sexo masculino e idade acima de 65 anos são fatores de risco reportados para DPLs, inclusive DPLs recorrentes (7, 186, 187). A maioria da nossa casuística foi composta por indivíduos com tumores sólidos (121/75,2%). Entre os tumores sólidos, os mais prevalentes foram os do trato gastrointestinal, seguido dos tumores de cabeça e pescoço e trato respiratório. Entre os tumores hematológicos (40/24,8%), os mais prevalentes foram MM (20/50,0%), seguidos de linfomas não Hodgkin (14/35,0%).

O sítio primário de infecção mais prevalente foi o pulmão (128/79,5%), seguido do abdome (16/9,9%). Pneumonias são realmente o sítio primário de infecção mais comumente encontrados entre as DPLs em pacientes com câncer, inclusive bacteremias pneumocócicas (1, 79, 99, 117, 123).

No presente estudo, as 4 recidivas ocorreram em pacientes portadores de mieloma múltiplo (MM). A associação de MM e DPLs recorrentes já foi reportada previamente (9, 109, 187-190). Entre os diversos tipos de malignidades onco-hematológicas, pacientes portadores de MM têm o maior

risco de aquisição de DPLs, sendo a incidência 6 vezes maior naqueles com MM (673.9 casos/ 100000 por ano) do que na população geral adulta (11.0 casos/100 000 por ano) como demonstrado previamente em um estudo populacional realizado no Canadá (9). Outro estudo enfatizou a bacteremia pneumocócica como um sinal de alerta para MM em pacientes sem quaisquer outras condições preexistentes para infecções pneumocócicas (186). Pacientes portadores de MM são suscetíveis a infecções devido a múltiplas razões, com o principal defeito sendo na imunidade humoral; quase 75% dos pacientes têm uma produção reduzida de imunoglobulinas policlonais, o que leva a uma resposta ineficaz de anticorpos a um estímulo antigênico (191-193). Outros mecanismos descritos incluem defeitos no sistema complemento, especialmente na ligação do C3b ao *S. pneumoniae*, o que é correlacionado com o aumento da incidência de infecções pneumocócicas, pois a opsonização com um complemento é essencial para interação granulocítica com o pneumococo (194).

Os fatores independentes detectados, derivados da análise multivariada, associados a mortalidade em 48h, foram a presença de bacteremia polimicrobiana (BP) (OR 3,78; p 0,018) e o SOFA (OR 1,37 a cada aumento de 1 pontuação; p<0,001). A mortalidade em 10 dias teve como fatores associados febre nas 48h anteriores ao episódio (protetor - OR 0,35, p 0,026), neutropenia vigente (OR 4,01; p 0,011), ECOG 3 ou 4 (OR 5,93; p 0,001), SOFA (OR 1,41 a cada ponto, p< 0,001) e uso de quinolonas (protetor – OR 0,08; p 0,023) com 92% de redução de mortalidade associada.

Em relação à sobrevida, os fatores associados foram em sua maioria relacionados a inaptidão ou deficiência funcional do paciente (Karnofsky (<90) HR 1,56; p 0,021), das características inerentes a sua doença oncológica de base (presença de metástases – HR 1,97; p<0,001) e seu tratamento especificamente (uso de anticorpos no último mês – HR 3,25; p 0,026), sendo somente dois relacionados ao episódio infeccioso: SOFA (HR 1,27 a cada ponto; p < 0,001) e bacteremia polimicrobiana (HR 1,69; p 0,046).

A bacteremia polimicrobiana já foi associada a piores prognósticos e desfechos desfavoráveis em diversos estudos prévios na população geral (48, 195-198). Pittet et al. demonstraram em 1993 (195) um pior

prognóstico das BPs nosocomiais em relação às aquelas com patógeno único ($p < 0,05$; OR 1,85), sendo fator independente para mortalidade. Por conseguinte, em 1997 (196), demonstraram-se, entre 1745 bacteremias, dois fatores microbiológicos independentes para mortalidade em 28 dias: pneumonia como sítio de infecção primário (OR 2,74, $p < 0,001$) e bacteremia polimicrobiana (OR 1,68; $p < 0,0014$). Da mesma forma, Elting et al. mostraram que a sobrevivência global das bacteremias polimicrobianas era menor do que as monomicrobianas, com resposta terapêutica inferior (50% x 60-94%) (199). Rello et al. também descreveram maior mortalidade global das bacteremias polimicrobianas ($p < 0,05$) (197).

Estudos mais recentemente publicados reforçam a maior gravidade das bacteremias polimicrobianas. Tumbarello et al., em 2009, (48) demonstraram, em pacientes com câncer, que a etiologia polimicrobiana aumentou em 2,7 vezes ($p < 0,02$) o risco de mortalidade em 30 dias em relação à etiologia única das bacteremias, com esse risco sendo acrescido a 3,44 ($p < 0,01$) quando o agente associado era considerado multidrogarresistente. Em 2627 pacientes internados em um hospital geral na Grécia, portadores de comorbidades diversas, não restritas a oncológicas, analisados prospectivamente em um estudo de 2013 (198), a mortalidade em 28 dias após o início da bacteremia foi estatisticamente maior na polimicrobiana do que na monomicrobiana (38,3% x 24,7%, $p < 0,003$). Além disto, após análise na curva ROC, a bacteremia polimicrobiana foi associada com alto APACHE II (que relaciona-se bem com o SOFA score) e mostrou propensão a expressão de sepse grave e choque séptico; na análise multivariada da sobrevivência global, somente 2 fatores foram estatisticamente independentes: bacteremia polimicrobiana (HR) e presença de 2 ou mais comorbidades.

O SOFA score é condição intrinsecamente relacionada à gravidade da sepse, pois reflete a falência dos órgãos no contexto da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) de etiologia infecciosa (181). Ele foi criado para descrever os desfechos de uma sequência de complicações do paciente gravemente enfermo. Apesar de qualquer avaliação de morbidade ser relacionada a mortalidade em algum nível, o SOFA foi desenvolvido para descrever a disfunção orgânica de forma evolutiva. Ele é baseado na avaliação

de cinco sistemas: respiratório, cardiológico, hepático, neurológico e hematológico (plaquetas). No nosso estudo, a elevação de 1 ponto no SOFA foi fator preditor de mortalidade em 48h (OR 1,37; $p < 0,001$) e em 10 dias (OR 1,41; $p < 0,001$), e fator preditivo na redução da sobrevida (HR 1,27; $p < 0,001$).

Xia et. al., 2016, demonstraram que o SOFA foi o único preditor estatisticamente significativo (OR 1.612; $p 0,007$) para mortalidade em 7 dias de pacientes com tumores sólidos admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI), demonstrando que a gravidade do desarranjo fisiológico nos primeiros 6 dias de admissão na UTI teve o maior impacto no prognóstico (200).

Em um estudo brasileiro (201), evidenciou-se que o SOFA elevado no primeiro dia de UTI foi fator preditor independente de mortalidade, com aumento de 17% por ponto na chance de óbito durante a internação ($p < 0,001$), em pacientes com câncer (86% portadores de tumores sólidos). A média de tempo na UTI foi de 7 dias (3-15dias), sendo de no máximo 34 dias intra-hospitalar entre os não-sobreviventes. Surpreendentemente, a presença de complicações relacionadas ao câncer não foi relacionada a mortalidade (OR 1,25, $p 0,131$).

Neste mesmo estudo (201), um estado de desempenho ou “performance status”, aferido pelo ECOG, foi preditor independente de mortalidade quando o valor era 2, 3 ou 4 (OR 4,2; $p < 0,001$). Isso condiz com o encontrado no presente estudo, em que o ECOG 3 ou 4 foi fator preditor de mortalidade em 10 dias (OR 5,93; $p 0,001$). Da mesma forma, outro estudo (202) demonstrou que o valor de ECOG entre 2 e 4 foi fator independente de mortalidade intra-hospitalar (OR 2,39; $p 0,009$) entre portadores de tumores sólidos (55%), tumores sólidos metastáticos (32%) e onco-hematológicos (13%) que necessitaram de suporte ventilatório, o que se confirma em um estudo semelhante (203) que avaliou pacientes com câncer portadores de tumores sólidos (62%), sólidos metastáticos (16%) e onco-hematológicos (22%) admitidos em uma UTI, onde o ECOG entre 2 e 4 também configurou-se como fator independente de mortalidade durante a internação (OR 3,57; $p < 0,001$).

A incidência de neutropenia vigente foi de 23,6% (neutrófilos $< 500\mu\text{l/ml}$), levemente superior a incidência em outros estudos sobre bacteremias pneumocócicas (18%(114); 20,6%(99); 22%(100); 26%(123)). Há uma

explicação biológica para a neutropenia presente no início da bacteremia retardar ou mesmo incapacitar a habilidade de resposta do hospedeiro à infecção (204). As defesas do hospedeiro contra o *S. pneumoniae* são primariamente mediadas por fatores da via humoral, como a formação de anticorpos, sistema complemento e fagocitose. Formação defeituosa de anticorpos de etiologia congênita (agamaglobulinemia) e etiologia secundária (MM, linfomas, infecção pelo HIV, leucemia linfóide crônica) são relacionadas a maior suscetibilidade a infecções pneumocócicas. Neutropenia e disfunção neutrofílica (cirrose, uso de esteroides, diabetes) assim como a remoção defeituosa bacteriana devido a asplenia também predispõem os pacientes a DPLs (192, 194)

No presente estudo, neutropenia vigente foi fator de risco para mortalidade em 10 dias (OR 4,01; p 0,011) na análise multivariada. Diversos estudos apontam a presença de neutropenia como fator de risco independente e significativo para mortalidade por infecção em pacientes com câncer, inclusive quando se tratando especificamente de bacteremias pneumocócicas (1, 26, 27, 94, 97, 99, 100, 123). Ademais, a contagem neutrofílica é indiretamente proporcional à mortalidade. Neutropenias profundas aumentam a chance de morte por infecção (205) (<100: OR 5,45; entre 100 e 500: OR 2,32; entre 500 e 1000: OR 1,86).

Neste presente estudo, escore Karnofsky (<90) (HR 1,56; p 0,021), presença de metástases (HR 1,97; p <0,001) e uso de anticorpos monoclonais (mAbs) no último mês (HR 3,25; p 0,026) foram fatores preditores na sobrevida. O impacto expressivo de comorbidades (206) e do estado funcional na sobrevida do indivíduo com câncer em vigência de bacteremias, descrito através do “Karnofsky status”, não é relatado como fator preditor de início de bacteremia (207), porém é associado com mortalidade e impacto na sobrevida em pacientes com câncer (208). Da mesma forma, a doença oncológica descontrolada ou em franca progressão, evidenciado por crescimento local ou à distância (metástases) é fator associado ao câncer que impacta na sobrevida já previamente consolidado (208).

A relação dos mAbs em pacientes oncológicos com o aumento do risco de infecções graves já é bem documentado na literatura. O uso de mAbs com

ação no EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), como trastuzumab e pertuzumab, indicados principalmente no tratamento do câncer metastático colorretal, é implicado no aumento de risco de infecção grave e neutropenia febril em pacientes portadores de câncer de mama em uma metanálise (209). Da mesma forma, o cituximab e o panitumumab mostram significativo aumento do risco de sepse grave em outra metanálise (RR 4.30, p 0.001) (210).

Já os mAbs que se ligam ao CD52, como o alemtuzumab, que é utilizado na leucemia linfocítica crônica, são associados a profunda imunossupressão e complicações infecciosas, incluindo sepse bacteriana, em diversos estudos(74, 75, 211-213)

Bevacizumab, um mAb que se liga ao fator vascular de crescimento endotelial (VEGF), é aprovado para diversas malignidades como câncer colorretal, renal, pulmonar e glioblastoma. Em uma revisão sistemática que incluiu 41 ECRs, houve aumento no risco de infecção relacionado ao uso do bevacizumab para qualquer infecção (RR 1,45), sendo o risco para infecções graves dose-dependente (OR 1,59) e a incidência global de infecções fatais 0,9% (214).

Rituximab é um anticorpo monoclonal com alvo em células B CD20, indicado para o tratamento de linfomas não-Hodgkin. Em uma revisão recente (215), que objetivou avaliar eventos infecciosos (IE) relacionados ao uso de rituximab, comparando pacientes portadores de doenças auto-imunes com aqueles portadores de malignidades hematológicas, evidenciou-se uma alta mortalidade relacionada a infecções e pior prognóstico (11,4% x 25%, p 0,041) no segundo grupo, com mortalidade global de 35,4% em 30 meses. Além disso, as infecções bacterianas graves foram mais prevalentes no grupo oncológico (p<0,001).

No presente estudo, o uso de fluoroquinolonas (FQ) configurou-se como fator protetor significativo para mortalidade em 10 dias na análise multivariada, com chance 92% menor de óbito (OR 0,08; p 0,023). Estudos prévios já demonstraram uma taxa de cura clínica 8,05% superior e mais rápida em adultos internados com pneumonia comunitária grave tratados com Moxifloxacino (95% IC, 13,19%), em relação a um beta-lactâmico (BL)

associado a um inibidor de beta-lactamase (IBLase) (95% IC, 2,91%), inclusive com menos óbitos nos pacientes tratados com a FQ ($p>0.05$) (216). Outro ensaio clínico sobre o tratamento da pneumonia comunitária em adultos internados com pneumonia moderada a grave mostrou equivalência na eficácia do Moxifloxacino em relação a uma cefalosporina de 3ª geração associada a macrolídeo (Ceftriaxone e Eritromicina), com defervescência mais rápida no grupo da FQ ($p<0.003$), porém sem diferença na mortalidade entre os grupos (217). No entanto, nenhum dos dois ensaios clínicos (216, 217) incluiu pacientes com câncer ou estudou a eficácia microbiológica diante de uma bacteremia pneumocócica.

A monoterapia com FQ em pneumonias (Moxifloxacino ou Levofloxacino) é reservada para pacientes sem doença grave em progressão (218-220). As recomendações para limitar o uso de Moxifloxacino em monoterapia a pacientes com PAC de menor gravidade é fundamentada na escassez de estudos com FQ em monoterapia com inclusão de casos mais graves.

Um estudo (221) que incluiu somente pneumonias graves bacterêmicas em adultos (Pneumonia Severity Index (PSI) > 90) (222), comparando monoterapia com terapia combinada com duas classes de antimicrobianos, evidenciou que a mortalidade no primeiro grupo foi maior (OR 3.0; p 0,02; IC 95% 1,2-7,6). No grupo da monoterapia, as FQs incluídas foram somente Levofloxacino (70,4%) e Ciprofloxacino; o estudo não contemplou pacientes imunodeprimidos ou portadores de câncer.

Analisando pacientes com câncer, uma coorte prospectiva sueca (122) populacional publicada em 2013 por Naucner et. al., onde foram incluídos 229 pacientes com câncer (entre 1580 episódios de pneumonias bacterêmicas pneumocócicas), o tratamento combinado de um BL com macrolídeo (M) ou FQ (Levofloxacino ou Moxifloxacino) foi fator protetor (OR 0,11) para mortalidade em 30 dias quando comparado a monoterapia com BL. No entanto, não foi possível avaliar isoladamente a atuação do macrolídeo ou FQ neste estudo. Por outro lado, é bem documentada a ação em redução de mortalidade e melhora da sobrevida das PACs com o uso de macrolídeos (223), inclusive quando comparado a FQ, como em um estudo prospectivo que envolveu pacientes graves (RR 0,44; p 0,03) (224). Ademais, a terapia com dois antibióticos

envolvendo a associação entre BL + M foi superior à associação BL + FQ em uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos que estudou pacientes com PAC grave, entre eles pacientes portadores de câncer (225).

Em outra metanálise realizada em 2017, avaliando estudos que compararam monoterapia com terapia combinada em pneumonia grave de pacientes internados, não houve diferença na mortalidade entre pacientes recebendo FQ e BL + M. Estudos prospectivos mostraram significativa redução na mortalidade para FQ, sendo que estudos retrospectivos tenderam a mostrar mortalidade mais alta para FQ (226).

Quando avaliadas de forma isolada, as FQs mostraram sucesso terapêutico em pacientes com pneumonia grave (9% de diferença absoluta no sucesso terapêutico). Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que analisaram FQs no tratamento de pneumonias comunitárias, não houve diferença no que concerne à mortalidade entre pacientes que receberam somente FQ e naqueles que receberam terapia combinada de BL + M, ou quaisquer destes em monoterapia. Por outro lado, o sucesso terapêutico nos elegíveis clinicamente na análise por intenção de tratamento foi significativamente maior nos que receberam FQ (227). Uma revisão retrospectiva alemã, com PAC grave e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), estratificada para o regime de tratamento com antibióticos após a admissão na UTI, mostrou que a sobrevida em 30 dias não foi significativamente diferente (p 0,889) entre monoterapia com Moxifloxacino (Moxi-Mono), terapia combinada com Moxifloxacino e outros regimes baseados em BL em monoterapia ou não (228).

A limitação dos estudos avaliando a monoterapia com FQ no paciente grave, a falta de dados de terapia de bacteremias pneumocócicas em pacientes com câncer, além da maioria dos estudos ser baseada em terapia inicialmente empírica de bacteremia pneumocócica ou pneumonia bacterêmica, não nos traz subsídio para justificar de forma consistente o uso de FQ como fator protetor independente para mortalidade em 10 dias. Ademais, o uso de FQ no nosso estudo foi realizado de forma combinada com outros antimicrobianos em 69% das vezes, e foi utilizado tanto em pacientes graves em UTIs quanto em pacientes com doença leve a moderada e/ou em ambiente ambulatorial, não sendo possível avaliar de forma pormenorizada o seu real efeito protetor

na mortalidade em 10 dias neste estudo observacional retrospectivo. Para confirmação, uma coorte prospectiva, randomizada, de preferência avaliando terapêutica definitiva (e não empírica) com estratificação dos pacientes conforme gravidade seria necessária para confirmar este achado.

A presença de febre nas 48h anteriores ao início do episódio também foi fator protetor para mortalidade em 10 dias (OR 0,35, p 0,026). A presença de febre provavelmente encurtou o tempo entre o início da sepse e a demanda por serviços de saúde, com antibioticoterapia mais precoce e melhores desfechos.

Em relação à sensibilidade aos antimicrobianos, nosso estudo apresentou melhor perfil em relação a outros semelhantes prévios. De todas as 141 cepas testadas, a sensibilidade à penicilina foi de 80,1% ($MIC \leq 0,06$), superior à descrita no SENTRY, estudo multicêntrico brasileiro de 2004 (74%, $MIC \leq 0,06$ (172)). Em um estudo de 2003, que compreendeu uma população com 76% de portadores de câncer, a sensibilidade à penicilina também foi inferior à encontrada em nosso estudo (77,6%, $MIC \leq 0,1$ (19)). Em outro estudo brasileiro realizado entre 2013 e 2014, somente com pacientes oncológicos em um centro especializado no Rio de Janeiro (102), a sensibilidade à penicilina foi de 86% ($MIC \leq 2$), inferior ao encontrado em nosso estudo (99,3%, $MIC \leq 2$). Não encontramos cepas com alta resistência à penicilina, sendo o intervalo do MIC entre 0,006 e 4 (mediana 0,016).

Das 145 cepas testadas, 100% foram sensíveis ao Ceftriaxone quando o ponto de corte era para não-meningite ($MIC \leq 1$), sendo 95,9% com $MIC \leq 0,5$ (meningite). A mediana do MIC foi de 0,016, com intervalo entre 0,001 e 1, não havendo cepa com alto nível de resistência. Em outros estudos, a sensibilidade variou de 98% ($MIC \leq 1$)(102) a 99,5% ($MIC \leq 1$)(172).

De forma geral, a sensibilidade aos outros antimicrobianos manteve-se dentro dos mesmos padrões encontrados na literatura, com redução da sensibilidade à Clindamicina (91,6%) em relação a outros estudos (96,4%(172) a 98%(102)), e da Eritromicina (87,7% - 90,6%(172) a 94%(102)). Cloranfenicol (99,4% - 98,9%(172) a 100%(102)), Levofloxacin (100% - 99,8%(172) a 100%(102)), SMX-TMP (57,1% - 44,7%(172) a 60%(102)), Tetraciclina (81,6% - 79,8%(172) a 62%(102)) e Vancomicina (100% - 100%(102, 172)) resultaram sensibilidades superiores ou iguais à referências.

Não foi possível estimar o efeito protetor da vacinação antipneumocócica devido ao pequeno número de pacientes sabidamente vacinados ($n=9$), o que não conferiu poder estatístico suficiente para estimar a diferença de mortalidade entre os episódios de diferentes sorotipos. No entanto, os sorotipos contidos na vacina VCV 13 foram fatores de risco relacionados a mortalidade em 48h (OR 2,64; p 0,046) e 10 dias (OR 2,72; p 0,014) na análise bivariada. Ademais, entre 120 cepas testadas, 61 (50,8%) corresponderam às encontradas na vacina VCV13, e 89 (74,2%) na VPV23, assumindo que, hipoteticamente, a mortalidade em 48h e 10 dias seria potencialmente prevenível por meio de vacinação (102, 229). Infelizmente a informação sobre vacinação da população estudada foi pouco abrangente, devido à descentralização dos dados sobre imunizações dos pacientes estudados, e obtivemos este dado única e exclusivamente do CRIE do HCFMUSP, sendo desconhecido se o paciente recebeu vacina em outro local.

Dos sorotipos, o mais prevalente foi o sorotipo 3 (9,68%), seguido do 9N (6,45%), 19A (5,65%), 23F (5,65%) e 6A (5,65%). Destes, o 3, 9N e 6A são extremamente importantes, devido a sua virulência, juntamente com os sorotipos 19F e 6B. Em particular, o sorotipo 3 é descrito como sendo fortemente encapsulado, quando comparado a outros sorotipos (230, 231), e tende a formar colônias mucoides (232). Essas características são relacionadas a sua alta virulência, conforme protegem a bactéria da fagocitose, inibem a opsonização por complemento e permitem o escape bacteriano das armadilhas neutrofílicas extracelulares. Adicionalmente, os tipos 19A e 23F possuem risco relativo elevado, porém sem significado estatístico (230).

A mortalidade em 48h e em 10 dias foi, respectivamente, de 20,5% e 33,5% no presente estudo. Em estudos semelhantes que observaram os desfechos de bacteremias pneumocócicas em pacientes com câncer, mortalidade em 48h teve uma média de 15% com mediana de 13% (99, 121, 124, 125), e mortalidade em 30 dias teve uma média de 23,08%, com mediana de 21,26% (9, 99, 100, 103, 107, 124). Em estudos prévios multicêntricos (169, 171, 172), verifica-se uma maior mortalidade das DPIs no Brasil e América Latina em relação a países desenvolvidos (233), o que pode explicar, em parte, a elevada mortalidade neste estudo. Além disso, outros fatores possivelmente implicados

seriam os sorotipos mais virulentos encontrados na nossa casuística (102, 230), em especial o sorotipo 3 (234), maior incidência de bacteremias polimicrobianas, sabidamente relacionadas a maior mortalidade (48, 197, 198), maior as implicadas nas DPLs, característica relacionada com maior virulência em alguns estudos (19) e maior incidência de neutropenia em relação a outros estudos prévios.

As limitações do nosso estudo foram o seu caráter retrospectivo, e a realização em centro único com dados obtidos em relatos de terceiros em prontuários físicos, o que pode ter limitado o encontro ideal de informações. Adicionalmente, não obtivemos tempo e dose de tratamento para estimar e comparar a mortalidade entre esquemas antimicrobianos de forma mais detalhada. Não houve estratificação da mortalidade por idade e faltaram informações mais amplas de cobertura vacinal para estimar a sua proteção.

Por outro lado, o estudo apresenta alguns aspectos que o tornam inédito. Nossa casuística foi ampla (n=161), e é o único estudo brasileiro, até o momento, entre os trabalhos que avaliaram fatores prognósticos em bacteremias pneumocócicas em pacientes adultos com câncer. Devido à ampla gama de variáveis incluídas, pudemos concluir diversos fatores prognósticos, confirmar alguns já conhecidos e incluir novas hipóteses, como o provável efeito protetor das quinolonas no tratamento de pneumonias pneumocócicas bacterêmicas no paciente oncológico grave, população raramente alvo de ensaios clínicos. A sorotipagem foi realizada na maioria dos casos (124/161), o que forneceu informações importantes acerca da prevalência, além de estimar o efeito protetor vacinal.

7 Conclusões

1. As bacteremias pneumocócicas apresentaram alta mortalidade em pacientes com câncer, com prognóstico relacionado a fatores intrínsecos do hospedeiro e aos episódios de infecção.
2. Os fatores associados a pior prognóstico foram alto escore do SOFA, bacteremia polimicrobiana, alto escore do ECOG e neutropenia vigente.
3. Fatores adicionais, relacionados à progressão da doença oncológica ou a seu tratamento - pior estado funcional medido por Karnofsky, presença de metástases e terapia com anticorpo monoclonal - também foram associados a pior sobrevida.
4. Presença de febre e uso de quinolonas no tratamento da bacteremia foram fatores de proteção para a mortalidade.
5. A resistência a penicilina detectada foi menor do que a descrita na maioria das séries publicadas.
6. A grande maioria das cepas do *S. pneumoniae* isoladas consistiu de sorotipos incluídos nas vacinas atualmente disponíveis, indicando a necessidade de investimento em otimização desta medida de prevenção.

8 Anexos

Anexo 1 – Ficha para auxílio na coleta dos dados do prontuário de cada paciente

PACIENTE:

DN:	<div><div>Data óbito:</div></div>	DISPOSITIVOS INVASIVOS 48H ANTES:	SÍTIO PRIMÁRIO:
	<div><div>SOFA: PO2/FIO2 + Creat. + Bilirrub. + Hipotensão + Plaq + GCSS =</div></div>	DATA ADMISSÃO:	BACTEREMIA COMUNITÁRIA, IRAS OU IH:
RGHC:		INTERNAÇÕES PRÉVIAS:	ATBS RECEBIDOS:
ETNIA:	<div><div>GÊNERO:</div></div>	MOTIVO ADMISSÃO:	BACTEREMIA TRATADA ESPECIFICAMENTE:
DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO:		DATA DA COLETA:	NEUTROPENIA VIGENTE (ULTIMAS 48H) : NEUTROPENIA (< 500)ÚLTIMO MÊS:
KARNOFSKY/ ECOG:		FEBRE NO MOMENTO DA COLETA:	NEUTROPENIA GRAVE VIGENTE (ULTIMAS 48H) : NEUTROPENIA GRAVE (<100) ÚLTIMO MÊS:
METÁSTASES:		BACTEREMIA POLIMICROBIANA:	NEUTROPENIA PROLONGADA (POR 7 DIAS SEGUIDOS) NO ÚLTIMO MÊS:

Anexo 2 – ECOG e Karnofsky

ECOG		Karnofsky	
Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades sem restrição	0	100%	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença
Restrição a atividades físicas rigorosas, é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária	1	90%	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realizar suas atividades sem esforço
Restrição a atividades físicas rigorosas, é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária	1	80%	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço
Capaz de realizar os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado	2	70%	Cuida de si mesmo, mas não é capaz de atividade normal ou trabalho ativo
Capaz de realizar os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado	2	60%	Necessita de assistência ocasional, capaz de atender a maioria das suas necessidades
Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado	3	50%	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes
Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado	3	40%	Incapaz, necessita de cuidados médicos e assistência especiais
Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou a cadeira	4	30%	Totalmente incapaz, hospitalização é indicada, mas sem iminência de morte
Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou a cadeira	4	20%	Muito doente, hospitalização necessária com tratamento de suporte ativo
Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou a cadeira	4	10%	Moribundo, morte iminente

Anexo 3 – SOFA

Escore SOFA	0	1	2	3	4
Sistemas					
Respiratório PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Hematológico plaquetas 10.000/mm ³	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático bilirrubinas (mg/dl)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12.0
Cardiovascular hipotensão/ uso de drogas vasoativas	Sem hipotensão	PAM < 70	Dopamina <= 5* ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5* ou Norepinefrina <= 0.1*	Dopamina > 15* ou Norepinefrina > 0.1*
Nervoso Central Escala de Coma de Glasgow)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina (mg/dL) ou diurese (mL/d)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 ou < 500	> 5.0 ou < 200
*mcg/kg/min					

Anexo 4 – Parecer do Comitê de Pesquisa da Universidade de São Paulo **APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20/07/2016, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 220/16 intitulado: “**BACTEREMIAS POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EM PACIENTES COM CÂNCER**” apresentado pelo Departamento de RADIOLOGIA E ONCOLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Edson Abdala

Pesquisador (a) Executante: Naihma Salum Fontana

CEP-FMUSP, 22 de Julho de 2016.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 5 – Pareceres Consubstanciados do Comitê de Pesquisa (Plataforma Brasil)

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Bacteremias por *Streptococcus pneumoniae* em Pacientes com Câncer

Pesquisador: Edson Abdala

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57795416.6.0000.0065

Instituição Proponente: INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO - ICESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.755.099

Apresentação do Projeto:

Emenda projeto Bacteremias por *Streptococcus pneumoniae* em Pacientes com Câncer.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever os dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos das bacteremias por *Streptococcus pneumoniae* em pacientes com câncer.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo, estudo retrospectivo. Benefícios a futuros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A alta prevalência de bacteremias estreptocócicas na população com câncer e a alta morbimortalidade relacionada indica a necessidade de adoção de medidas preventivas e terapêuticas eficazes. Este fato, associado a uma literatura mundial escassa sobre o tema específico no paciente oncológico, e praticamente ausente no Brasil, indica a necessidade de um estudo brasileiro considerando fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O conhecimento dos sorotipos causadores das doenças invasivas pneumocócicas, incluindo as bacteremias, é item importante para avaliação da cobertura vacinal eficaz.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 1.755.099

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica, estudo retrospectivo com análise de prontuário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_794785 E1.pdf	15/09/2016 18:48:01		Aceito
Outros	ANEXOIIATUAL.pdf	30/06/2016 16:04:09	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Outros	memosubmissao.pdf	14/04/2016 16:41:51	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Outros	Anexoll.pdf	14/04/2016 16:32:59	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Outros	Viapesq.pdf	14/04/2016 16:32:01	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Folha de Rosto	20160330110346747.pdf	31/03/2016 12:19:55	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOFINAL.docx	12/11/2015 16:33:38	Edson Abdala	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 28 de Setembro de 2016

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**Título da Pesquisa:** Bacteremias por *Streptococcus pneumoniae* em Pacientes com Câncer**Pesquisador:** Edson Abdala**Área Temática:****Versão:** 1**CAAE:** 57795416.6.3001.0059**Instituição Proponente:** INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO - ICESP**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 1.848.634**Apresentação do Projeto:**

O projeto, de pós-graduação, aborda o tema relacionado a ocorrência de bacteremias, em especial aquelas causadas por *Streptococcus pneumoniae*, em pacientes com câncer. De acordo com os autores do projeto, estes episódios são responsáveis por uma alta morbimortalidade nos pacientes oncológicos, e parte destas infecções estão associadas às intervenções invasivas em que o paciente é submetido durante o período de internação. Os autores do projeto realizam uma extensa revisão de estudos relacionados ao tema, incluindo questões de resistência microbiana, impacto da vacina polissacarídea e conjugada. Finalizando com a justificativa “ A alta prevalência de bacteremias estreptocócicas na população com câncer e a alta morbimortalidade relacionada indica a necessidade de adoção de medidas preventivas e terapêuticas eficazes. Este fato, associado a uma literatura mundial escassa sobre o tema específico no paciente oncológico, e praticamente ausente no Brasil, indica a necessidade de um estudo brasileiro considerando fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O conhecimento dos sorotipos causadores das doenças invasivas pneumocócicas, incluindo as bacteremias, é item importante para avaliação da cobertura vacinal eficaz”. Trata-se, pois, de um estudo observacional retrospectivo em pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de neoplasia hematológica ou tumores sólidos com episódios de bacteremia por *S. pneumoniae*.

Endereço: Av. Dr. Amaldo 355 - 3º andar - Sala 90**Bairro:** Cerqueira César**CEP:** 01.246-902**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)3068-2859**Fax:** (11)3085-3505**E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES

Continuação do Parecer: 1.848.634

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário**

Descrever os dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos das bacteremias por *Streptococcus pneumoniae* em pacientes com câncer.

Objetivo Secundário

Descrever as características fenotípicas (sorotipos e resistência antimicrobiana) das cepas e correlacionar os sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* com a cobertura vacinal disponível.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As características observacionais do estudo não submetem os participantes da pesquisa a riscos físicos, no entanto cabe esclarecer a necessidade dos cuidados éticos com a utilização de prontuários e materiais biológicos isolados dos pacientes. Em relação aos benefícios estes não se aplicam diretamente aos participantes, mas sim à comunidade que poderá se beneficiar dos possíveis resultados da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que utilizará dados de pacientes internados com diagnóstico de câncer e episódios de bacteremia por *S. Pneumoniae*. O período de estudo é de janeiro de 2009 a julho de 2015.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram verificados os documentos a seguir.

1-Folha de rosto preenchida e assinada; 2-Resumo com informações básicas do projeto; 3-Solicitação, deferida, de realização do estudo para o Diretor do ICESP; 4-Memorando de apresentação do projeto ao Comitê de Ética da FMUSP; 5-Cadastro do Comitê de Ética FMUSP (2 versões conflitantes); 6-Parecer consubstanciado e aprovado do Comitê de Ética da FMUSP.

Os autores solicitam dispensa do TCLE.

Por ocasião da submissão do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil (PB) e subsequente análise ética, não foi apresentada a aprovação quanto ao mérito científico pelo Conselho Técnico Científico (CTC) do Instituto Adolfo Lutz (IAL) e anuência da alta administração da instituição. Dra. Maria Cristina de Cunto Brandileone, pesquisadora do IAL, teve conhecimento da exigência do CEPIAL para condução da pesquisa na instituição por meio de mensagem eletrônica logo em

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.246-902

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3068-2859

Fax: (11)3085-3505

E-mail: cepial@ial.sp.gov.br

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES

Continuação do Parecer: 1.848.634

seguida da submissão do protocolo de pesquisa no ambiente do CEPIAL. Em novembro de 2016, a exigência foi definitivamente atendida com o encaminhamento do documento de aprovação do CTC/IAL, CTC 03-I/2016 de 28/03/2016, corroborada pela diretoria geral da instituição, e adicionado à PB em 23/11/2016.

Recomendações:

Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise do protocolo de pesquisa em reunião ordinária do CEPIAL de 20/10/2016, alguns pontos de interesse do Instituto Adolfo Lutz (IAL) foram levantados e estão apontados no parecer do colegiado. Este parecer em modo provisório foi direcionado à Dra. Maria Cristina de Cunto Brandileone, pesquisadora do IAL, para inteirar-se do andamento da análise e responder às pendências; isso, visto que a Plataforma Brasil não permite o apontamento de parecer "Pendente" ao CEP da instituição coparticipante e, principalmente, porque certas questões referiram-se à condução da pesquisa no IAL.

Em novembro de 2016, uma carta resposta assinada pela pesquisadora e por Dra. Maria Cecília Outeiro Gorla, diretora do Centro de Bacteriologia do IAL, de 16/11/2016, foi encaminhada e adicionada à Plataforma Brasil em 23/11/2016.

Em resumo, a carta resposta esclareceu o seguinte:

- a submissão do protocolo de pesquisa, incluindo a Folha de rosto, é de responsabilidade do pesquisador da instituição proponente;
- o IAL foi incluído ao protocolo de pesquisa porque os dados de resultados de caracterização (sorotipo e resistência bacteriana) das cepas bacterianas durante a fase de diagnóstico dentro da rotina laboratorial são institucionais;
- as cepas de pneumococo são procedentes do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e Faculdade de Medicina;
- as cepas bacterianas são gerenciadas pelo Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas do Centro de Bacteriologia;
- não haverá ensaios em material clínico e com cepas na instituição;
- o gerenciamento de material clínico e o uso de dados de prontuários são de responsabilidade das instituições hospitalares.

O protocolo de pesquisa está aprovado do ponto de vista ético e em consonância com as diretrizes

Endereço: Av. Dr. Amalado 355 - 3º andar - Sala 90

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.246-902

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3068-2859

Fax: (11)3085-3505

E-mail: cepial@ial.sp.gov.br

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES

Continuação do Parecer: 1.848.634

institucionais.

Considerações Finais a critério do CEP:

O protocolo de pesquisa foi aprovado do ponto de vista ético à luz da Resolução CNS 466/2012 pelo colegiado do CEPIAL com base nas deliberações da reunião ordinária de 17 de novembro de 2016.

Em conformidade com a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, o pesquisador responsável deverá cumprir o item transcrito integralmente a seguir.

XI - Do pesquisador responsável

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Os relatórios deverão ser adicionados ao protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil para análise do CEPIAL a cada seis meses a partir do início da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_794785 E1.pdf	15/09/2016 18:48:01		Aceito
Outros	ANEXOIIATUAL.pdf	30/06/2016 16:04:09	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Outros	memosubmissao.pdf	14/04/2016 16:41:51	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Outros	Anexoll.pdf	14/04/2016 16:32:59	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.246-902

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3068-2859

Fax: (11)3085-3505

E-mail: cepial@ial.sp.gov.br

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES

Continuação do Parecer: 1.848.634

Outros	Viapesq.pdf	14/04/2016 16:32:01	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Folha de Rosto	20160330110346747.pdf	31/03/2016 12:19:55	NAIHMA SALUM FONTANA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOFINAL.docx	12/11/2015 16:33:38	Edson Abdala	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 05 de Dezembro de 2016

Assinado por:
Luz Marina Trujillo
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90**Bairro:** Cerqueira César**CEP:** 01.246-902**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)3068-2859**Fax:** (11)3085-3505**E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

9 Referências

1. Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, Apostolakou H, Mavroudis D, Georgoulas V, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection*. 2004;32(2):65-71.
2. Mitchell AM, Mitchell TJ. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):411-8.
3. Avery OT, Dubos R. The Protective Action of a Specific Enzyme against Type lii *Pneumococcus* Infection in Mice. *J Exp Med*. 1931;54(1):73-89.
4. Brown JS, Hussell T, Gilliland SM, Holden DW, Paton JC, Ehrenstein MR, et al. The classical pathway is the dominant complement pathway required for innate immunity to *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(26):16969-74.
5. Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J, et al.. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis*. 1983;148(6):1136-59.
6. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S67-74.
7. Askim A, Mehl A, Paulsen J, DeWan AT, Vestrheim DF, Asvold BO, et al. Epidemiology and outcome of sepsis in adult patients with *Streptococcus pneumoniae* infection in a Norwegian county 1993-2011: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:223.
8. Versalovic J. Manual of Clinical Microbiology. In: Carroll K, editor. 10 ed: American Society for Microbiology; 2011. p. 2552.
9. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ, Group S. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect*. 2010;138(12):1804-10.
10. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82(12):93-104.
11. Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. *Clin Infect Dis*. 1992;14(4):801-7.
12. Gray BM, Converse GM, 3rd, Dillon HC, Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis*. 1980;142(6):923-33.

13. Rhie K, Choi EH, Cho EY, Lee J, Kang JH, Kim DS, et al.. Etiology of Invasive Bacterial Infections in Immunocompetent Children in Korea (2006-2010): a Retrospective Multicenter Study. *J Korean Med Sci.* 2018;33(6):e45.
14. Chavanet P. Pneumococcus infections: is the burden still as heavy? *Med Mal Infect.* 2012;42(4):149-53.
15. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009;374(9693):893-902.
16. Duclos P, Okwo-Bele JM, Gacic-Dobo M, Cherian T. Global immunization: status, progress, challenges and future. *BMC Int Health Hum Rights.* 2009;9 Suppl 1:S2.
17. Kamara L, Lydon P, Bilous J, Vandelaer J, Eggers R, Gacic-Dobo M, et al. Global Immunization Vision and Strategy (GIVS): a mid-term analysis of progress in 50 countries. *Health Policy Plan.* 2013;28(1):11-9.
18. Lagos R, Munoz A, Valenzuela MT, Heitmann I, Levine MM. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(12):1115-23.
19. Levin AS, Sessegolo JF, Teixeira LM, Barone AA. Factors associated with penicillin-nonsusceptible pneumococcal infections in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(6):807-13.
20. Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A, Agudelo CI, Castaneda E, Brandileone C, et al. [Impact of *Streptococcus pneumoniae* on pneumonia in Latin American children. SIREVA-Vigia Group]. *Rev Panam Salud Publica.* 2000;8(3):185-95.
21. Brandileone MC, de Andrade AL, Di Fabio JL, Guerra ML, Austrian R. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. *J Infect Dis.* 2003;187(8):1206-12.
22. Berezin EN, Falleiros-Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta AT, Brandileone MC, Menegatti S, et al. [Pneumococcal meningitis in children: clinical findings, most frequent serotypes and outcome]. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(1):19-23.
23. Collaborators GBDLRI. 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.
24. Ostrow S, Diggs CH, Sutherland J, Wiernik PH. Causes of death in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1981;48(3):779-82.

25. Nichols FC. Pulmonary metastasectomy. *Thorac Surg Clin*. 2012;22(1):91-9, vii.
26. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):260-71.
27. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
28. Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2014;161:43-89.
29. Homsí J, Walsh D, Panta R, Lagman R, Nelson KA, Longworth DL. Infectious complications of advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2000;8(6):487-92.
30. Nosari A, Barberis M, Landonio G, Magnani P, Majno M, Oreste P, et al. Infections in haematologic neoplasms: autopsy findings. *Haematologica*. 1991;76(2):135-40.
31. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: Causes of death in cancer patients. *Cancer*. 1974;33(2):568-73.
32. Viscoli C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. *Cancer Treat Res*. 1995;79:1-30.
33. Thomas CR, Jr., Wood LV, Douglas JG, Stelzer KJ, Koh W, Panicker R. Common emergencies in cancer medicine: infectious and treatment-related syndromes, Part I. *J Natl Med Assoc*. 1994;86(10):765-74.
34. R MGBJD. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Donnelly JP BN, De Pauw BE, editor. Churchill Livingstone, Philadelphia 2009.
35. Bacterial infections: mechanisms of pathogenicity and host defence. Symposium, December 11-12, 1981, Max-Planck-Haus, Heidelberg. *Klin Wochenschr*. 1982;60(14):691-760.
36. Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA*. 1992;267(10):1354-8.
37. Hall VC, El-Azhary RA, Bouwhuis S, Rajkumar SV. Dermatologic side effects of thalidomide in patients with multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):548-52.
38. Wagner RR. Cellular resistance to viral infection, with particular reference to endogenous interferon. *Bacteriol Rev*. 1963;27:72-86.

39. Sheridan JF, Tutschka PJ, Sedmak DD, Copelan EA. Immunoglobulin G subclass deficiency and pneumococcal infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(7):1583-6.
40. Favoreel HW, Van de Walle GR, Nauwynck HJ, Pensaert MB. Virus complement evasion strategies. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt 1):1-15.
41. Dorman SE, Uzel G, Roesler J, Bradley JS, Bastian J, Billman G, et al. Viral infections in interferon-gamma receptor deficiency. *J Pediatr*. 1999;135(5):640-3.
42. Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(3):193-7.
43. Valdez JM, Scheinberg P, Young NS, Walsh TJ. Infections in patients with aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2009;46(3):269-76.
44. Feld R, Bodey GP. Infections in patients with malignant lymphoma treated with combination chemotherapy. *Cancer*. 1977;39(3):1018-25.
45. Bodey GP. Infectious complications of acute leukemia. *Med Times*. 1966;94(9):1076-85.
46. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
47. Schimpff SC, Gaya H, Klastersky J, Tattersall MH, Zinner SH. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC international antimicrobial therapy project group. *J Infect Dis*. 1978;137(1):14-29.
48. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(3):320-6.
49. K T. Immune defense against bacterial pathogens: innate immunity. *Todar's online textbook of bacteriology*2008.
50. Brooks WH, Netsky MG, Normansell DE, Horwitz DA. Depressed cell-mediated immunity in patients with primary intracranial tumors. Characterization of a humoral immunosuppressive factor. *J Exp Med*. 1972;136(6):1631-47.
51. Nordoy T, Husebekk A, Aaberge IS, Jenum PA, Samdal HH, Flugsrud LB, et al. Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4-10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(7):681-7.

52. Han T, Moayeri H, Minowada J. T- and B-lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia: correlation with clinical and immunologic status of the disease. *J Natl Cancer Inst.* 1976;57(3):477-81.
53. Krick JA, Remington JS. Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukaemia lymphoma. *Clin Haematol.* 1976;5(2):249-310.
54. Williams DM, Krick JA, Remington JS. Pulmonary infection in the compromised host: part I. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114(2):359-94.
55. Lum LG. Immune recovery after bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4(3):659-75.
56. Orita K, Miwa H, Fukuda H, Yumura M, Uchida Y. Preoperative cell-mediated immune status of gastric cancer patients. *Cancer.* 1976;38(6):2343-8.
57. Salmon SE. Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. *Semin Hematol.* 1973;10(2):135-44.
58. Bishop JF, Schimpff SC, Diggs CH, Wiernik PH. Infections during intensive chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Intern Med.* 1981;95(5):549-55.
59. Bookman MA, Longo DL. Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev.* 1986;13(2):77-111.
60. Chan JC, Hensley GT, Moskowitz LB. Toxoplasmosis in the central nervous system. *Ann Intern Med.* 1984;100(4):615-6.
61. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med.* 1991;325(22):1545-50.
62. Hughes WT, Feldman S, Aur RJ, Verzosa MS, Hustu HO, Simone JV. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Cancer.* 1975;36(6):2004-9.
63. Brown EJ, Hosea SW, Frank MM. The role of the spleen in experimental pneumococcal bacteremia. *J Clin Invest.* 1981;67(4):975-82.
64. Hosea SW. Role of the spleen in pneumococcal infection. *Lymphology.* 1983;16(2):115-20.
65. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):740-80.
66. Nascimento-Carvalho CM. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. *Braz J Infect Dis.* 2001;5(2):87-97.

-
67. Tuyama M, Correa-Antonio J, Schlackman J, Marsh JW, Rebelo MC, Cerqueira EO, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in the vaccine era in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(3):196-202.
 68. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):214-8.
 69. Altamura M, Caradonna L, Amati L, Pellegrino NM, Urgesi G, Miniello S. Splenectomy and sepsis: the role of the spleen in the immune-mediated bacterial clearance. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2001;23(2):153-61.
 70. Daly AL, Velazquez LA, Bradley SF, Kauffman CA. Mucormycosis: association with deferoxamine therapy. *Am J Med*. 1989;87(4):468-71.
 71. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Picardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*. 2004;89(2):207-14.
 72. Baxevanis CN, Perez SA, Papamichail M. Cancer immunotherapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009;46(4):167-89.
 73. Zhang T, Herlyn D. Combination of active specific immunotherapy or adoptive antibody or lymphocyte immunotherapy with chemotherapy in the treatment of cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(4):475-92.
 74. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(15):1531-48.
 75. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 2. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(16):1631-41; quiz 42-3.
 76. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(3):357-65.
 77. Schwartz RN, Stover L, Dutcher JP. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(11 Suppl 13):11-20.
 78. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1103-10.
 79. Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratala J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(3):143-9.

80. Viscoli C, Group EIAT. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer*. 2002;38 Suppl 4:S82-7.
81. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51.
82. Venditti M, Falcone M, Micozzi A, Carfagna P, Taglietti F, Serra PF, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with hematologic malignancies: a retrospective case-control study. *Haematologica*. 2003;88(8):923-30.
83. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014;68(4):321-31.
84. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, Yao M, Huang SY, Chen YC, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *J Formos Med Assoc*. 2004;103(7):526-32.
85. Guven GS, Uzun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the Infectious Diseases team: a retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer*. 2006;14(1):52-5.
86. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(6):542-9.
87. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis*. 2002;34(12):1600-6.
88. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 2:S82-9.
89. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med*. 2000;28(10):3456-64.
90. Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, Tansarli GS, Dimopoulou D, Kofteridis DP, et al. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2013;21(9):2521-6.
91. Arvanitidou M, Katikaridou E, Douboyas J, Tsakris A. Epidemiological characteristics of nosocomial bacteraemias among ICU and non-ICU patients in a tertiary-care hospital in Greece. *J Hosp Infect*. 2005;59(1):70-2.

92. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Yeom JS, Son JS, et al. Bloodstream infections in adult patients with cancer: clinical features and pathogenic significance of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2371-8.
93. Coullioud D, Van der Auwera P, Viot M, Lasset C. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. CEMIC (French-Belgian Study Club of Infectious Diseases in Cancer). *Support Care Cancer*. 1993;1(1):34-46.
94. Spanik S, Sufliarsky J, Mardiak J, Sorkovska D, Trupl J, Kunova A, et al. Predictors of mortality in bacteremic cancer patients: retrospective analysis of 64 deaths occurring among 262 bacteremic episodes. *Support Care Cancer*. 1998;6(3):291-4.
95. Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. A study of 364 cases. *Am J Med*. 1977;62(5):731-42.
96. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis*. 1992;14(6):1201-7.
97. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis*. 2003;36(2):149-58.
98. Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 4:47-52.
99. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Gudiol C, Cuervo G, Calatayud L, Bodro M, et al. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in cancer patients. *J Infect*. 2012;65(6):521-7.
100. Shelburne SA, 3rd, Tarrand J, Rolston KV. Review of streptococcal bloodstream infections at a comprehensive cancer care center, 2000-2011. *J Infect*. 2013;66(2):136-46.
101. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18.
102. Cardoso NT, Santos BA, Barbosa AV, Superti SV, Teixeira LM, Neves FP. Serotypes, antimicrobial resistance and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* associated with infections in cancer patients in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;87(3):281-5.
103. Chou MY, Brown AE, Blevins A, Armstrong D. Severe pneumococcal infection in patients with neoplastic disease. *Cancer*. 1983;51(8):1546-50.

104. Siegman-Igra Y, Schwartz D, Alperin H, Konforti N. Invasive pneumococcal infection in Israel. Review of 90 cases. *Scand J Infect Dis.* 1986;18(6):511-7.
105. Alvarez S, Guarderas J, Shell CG, Holtsclaw-Berk S, Berk SL. Nosocomial pneumococcal bacteremia. *Arch Intern Med.* 1986;146(8):1509-12.
106. Richard V, Meunier F, Van der Auwera P, Dejae P, Daneau D, Klastersky J. Pneumococcal bacteremia in cancer patients. *Eur J Epidemiol.* 1988;4(2):242-5.
107. Notter DT, Grossman PL, Rosenberg SA, Remington JS. Infections in patients with Hodgkin's disease: a clinical study of 300 consecutive adult patients. *Rev Infect Dis.* 1980;2(5):761-800.
108. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med.* 1995;333(8):474-80.
109. Rodriguez-Creixems M, Munoz P, Miranda E, Pelaez T, Alonso R, Bouza E. Recurrent pneumococcal bacteremia. A warning of immunodeficiency. *Arch Intern Med.* 1996;156(13):1429-34.
110. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martinez JA, Sanchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1835-42.
111. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis.* 2000;182(3):840-7.
112. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003;37(2):230-7.
113. Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis.* 2005;5:93.
114. Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, Rolston KV, Raad, II, Safdar A. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):303-12.
115. Song JS, Choe PG, Song KH, Park WB, Park SW, Kim HB, et al. Risk factors for 30-day mortality in adult patients with pneumococcal bacteraemia, and the impact of antimicrobial resistance on clinical outcomes. *Epidemiol Infect.* 2012;140(7):1267-76.

116. Ardanuy C, Marimon JM, Calatayud L, Gimenez M, Alonso M, Grau I, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. *PLoS One*. 2012;7(8):e43619.
117. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmstrom P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16:367.
118. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *Clin Infect Dis*. 2016;62(2):139-47.
119. Sangil A, Xercavins M, Rodriguez-Carballeira M, Andres M, Riera M, Espejo E, et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. *J Infect*. 2015;71(4):422-7.
120. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GV, Siegal D, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant*. 2007;7(5):1209-14.
121. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Laporte J, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Antonio M, et al. Clinical features, aetiology and outcome of bacteraemic pneumonia in neutropenic cancer patients. *Respirology*. 2016;21(8):1411-8.
122. Naucier P, Darenberg J, Morfeldt E, Ortqvist A, Henriques Normark B. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax*. 2013;68(6):571-9.
123. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med*. 1998;158(8):868-72.
124. Zarco-Marquez S, Volkow-Fernandez P, Velazquez-Acosta C, Echaniz-Aviles G, Carnalla-Barajas MN, Soto-Nogueron A, et al. Invasive and Complicated Pneumococcal Infection in Patients with Cancer. *Rev Invest Clin*. 2016;68(5):221-8.
125. Imran MN, Leng PH, Yang S, Kurup A, Eng P. Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(7):426-31.
126. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014;69(5):417-23.

127. Brasil MdS-. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais: Editora MS; 2014 [4ª edição:[Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/09/manual-cries-9dez14-web.pdf>].
128. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368(9546):1495-502.
129. Dominguez A, Ciruela P, Hernandez S, Garcia-Garcia JJ, Soldevila N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183191.
130. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):399-406.
131. Brasil MdS-. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação 2014 [1ª edição: [Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf].
132. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-71.
133. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1105-7.
134. Centers for Disease C, Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(36):893-7.
135. Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade AL. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018;36(19):2559-66.
136. Foster D, Walker AS, Paul J, Griffiths D, Knox K, Peto TE, et al. Reduction in invasive pneumococcal disease following implementation of the conjugate vaccine in the Oxfordshire region, England. *J Med Microbiol*. 2011;60(Pt 1):91-7.

137. Moore CE, Paul J, Foster D, Mahar SA, Griffiths D, Knox K, et al. Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the Oxfordshire region of England. *J Infect Dis*. 2014;210(7):1001-11.
138. Chapman KE, Wilson D, Gorton R. Serotype dynamics of invasive pneumococcal disease post-PCV7 and pre-PCV13 introduction in North East England. *Epidemiol Infect*. 2013;141(2):344-52.
139. Lujan M, Burgos J, Gallego M, Falco V, Bermudo G, Planes A, et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):1722-30.
140. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Linares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax*. 2010;65(1):77-81.
141. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD000422.
142. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1453-60.
143. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA*. 1993;270(15):1826-31.
144. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine*. 1999;17(20-21):2493-500.
145. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract*. 2000;1:1.
146. Dendle C, Stuart RL, Mulley WR, Holdsworth SR. Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: A review of current evidence. *Vaccine*. 2018;36(42):6253-61.
147. Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2013;31(50):6011-21.
148. Ercan TE, Soykan LY, Apak H, Celkan T, Ozkan A, Akdenizli E, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(5):273-7.

149. Porter CC, Edwards KM, Zhu Y, Frangoul H. Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(1):36-40.
150. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, Vakevainen M, Taurio J, Aittoniemi J. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2007;26(1):82-7.
151. Steens A, Vestrheim DF, de Blasio BF. Pneumococcal vaccination in older adults in the era of childhood vaccination: Public health insights from a Norwegian statistical prediction study. *Epidemics*. 2015;11:24-31.
152. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25.
153. Lesprit P, Pedrono G, Molina JM, Goujard C, Girard PM, Sarrazin N, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS*. 2007;21(18):2425-34.
154. Pilishvili T, Bennett NM. Pneumococcal disease prevention among adults: Strategies for the use of pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2015;33 Suppl 4:D60-5.
155. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):453-5.
156. Aranda CMSS. Manual de procedimentos para vacinação. Editora MS. 2001.
157. Brasil MdS-. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. In: Saúde SdVe, editor. 4ª edição ed. www.saude.gov.br/bvs: Editora MS; 2014. p. 160.
158. Centers for Disease C, Prevention, Advisory Committee on Immunization P. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(34):1102-6.
159. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller VP, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Ann Intern Med*. 2003;138(12):960-8.
160. Garcia-Vidal C, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):1033-8.

161. Greci LS, Katz DL, Jekel J. Vaccinations in pneumonia (VIP): pneumococcal and influenza vaccination patterns among patients hospitalized for pneumonia. *Prev Med*. 2005;40(4):384-8.
162. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, Kayhty H, Olander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;114(1):107-10.
163. Svensson T, Kattstrom M, Hammarlund Y, Roth D, Andersson PO, Svensson M, et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine*. 2018;36(25):3701-7.
164. Neralla S, Meyer KC. Drug treatment of pneumococcal pneumonia in the elderly. *Drugs Aging*. 2004;21(13):851-64.
165. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. In: Institute CaLS, editor. 12 (M02-A12) ed2015.
166. Allen KD. Penicillin-resistant pneumococci. *J Hosp Infect*. 1991;17(1):3-13.
167. Hansman D. Drug-resistant pneumococci. *S Afr Med J*. 1980;57(23):936.
168. Winston LG, Perlman JL, Rose DA, Gerberding JL. Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* at San Francisco General Hospital. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):580-5.
169. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50(1):59-69.
170. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):63-72.
171. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, Group SP. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(3):273-80.
172. Castanheira M, Gales AC, Pignatari AC, Jones RN, Sader HS. Changing antimicrobial susceptibility patterns among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Microb Drug Resist*. 2006;12(2):91-8.
173. Sorensen UB. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol*. 1993;31(8):2097-100.

174. CDC/NHSN. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-Central Line-Associated Bloodstream Infection) January 2015 (modified April 2015).
175. CDC/NHSN. Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2015 (modified April 2015).
176. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):794-810.
177. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(1):76-81.
178. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(11):1412-45.
179. Karnofsky DA. Criteria of Performance Status (P. S.). Williams Hematology New York, McGraw-Hill; 1972. p. p.4.
180. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
181. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
182. Kountz DS, Clark CL. Safely withdrawing patients from chronic glucocorticoid therapy. *Am Fam Physician*. 1997;55(2):521-5, 9-30.
183. Saúde OMD. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. . In: OMS, editor. CID-10. São Paulo: Edusp; 1997.
184. Kirkwood R SJ. Essential Medical Statistics. 2nd ed ed2006 2006.
185. Kleinbaum DG. Survival Analysis: A Self-Learning Text.: Springer-Verlag; 1996.
186. Mufson MA, Hao JB, Stanek RJ, Norton NB. Clinical features of patients with recurrent invasive *Streptococcus pneumoniae* disease. *Am J Med Sci*. 2012;343(4):303-9.
187. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.

188. Turett GS, Blum S, Telzak EE. Recurrent pneumococcal bacteremia: risk factors and outcomes. *Arch Intern Med.* 2001;161(17):2141-4.
189. Font B, Lliminana C, Fontanals D, Pineda V, Segura F. Eleven-year study of recurrent pneumococcal bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(9):636-8.
190. Coccia MR, Facklam RR, Saravolatz LD, Manzor O. Recurrent pneumococcal bacteremia: 34 episodes in 15 patients. *Clin Infect Dis.* 1998;26(4):982-5.
191. Broder S, Humphrey R, Durm M, Blackman M, Meade B, Goldman C, et al. Impaired synthesis of polyclonal (non-paraprotein) immunoglobulins by circulating lymphocytes from patients with multiple myeloma Role of suppressor cells. *N Engl J Med.* 1975;293(18):887-92.
192. Jacobson DR, Zolla-Pazner S. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Semin Oncol.* 1986;13(3):282-90.
193. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM.* 2007;100(10):635-40.
194. Cheson BD, Walker HS, Heath ME, Gobel RJ, Janatova J. Defective binding of the third component of complement (C3) to *Streptococcus pneumoniae* in multiple myeloma. *Blood.* 1984;63(4):949-57.
195. Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;12(11):813-9.
196. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis.* 1997;24(6):1068-78.
197. Rello J, Quintana E, Mirelis B, Gurgui M, Net A, Prats G. Polymicrobial bacteremia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1993;19(1):22-5.
198. Pavlaki M, Poulakou G, Drimousis P, Adamis G, Apostolidou E, Gatselis NK, et al. Polymicrobial bloodstream infections: Epidemiology and impact on mortality. *J Glob Antimicrob Resist.* 2013;1(4):207-12.
199. Elting LS, Bodey GP, Fainstein V. Polymicrobial septicemia in the cancer patient. *Medicine (Baltimore).* 1986;65(4):218-25.
200. Xia R, Wang D. Intensive care unit prognostic factors in critically ill patients with advanced solid tumors: a 3-year retrospective study. *BMC Cancer.* 2016;16:188.
201. Torres VB, Vassalo J, Silva UV, Caruso P, Torelly AP, Silva E, et al. Outcomes in Critically Ill Patients with Cancer-Related Complications. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164537.

-
202. Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, Torelly AP, Silva E, Rezende E, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest*. 2014;146(2):257-66.
 203. Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care*. 2012;27(3):301-7.
 204. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3188-94.
 205. Chang HY, Rodriguez V, Narboni G, Bodey GP, Luna MA, Freireich EJ. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55(3):259-68.
 206. Read WL, Tierney RM, Page NC, Costas I, Govindan R, Spitznagel EL, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3099-103.
 207. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Terzis K, Elefsiniotis I. Infection Probability Score, APACHE II and KARNOFSKY scoring systems as predictors of bloodstream infection onset in hematology-oncology patients. *BMC Infect Dis*. 2010;10:135.
 208. Velasco E, Portugal RD, Salluh JI. A simple score to predict early death in adult cancer patients with bloodstream infections. *J Infect*. 2009;59(5):332-6.
 209. Funakoshi T, Suzuki M, Muss HB. Infection risk in breast cancer patients treated with trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):321-30.
 210. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Incidence and risk of severe infections associated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:203.
 211. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5616-23.
 212. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, Cornely OA, Engert A, Hallek M. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol*. 2009;88(2):121-32.
 213. Sharma K, Janik JE, O'Mahony D, Stewart D, Pittaluga S, Stetler-Stevenson M, et al. Phase II Study of Alemtuzumab (CAMPATH-1) in Patients with HTLV-1-Associated Adult T-cell Leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(1):35-42.

214. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Bevacizumab increases the risk of infections in cancer patients: A systematic review and pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94(3):323-36.
215. Tudesq JJ, Cartron G, Riviere S, Morquin D, Iordache L, Mahr A, et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders. *Autoimmun Rev*. 2018;17(2):115-24.
216. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(6):1746-54.
217. Welte T, Petermann W, Schurmann D, Bauer TT, Reimnitz P, Group MS. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1697-705.
218. Ewig S, Hoffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie*. 2016;70(3):151-200.
219. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
220. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Sole-Violan J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1493-8.
221. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161(15):1837-42.
222. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50.
223. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420-32.
224. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):612-20.

-
225. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is beta-Lactam Plus Macrolide More Effective than beta-Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2017;32(1):77-84.
 226. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Apiranthiti KN, Falagas ME. The dilemma of monotherapy or combination therapy in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(12).
 227. Vardakas KZ, Siempos, II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;179(12):1269-77.
 228. Rahmel T, Asmussen S, Karlik J, Steinmann J, Adamzik M, Peters J. Moxifloxacin monotherapy versus combination therapy in patients with severe community-acquired pneumonia evoked ARDS. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):78.
 229. Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Effect of pneumococcal vaccination: a comparison of vaccination rates in patients with bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2006;43(8):1004-8.
 230. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, Ndiritu M, Klugman KP, Ruckinger S, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2010;51(6):692-9.
 231. Grabenstein JD, Musey LK. Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults. *Vaccine.* 2014;32(21):2399-405.
 232. Hammerschmidt S, Wolff S, Hocke A, Rosseau S, Muller E, Rohde M. Illustration of pneumococcal polysaccharide capsule during adherence and invasion of epithelial cells. *Infect Immun.* 2005;73(8):4653-67.
 233. O'Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol.* 2004;159(7):634-44.
 234. Sugimoto N, Yamagishi Y, Hirai J, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, et al. Invasive pneumococcal disease caused by mucoid serotype 3 *Streptococcus pneumoniae*: a case report and literature review. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):21.