MARIA AMÉLIA DE SOUSA MASCENA VERAS

Um Estudo caso-controle da efetividade da vacina polissacarídica antipneumococo em adultos infectados pelo HIV, São Paulo, Brasil

Tese apresentada ao Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Euclides Ayres de Castilho

São Paulo

2005

A meus filhos Vitor e Alice, a meu companheiro Daniel

A meus pais Ivo e Joselita

À minha família: Zeivo, Lita, Guilherme, Rossana, Gustavo (*in memoriam*) Giuseppe, Rafael, Lícia, Gustavo Henrique, Cícero, Sear, Laura, Camilo, Luis Felipe, Genésia, Davi, Pedro, Claudia, Jonas, Ivinho, Irna, Isadora

A Fernando, Beatriz, Marina, João Gabriel e às famílias Barbosa e Rocha de Mello, às quais me incorporei e que me incorporaram ao longo da vida

APOIOS

FOGARTY AIDS INTERNATIONAL TRAINING PROGRAM (AITRP), SCHOOL OF PUBLIC HEALTH OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA BERKELEY AND UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO :

Concessão de bolsa de estudos na Escola de Saúde Pública da Universidade da California , em Berkeley

Financiamento do estudo

Suporte técnico e logístico em Berkeley, Califórnia.

COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR – CAPES DO MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO:

Bolsa de doutorado sanduíche (de julho a dezembro de 2004) por meio do Programa de Estágio de Doutorado no exterior (PDEE), processo BEX 0384/04-6

AGRADECIMENTOS

A Arthur Reingold, raro exemplo de mestre e ser humano, pela inestimável oportunidade de vivenciar a UC Berkeley, pela orientação e amizade.

A Euclides Castilho, pela acolhida, confiança e orientação na FMUSP.

A Robert Fusaro e Wayne Enanoria, pelo apoio na amostragem e nas análises estatísticas.

Aos participantes que generosamente colaboraram e tornaram possível este estudo, sem nenhuma recompensa material ou de qualquer outra ordem, senão a de contribuir para elucidar um problema e quem sabe beneficiar outras pessoas no futuro.

Ao conjunto de profissionais que tornaram este trabalho possível.
Em nome de todos os que contribuíram, destaco os que estiveram mais diretamente envolvidos:
No Emílio Ribas: Regina Rocha Gomes de Lemos, Marileide Januária Vasconcelos, Luis Carlos Pereira Jr., Roberta Schiavon Nogueira, Francisco Bonasser, Lucas Alberto Medeiros, Simone, Érica e Ana Freitas Ribeiro.
No CRT: Ana Teresa Rodriguez Viso, Graça Maria Antunes de Vasconcelos, Mylva Fonsi, Ana Paula Volpatto, Leda Jamal.
Na Casa da Aids: Sigrid Souza Santos, Marise Oliveira Fonseca.
Na UNICAMP: Augusto Cesar Penalva.
No HSPE: Esper Kallas, João Mendonça e Antonino Adriano Neto.
Na Escola Paulista: Ana Lúcia Schmidt.
No IAL: Maria Cristina Brandileone, Maria Luiza Leopoldo e Silva Guerra e Silvana Casagrande.
No Laboratório Bioquímico Jardins: João Renato Pinho e Mônica.

Às direções do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, CRT/Aids, Casa da Aids, HC/FMUSP, HC/UNICAMP, HSPE, EPM, IAL e Laboratório Bioquímico Jardins.

Aos colegas professores e funcionários do Departamento de Medicina Social da Santa Casa de São Paulo e do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pela solidariedade e apoio durante toda a execução deste trabalho.

A meus amigos Manoel Ribeiro, Maya , Karina, José Cassio, Maria Cristina, Ting, Expedito Luna, Rita, pelas contribuições ao trabalho na fase de análise e redação.

Aos membros da Banca de Qualificação: José Eluf, Victor Wunsch e Moisés Goldbaum, pelas contribuições ao trabalho, mesmo com um texto precário

A Magda Lopes, pela revisão ortográfica e edição da versão final.

Ter tido a oportunidade de desenvolver uma grande parte dos estudos que resultaram neste trabalho na Escola de Saúde Pública da Universidade da California Berkeley, dois anos como como bolsista do Fogarty AIDS International Training Program (AITRP) e mais 7 meses como bolsista da CAPES, num Programa de doutorado sanduíche, foi para mim uma oportunidade inestimável, tanto do ponto de vista da minha formação profissional, quanto do ponto de vista pessoal.

Além dos meus dois filhos Vitor e Alice, também compartilhou dessa experiência muitas pessoas excepcionais, em sua maioria estrangeiras, com as quais dividimos conhecimento, alegrias, saudades e muita solidariedade. Impossível nomear todos.

Aos que conheci nessa jornada e que se tornaram amigos para sempre: Sunneta Krishnan, Jane Galvão, Madhukar Pai, Nitika Pai, Maya Petersen, Ana Maria Xet-Mull, Sheri Lippman e Flávia Santos

Aos corações mais verde-e-amarelos de Berkeley: Lee Riley, Brendan Flannery (Luciana e Francis), Peter Oh (Claudia e Gabriel).

Aos amigos do mundo: Omer Pasi, Daniel Perlman, Griselda, Daniel Hoffman, Assefaw Tekeste.

À Secretaria do Divisão de Epidemiologia e Estatística da UC Berkeley e do Fogarty, pelo apoio para lidar com tantas diferentes necessidades, nas pessoas de Juanita Cook, Diane Hinkly, Susan Meyers, Ron Jeremicz, Burk e John Jonhsen.

A Tomas Aragon e todo o time do escritório do Center for Infectious Diseases Preparedness.

A Célia Paes, Carla, Karina, Manoel, a Dani e Alice pelo apoio nas coisas da vida, enquanto a tese concentrava e consumia todo o meu tempo.

EPÍGRAFE

A sabedoria dos poetas de cordel do Nordeste do Brasil

Eu acho engraçado um poeta da praça,
Que passa dois meses fazendo um quarteto,
Com um ano de luta é que finda um soneto,
Depois que termina, ainda sem graça.
Com tinta e papel o esboço ele traça,
Contando nos dedos pra metrificar.
Que noites de sono ele perde a pensar
A fim de mostrar tão minguado produto,
Pois desses eu faço, dois três num minuto,
Cantando galope na beira do mar!

(Dimas Batista Patriota)

Esta dissertação ou tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary
1 INTRODUÇÃO 1
2 OBJETIVO E HIPÓTESE 29
3 JUSTIFICATIVA 30
4 MÉTODOS 37
4.1 Desenho do estudo 37
4.2 Definição de caso e controle 38
4.3 Estimativa de tamanho da amostra 38
4.4 Potenciais fatores de confusão 39
4.5 Definição de algumas variáveis utilizadas 41
4.6 Procedimentos 41
4.7 Recrutamento 42
4.8 Verificação da elegibilidade 45
4.9 Rotina do estudo 46
4.10 Potenciais erros de classificação 48
4.11 Análise estatística 49
5 ASPECTOS ÉTICOS 54
5.1 Riscos 54
5.2 Confidencialidade 55
5.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) 55
6 RESULTADOS 57
7 DISCUSSÃO 67
8 CONCLUSÕES 77

9 ANEXOS 79
A. Classificação do *S. pneumoniae* em sorotipos 79
B. Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 1 80
C. Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2 84
D. Modelo de Questionário 88
E. Modelo de Formulário de Coleta de Dados de Prontuário 96
F. Versão Preliminar de Artigo a Ser Submetido para Publicação.. 118
10 REFERÊNCIAS 132

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estimativas de poder de teste para amostras de 100 e 200 conjuntos de caso-controle pareados 40

Figura 2 – Representação gráfica de um “modelo causal hipotético” de fatores potencialmente associados a doença invasiva por pneumococo 50

.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sumário de estudos selecionados sobre eficácia e efetividade da vacina antipneumocócica entre portadores de HIV 28

Tabela 2 – Odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% segundo características demográficas e clínicas dos participantes (N = 321)* 60

Tabela 3 – Distribuição de casos e controles quanto ao desfecho clínico no período de estudo 61

Tabela 4 – Odds ratio bruto (OR) e ajustado (ORA) dos fatores associados à infecção invasiva pelo pneumococco na análise de regressão logística convencional (N = 287) 62

Tabela 5 – Distribuição dos sorotipos isolados segundo status vacinal e inclusão na vacina PPV23 64

Tabela 6 – Distribuição dos sorotipos isolados segundo Resistência à Oxacilina 65

Tabela 7 – Distribuição dos sorotipos isolados segundo Sensibilidade e grau de resistência à Penicilina 66

LISTA DE SIGLAS

ABCs – *Active Bacterial Core Surveillance*

ACIP – Comitê Assessor para as Práticas de Imunização

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida

AIH – Autorização de internação hospitalar

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV – Anti-retroviral

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CD4 – Linfócitos T CD4+

CENADI – Central Nacional de Armazenamento e Distribuição de Imunobiológticos

CID – Classificação Internacional de Doenças

CRIE – Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais

CV – Carga Viral

DAG – *Directed Acyclic Graphic*

HAART – Terapia anti-retroviral altamente ativa

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

OMS – Organização Mundial da Saúde

PN-DST/AIDS – Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids PNI – Programa Nacional de Imunizações

PPV-23 – Vacina antipneumocócica de polissacarídeo 23- valente

SIH – Sistema de Internações Hospitalares

SIREVA – *Epidemiological Surveillance System for Bacterial Meningitis and Pneumonia*

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

VERAS MASM. *Um Estudo Caso-Controle da Efetividade da Vacina Polissacarídica Antipneumococo em Adultos Infectados pelo HIV, São Paulo, Brasil* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005 (143 p).

Introdução: Pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm alto risco de desenvolver doença pneumocócica. Infecções invasivas pelo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) lideram a morbidade e a mortalidade entre crianças, idosos e pessoas com doenças de base que comprometem o sistema imune ou diminuem a função esplênica. A infecção pelo HIV está associada a um aumento de até dez vezes na incidência das pneumonias bacterianas no mundo. *S. pneumoniae* é o agente mais comum identificado. A imunização contra *S. pneumoniae* tem sido recomendada para indivíduos infectados pelo HIV em vários países, incluindo o Brasil, onde a vacina de polissacarídeos antipneumococo com 23 sorotipos (PPV-23) está sendo utilizada desde 1993. A efetividade da vacina de polissacarídeos antipneumococo varia entre 60 a 80% entre adultos com função imunológica relativamente normal. Entre adultos infectados pelo HIV, os estudos realizados até o momento apresentam resultados inconclusivos ou mesmo contraditórios. **Objetivo**: o objetivo deste estudo é avaliar a efetividade da vacina de polissacarídeos antipneumococo 23-valente (PPV-23) em uma amostra da população adulta infectada pelo HIV, em São Paulo. **Métodos:** Estudo de caso controle, tipo caso-incidente, entre adultos infectados pelo HIV, em São Paulo. A exposição é ter sido vacinado com a vacina 23 valente e o desfecho é infecção invasiva causada pelo *S. pneumoniae.* Caso**:** pessoa infectada pelo HIV, ≥18 anos de idade, com doença invasiva por pneumococo, diagnosticada por meio de cultura positiva (isolamento de *S. pneumoniae*) em material biológico obtido de qualquer fluido corporal normalmente estéril. Controle: pessoa infectada pelo HIV, com ≥18 anos de idade, recebendo cuidados nas mesmas instituições,

sem doença invasiva por pneumococo, com o mesmo nível de células T CD4+ no mesmo período do diagnóstico do caso, estratificadas por faixas (CD4<200; CD4≥200≤499; ≥500) cels/mm^3. Foram conduzidas análise univariada e regressão logística condicional. **Resultados:** 79 casos e 241 controles foram incluídos, média de 39 anos, 63% do sexo masculino, mais de 50% com escolaridade entre média e fundamental, 63,5% brancos, 19% vivendo em condições precárias de habitação. Idade, sexo e raça não diferiram entre casos e controles. Bacteremia foi a manifestação clínica mais freqüente. Fatores de risco associados à doença pneumocócica incluíram: uso de alcool, de drogas injetáveis, ter menor nível de escolaridade, condições precárias de habitação, contato próximo com criança <10 anos e hospitalizações prévias por pneumonia. O uso de anti-retrovirais e a vacina antipneumocócica estiveram associados com uma diminuição do risco. A efetividade da vacina foi de aproximadamente 65% (OR=0,35 IC95%:0,18-0,70). Após ajustar por alguns fatores associados à doença invasiva (uso de drogas injetáveis, hospitalização prévia por pneumonia e uso de ARV), o possível efeito protetor da vacina (OR=, EV=54%) perdeu sua significância estatística (IC95% 0,27-1,13). Amostras de 47 casos foram sorotipadas. **Conclusão:** Este é o primeiro estudo a avaliar a efetividade da vacina de polissacarídeos antipneumocócica entre os indivíduos infectados pelo HIV no Brasil, e a incluir dados sobre a distribuição dos sorotipos de pneumococo neste subgrupo. A vacina anti-pneumocócica e o uso de anti-retrovirais atuaram como fatores protetores contra doença pneumocócica invasiva. Estes resultados reforçam a recomendação do uso da vacina no Brasil, e indicam a necessidade de estudos com amostras maiores que possam elucidar de forma inequívoca o efeito da vacina antipneumocócica entre portadores do HIV.

Descritores: HIV. AIDS. Vacina antipneumocócica. Anti-retrovirais.

SUMMARY

Veras MASM. *A Case-control study of the Effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine among HIV-infected persons in São Paulo, Brazi*l. [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005 (143 p).

Background: HIV-infected individuals are at increased risk of bacterial pneumonia in general and of pneumonia due to S. pneumoniae in particular. *S. pneumoniae* is the leading cause of morbidity and mortality among children, elderly and those with underlying conditions that compromise the immune system or diminish the splenic function. HIV infection is associated to a tenfold increase in the incidence of bacterial pneumonias worldwide and *S. pneumoniae* is the most common causal agent identified. Immunization against *S. pneumoniae* with Polysaccharide pneumococcal vaccine is recommended for use in HIV-infected adults in Brazil. The effectiveness of PPV23 ranges from to approximately 30 to 80%, among those with normal immune function. Among HIV-infected adults, studies have suggested contradictory or inconclusive results. **Objective:** To assess the effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine among HIV-infected adult patients in São Paulo, Brazil. **Methods:** A prospective matched case-control study among HIV-infected adults in São Paulo. Exposure is vaccination with PPV-23 and outcome is invasive disease. Case definition: HIV-infected individual over 18 years old, with invasive pneumococcal disease, defined as recovery of *S. pneumoniae* from a normally sterile site (e.g. such as blood, pleural fluid, spinal fluid, pericardial fluid). Controls: HIV-infected individuals over 18 years of age, with o history of documented or strong suspicion of invasive pneumococcal disease, receiving medical care at the same group of institutions, matched to the cases by level of CD4 lymphocyte cell counts, according to the following (<200; 200<=499 and >=500 cells/mm^3), measured during the same period. **Results:** 79 cases and 241 controls were included; mean age of 39 years; 63% male; education

level lower than high school for 50% of the sample; 63,5% whites, 19% reported living in “sub-standard” housing. Bacteremia was the most frequent clinical manifestation. Risk factors associated with invasie disease: alcohol use, IDU, lower level of education, “sub-standard” housing, close contact with child less than 10 years old and previous hospitalization with pneumonia. ARV use and pneumococcal vaccine were associated to decreased risk. Overall vaccine effectiveness was 65% (OR=0,35 IC95%:0,18-0,70). After adjustment for confounding factors (IDU, hospitalization with pneumonia, and ARV use) the point estimate for the effectiveness of 23-valent polysaccharide against all invasive pneumococcal infection was 45% (95% CI: <0% to 73%). Isolates from 47 were available for serotyping. 40 (85%) were of serotypes included in the PPV-23. All 11 isolates from previously vaccinated cases were of serotypes included in the vaccine. **Conclusion** To our knowledge this is the first study to evaluate vaccine effectiveness among HIV-infected persons in Brazil and the first to include data on pneumococcal serotype distribution among HIV-infected adults in Sao Paulo. Although we were not able to provide definitive answers regarding vaccine effectiveness among the specific population, we reinforce the role of anti-retroviral therapy on preventing invasive disease. Our findings support the continuity of the recommendation on immunizing HIV-infected patients with the polysaccharide vaccine at the same time that reinforces the need of more data on the subject.

Keywords: HIV. AIDS. Pneumococal vaccine. Antiretroviral.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Apresentação

Pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm alto risco de desenvolverem doença pneumocócica. Infecções invasivas pelo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) são uma das causas que lideram a morbidade e a mortalidade entre crianças, idosos e pessoas com doenças de base que comprometem o sistema imune (leucemia, linfoma, outros tipos de câncer e aids) ou diminuem a função esplênica (anemia falciforme). A infecção pelo HIV está associada a um aumento de até dez vezes na incidência das pneumonias bacterianas no mundo. Dentre os agentes etiológicos dessas pneumonias, o *S. pneumoniae* é o mais comum[1,2].

A imunização contra *S. pneumoniae* tem sido recomendada para indivíduos infectados pelo HIV em vários países, incluindo o Brasil, onde a vacina de polissacarídeos antipneumococo com 23 sorotipos (PPV-23) está sendo utilizada desde 1993.

Este estudo foi conduzido com apoio da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), no Centro de Referência e Treinamento em Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids (CRT/Aids), no Hospital do Servidor Público (HSPE), na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Hospital das Clínicas e Casa da Aids) e no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (UNICAMP), com a colaboração da Escola de Saúde Pública da Universidade da Califórnia, em Berkeley (UC Berkeley).

A identificação de sorotipos do pneumococo e os testes de resistência antimicrobiana foram realizados pelo Instituto Adolfo Lutz – SES/SP, laboratório de saúde pública de referência para o Estado de São Paulo.

O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) de todas as instituições participantes, e a coleta de dados realizada entre janeiro de 2001 e julho de 2004.

O estudo, aqui descrito, é um estudo observacional (caso-controle) sobre a efetividade da vacina de polissacarídeos antipneumococo (PPV-23) entre adultos infectados pelo HIV em São Paulo, Brasil.

Os *Streptococcus* constituem um grupo de bactérias Gram-positivas, capsuladas, identificadas por sua forma aproximadamente esférica (cocos lanceolados), que se apresentam aos pares ou em cadeias curtas. Neste grupo encontram-se alguns dos mais importantes patógenos humanos.

Os estudos que ao longo do tempo e à luz de novas tecnologias foram realizados com o *S. pneumoniae,* em seu conjunto, resultaram em uma das mais notáveis contribuições para o conhecimento das infecções bacterianas, bem como da imunologia. Destacam-se entre as inúmeras contribuições, os trabalhos do inglês Fred Griffith, publicados em 1928, que demonstrou a transformação de bactérias não capsuladas e portanto não virulentas em bactérias capsuladas e virulentas, após serem injetadas em ratos, configurando uma descoberta revolucionária para o seu tempo. As observações de Griffith foram decisivas para a descoberta do DNA, na medida em que os seus estudos instrumentalizaram os estudos subsequentes de Avery, MacLeod e McCarty, citados por Austrian[3], e que culminaram com o notável trabalho *Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types. Inducing of Transformation by a Desoxiribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III,* considerado a primeira publicação sobre a atividade do ácido nucleico, e que viria a ter um papel fundamental no desenvolvimento da genética molecular. O papel da cápsula de polissacarídeo na virulência dos organismos, citados por Austrian e por Tuomanen, é uma outra contribuição fundamental para a compreensão dessa classe de infecções[4,5].

O pneumococo foi isolado pela primeira vez em laboratório em 1881, simultâneamente na França, por Pasteur, e nos Estados Unidos, por

Sternberg. Ambos injetaram saliva em coelhos e, após a morte dos mesmos, demonstraram uma grande quantidade do microorganismo no sangue do animal. Enquanto Pasteur utilizou a saliva de uma criança que havia morrido com infecção pelo vírus da raiva, Sternberg utilizou a sua própria, o que foi decisivo para comprovar que a presença da bactéria na orofaringe não estava necessariamente relacionada com a condição de doente. É interessante observar que os estudos de Pasteur também foram realizados a partir da condição de um portador, pois embora utilizada saliva de um paciente, não era um paciente com doença pneumocócica.

No seu relatório de pesquisa, inicialmente publicado em abril de 1881, Sternberg descreve claramente a condição de portador, como foi reproduzido por Austrian[3,6]:

> I have demonstrated by repeated experiments that my saliva in doses of $1.25c^3$ to $1.75c^3$ injected in subcutaneous connective tissue of a rabbit, infallibly produces death within forty-eight hours…Query: Does the saliva of other individuals injected in the same manner give similar results? Answer: The saliva of four students, residents of Baltimore (in March), gave negative results; eleven rabbits injected with the saliva in Philadelphia gave eight deaths and three negative results[3,6].

No mesmo relatório ele também diz ter visuallizado no sangue dos coelhos infectados: “immense number of micrococci, usually joined in pairs and having a diameter of 0,5µ”.

Pasteur, na primeira descrição do organismo, publicada 3 meses antes de Stenberg, relata o seguinte: “Each of these little particles is surrounded at a certain focus with a sort of aureolewich corresponds perhaps to a material substance”, descrevendo o que atualmente é reconhecido como sendo a cápsula bacteriana[4].

A possibilidade de cultivar os microorganismos em meio sólido (Ágar), descoberta em 1880 por Hesse, citado por Riley[7], permitiu iniciar a classificação formal dos estreptococos e representou um passo decisivo para a evolução do conhecimento e

classificação das bactérias, ao detectar diferenças na morfologia das colônias e desta forma distinguir grupos de bactérias.

Diversas classificações foram utilizadas para diferenciar os estreptococos causadores de doença em seres humanos.

Em 1902 Neufeld descreveu pela primeira vez a reação de Quellung, quando ainda não se conhecia a existência dos diversos sorotipos do pneumococo[6].

Austrian[6], em um dos artigos dedicados à história dos conhecimentos acerca do pneumococo, afirma que a descoberta da reação de Quellung, foi um feito adiante do seu tempo, e que sua importância só viria a ser reexaminada quando a reação foi aplicada como teste diagnóstico, cerca de 3 décadas depois.

Em 1928, Lancefield, citado por Brachman[8], introduziu métodos para identificar os sorotipos dos estreptococos, com base nas reações imunológicas produzidas pelos componentes celulares. Posteriormente, evidenciou-se que os grupos antigênicos eram formados por carboidratos especificos da parede celular. Com a nova técnica foi possível diferenciar os tipos de acordo com as proteínas antigênicas.

A cápsula polissacarídica tem papel fundamental na virulência do pneumococo, especificamente em função de sua composição química. A virulência é decorrente da sua capacidade de inibir a fagocitose e varia de intensidade entre os diversos sorotipos, resultando em uma capacidade diferenciada de causar doença em seres humanos. Além disso, é uma das propriedades da cápsula estimular a produção dos sorotipos tipo-específicos.

Com base nas diferenças na composição dos polissacarídeos que formam a cápsula, noventa sorotipos do pneumococo foram descritos (Anexo 1)[9]. Tal diversidade explica parte da complexidade no manejo clínico e laboratorial das infecções pneumocócicas e o desafio para a produção de uma vacina eficaz.

A classificação que deu origem aos 90 sorotipos mencionados leva em consideração as características antigênicas e imunológicas dos polissacarídeos. De uma maneira simplificada, neste sistema os números representam os sorogrupos e as letras os sorotipos. A letra “F” designa o primeiro (*first*) sorotipo identificado[10].

Os sorotipos associados com doença em seres humanos representam menos de um terço do total já descrito.

Considerando a morbidade e a mortalidade, os estreptococos mais importantes foram agrupados em cinco grandes grupos[8]: 1) os estreptococos do Grupo A, *Streptococos pyogenes*, responsáveis por uma grande variedade de infecções, tais como faringite, impetigo, erisipela; 2) os estreptococos do Grupo B, *Streptococos agalactiae,* que lideram os casos de septicemias em recém-nascidos; 3) os pneumococos, *S. pneumoniae*; 4) os estreptococos orais, dentre os quais tem maior importância o *Streptococos mutans*; são causadores da cárie dental; e 5) os enterococos, que foram posteriormente classificados em separado, e que fazem parte da flora normal do intestino, mas têm sido identificados atuando de forma oportunista, especialmente em infecções hospitalares.

O *S. pneumoniae* e sua relevância para a saúde pública

O S. pneumoniae é o mais freqüente agente causal das pneumonias adquiridas na comunidade. A Organização Mundial da Saúde estima que um milhão de crianças e um número comparável de adultos morre a cada ano, devido à doença pneumocócica, especialmente nos países considerados menos desenvolvidos. Nos países mais desenvolvidos, a doença atinge principalmente pessoas com idade mais avançada[11,12]; nos Estados Unidos, grupos indígenas (Navajos, nativos do Alaska e membros da tribo Apache Montanha Branca) também foram identificados com um risco elevado de doença pneumocócica[13]. Outros grupos populacionais sob maior risco são os pacientes imunocomprometidos e esplenectomizados[14].

Os números que estimam a proporção de pneumonias causadas por *S. pneumoniae,* no total de pneumonias adquiridas na comunidade, são variáveis. Alguns estudos estimam entre 15 e 25%[5], enquanto outros citam valores entre 30 a 50%[15].

De ocorrência endêmica, essas pneumonias têm lugar em todas as estações do ano, com aumento de casos observado no inverno e na primavera. Eventualmente ocorrem surtos em populações de maior risco. Surtos recorrentes foram descritos entre trabalhadores das minas de ouro na

Africa do Sul[6]. Nos Estados Unidos, o CDC publicou a existência de surto entre residentes de uma casa de repouso, e mais recentemente um surto de doença invasiva foi relatado entre nativos do Alasca[16,17].

Uma revisão da literatura realizada por De Graeve and Beutels[18], sobre as análises econômicas dos custos diretos (não incluem absenteísmo, gastos com transporte, óbito) das pneumonias pneumocócicas, analisando custo, custo-efetividade e custo-benefício revelam o impacto econômico atual do problema. Nos Estados Unidos, o gasto com hospitalização decorrente de uma pneumonia pneumocócica é estimada entre US$ 7.000 e 8.000 por internação, gerando um gasto total de US$ 4 milhões de dólares por cada 100.000 habitantes. Na Inglaterra, esses custos são estimados em aproximadamente um terço do total gasto nos Estados Unidos, e na Espanha um nono. Embora a hospitalização represente a maior parcela de custos, perfazendo aproximadamente 90% do total, estes números são considerados pelos analistas sub-estimados, pois não incluem os atendimentos ambulatoriais, e alguns dos levantamentos não mediram outros custos médicos além dos medicamentos.

Dentre as manifestações clínicas causadas pelo pneumococo encontram-se as otites, sinusites, artrites sépticas, meningites, broncopneumonias e pneumonias. A forma invasiva da doença compreende as meningites, endocardites, pericardites e peritonites, além da bacteremia não sem um foco específico. A bacteremia febril é a manifestação mais freqüente de doença invasiva.

O epitélio mucoso da nasofaringe é o sítio de colonização inicial do pneumococo. A bactéria, que pode colonizar com 1 ou até 4 diferentes sorotipos, pode ser isolada no trato respiratório de pessoas saudáveis e a transmissão ocorre por meio de gotículas de secreção. Por aspiração, a bactéria chega aos pulmões, onde adere às células alveolares[5].

A condição de portador encontra-se bem documentada, sendo estimada em torno de 5% da população geral. Entre crianças essa prevalência é maior; entre 38 a 60% nas crianças pré-escolares e 9 a 35% nas crianças maiores. Nos adultos imunocompetentes essas taxas são mais

baixas, ficando na ordem de 18 a 29% entre os adultos que residem com crianças e em torno de 6% entre os adultos que não residem com criança[15].

O sistema imune e barreiras do próprio trato respiratório vão impedir o desenvolvimento de doença na grande maioria dos portadores da bactéria. Fatores relacionados ao hospedeiro, tais como desnutrição ou imunodeficiência, bem como a presença de outras infecções, podem romper o equilíbrio estabelecido. A introdução de um novo sorotipo, diferente dos que estavam colonizando o hospedeiro, está associada com o desenvolvimento de doença[8,19].

A mortalidade associada com a doença invasiva é considerável, mesmo nos países desenvolvidos, variando de 5 a 40% na dependência do local da infecção, da idade do paciente e da presença de outras doenças associadas[20]. Nos grupos de mais alto risco a mortalidade pode chegar a 60%, mesmo diante do uso de antimicrobianos corretamente indicados. Felman[21] chama atenção para o fato da taxa de mortalidade associada à pneumonia bacteremica manter-se relativamente constante ao longo de várias décadas: entre 13% registrados em 1964 e 12% em 2000.

O diagnóstico laboratorial do pneumococo pode ser feito por diversos métodos, incluindo a cultura em meio sólido (Ágar sangue), testes sorológicos, tais como o ensaio imunoenzimático (ELISA) ou o radioimunoensaio (RIA), que demonstram a presença de anticorpos tipo-específicos ou aglutinação de anticorpos (latex). O método de Neufeld-Quellung, reação antígeno-anticorpo, permite identificar o tipo de pneumococo em cultura de materiais como sangue, escarro e exsudato.

A exposição prévia a antibióticos reduz ou elimina a chance de crescimento do pneumococo em secreções oriundas do nariz e da garganta.

O aparecimento de amostras resistentes a antimicrobianos, como penicilina, cefalosporinas e macrolídeos, em parte uma consequência do amplo e indiscriminado uso de antibióticos, constitui uma preocupação crescente nas três últimas décadas[8,11,22]. Outros fatores de risco para a emergência de amostras resistentes incluem o uso prolongado de antimicrobianos, imunodeficiência, institucionalização em creches e hospitalização prolongada[23].

Apesar da discussão sobre a resistência ser muito relevante no presente, a resistência aos antimicrobianos é parte da história do pneumococo. Em 1911, Morgenroth e Kaufmann (citados por Austrian[6]) descobrem a resistência ao optochin, um derivado da quinina. Este achado, configurando o que talvez fosse mais uma descoberta "adiante do seu tempo", de acordo com Austrian[6], vai padecer de um certo ostracismo até as primeiras publicação de resistência do pneumococo aos antimicrobianos, nos anos 30 do século XX. Naquela década, quando as sulfonamidas foram introduzidas, cerca de um terço dos isolados já eram resistentes à sulfapiridina[24]. Embora a prevalência de amostras resistentes aos antimicrobianos não seja homogeneamente distribuída, a sua simples ocorrência torna o manejo clínico dos casos cada vez mais complexo, pois trata-se, freqüentemente, de utilizar novos drogas, de lidar com casos mais graves que requerem períodos mais prolongados de hospitalização[21]. Adicionalmente, a resistência aos antimicrobianos leva a um aumento de custos financeiros na atenção a tais pacientes.

Não se dispõe de dados sobre a real prevalência da doença pneumocócica no mundo[25].

Nos países em desenvolvimento, os dados são escassos e estima-se que os poucos disponíveis representem uma fração muito pequena. A maior parte das informações tem por base estimativas de doenças agudas do trato respiratório inferior.

Relatório sumarizando dados provenientes de vários países da Asia, (apenas um número muito pequeno das amostras possui diagnóstico etiológico), confirmam a importância do *S. pneumonia*e no continente mais populosos do planeta[26].

Na Grã-Bretanha, um sistema de vigilância sentinela para doença pneumocócica invasiva encontra-se estabelecido em Oxford, envolvendo todos os laboratórios que

atendem as 3 milhões de pessoas da região, com o intuito de monitorar os sorotipos prevalentes e analisar o impacto promovido pelas vacinas, especialmente após a introdução da vacina conjugada. A incidência de doença pneumocócica invasiva, baseada em dados obtidos entre Janeiro de 1995 e Dezembro de 1997, foi de 6,6/100.000 habitantes, considerando todas as faixas etárias. Para o grupo etário de 65 anos ou mais essa taxa variou entre 21,2/100.000 e 36,2/100.000[27].

Nos Estados Unidos, os estudos se utilizam sistematicamente de bancos de dados existentes nos serviços de saúde. Em 1967, com o objetivo de identificar os tipos prevalentes de pneumococo, foi estabelecido um estudo de vigilância em hospitais espalhados pelo país. Em um dos hospitais municipais da rede sentinela, o Chicago's Cook County Hospital, em 8 anos foram isoladas 1.100 amostras de pneumococo. Analisando este conjunto de amostras foi possível identificar que 12 sorotipos eram responsáveis por entre 75-80% das infecções, o que contribuiu para identificar que sorotipos comporiam uma vacina a ser utilizada nos Estados Unidos[6]. Outros estudos foram realizados com base nos bancos de dados da Keiser Permanent, uma provedora de assistência médica na California que atende a mais de seis milhões de pessoas somente naquele Estado, e que mantém bases de dados com informações sociodemográficas e de saúde do conjunto dos seus pacientes, facilitando a realização de inúmeros estudos[6].

Entretanto, a grande fonte de informações sobre a distribuição do *S. pneumoniae* nos Estados Unidos são os programas de vigilância sentinela estabelecidos pelo CDC, como o *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Networ*k, que inclui dados de 7 Estados americanos (California, Colorado, Connecticut, Georgia, Maryland, Minnesota, New York, Oregon e Tennessee)[28].

O ABCs é um sistema de vigilância de base populacional, que coleta dados de doença invasiva por pneumococo, com informação sobre as respectivas amostras, em todos os hospitais dos locais selecionados. As amostras são enviadas para um laboratório de referência para os testes de resistência e identificação de sorotipos. As taxas de incidência de doença pneumocócica invasiva são calculadas com base nos resultados do ABCs e dados populacionais originados do censo para as áreas sob vigilância. Os mesmos dados

são projetados para o país como um todo. É um sistema extremamente caro e não facilmente replicável, sobretudo em países subdesenvolvidos.

Tendo em vista as características geográficas e epidemiológicas, desde 1986 um sistema de vigilância sentinela foi estabelecido no Alasca, em moldes semelhantes aos do ABCs[17].

Com base nos dados do ABCs, no ano de 2003 foram registrados nos Estados Unidos 39.800 casos de doença invasiva, o que perfaz uma taxa de incidência de 13,8/100.000 habitantes. Foram notificados 5.150 óbitos, configurando letalidade de aproximadamente 13%[28]. É importante salientar que os resultados para o ano de 2003 são bem mais baixos do que aqueles dos anos anteriores, refletindo o impacto provocado pela introdução da vacina conjugada em 2000.

Não há dados disponíveis sobre a incidência ou a prevalência do conjunto da doença pneumocócica invasiva no Brasil, com exceção das meningites. Assim como em outras partes do mundo, as outras infecções por pneumococo não se encontram entre as doenças de notificação compulsória. Conhecer sua prevalência por meio de outra potencial fonte de informação, que seria o registro de óbitos, também não se faz de maneira satisfatória, tendo em vista que o sistema de classificação de doenças (Classificação Internacional de Doenças –CID), utilizado mundialmente para registrar as causas de morte, raramente é preenchido com o grau de detalhamento que especifique o agente etiológico, o que de um modo geral impede o conhecimento dos casos de doença pneumocócica que evoluem para óbito.

Apesar de não dispor de um sistema semelhante ao utilizado pelos Estados Unidos, é possível estimar a magnitude do problema no Brasil, utilizando-se dados selecionados dos sistemas de informações do SUS.

De acordo com dados oriundos do Sistema de Internações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)[28], analisando as autorizações de

internação hospitalar – AIH, durante o ano de 2004, foram registradas 792.010 internações por pneumonias em todas as faixas etárias. Com base nas estimativas anteriormente mencionadas, pelo menos um terço destas devem ser causadas pelo pneumococo. Acrescentando as internações por meningites bacterianas, excluindo as meningocócicas e as causadas por Hamophilus influenza, foram 7.715 em 2004. A grande maioria delas pode se dever ao pneumococo. Para os casos em que o diagnóstico etiológico foi mencionado, somente no Estado de São Paulo, foram gastos pelo Ministério da Saúde (R$ 5.281.744,00) para o pagamento de 1.961 internações por pneumonias (J-13-CID-10) e 150 internações por septicemias (A40.3-CID-10) causadas pelo pneumococo. Ainda que claramente subestimados, pois excluem todos os casos atendidos por serviços privados não vinculados ao SUS, esses números são expressivos e permitem concluir que as infecções pneumocócicas são um problema de saúde pública importante também para o Brasil.

Os estudos de maior abrangência sobre o pneumococo no Brasil estão vinculados ao projeto de vigilância sentinela coordenado pela Organização Panamericana de Saúde, o Projeto SIREVA (*Epidemiological Surveillance System for Bacterial Meningitis and Pneumonia*). Este projeto tem como objetivo monitorar amostras circulantes e realizar o acompanhamento de resistência aos antimicrobianos[30], inicialmente em seis países – Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México e Uruguai – e conta com apoio do Canadá, que divide com a OPS e da OMS o financiamento do sistema, oferecendo também suporte técnico e laboratorial.

Em um dos estudos do SIREVA, Brandi e colaboradores[31] determinaram a prevalência de sorotipos do pneumococo no Brasil, por região geográfica e idade. Um total de 1943 amostras, isoladas de sitios biológicos normalmente estéreis, coletadas entre janeiro de 1993 e outubro de 1998, foi identificado. Os sorotipos mais prevalentes foram: 1, 5, 6A/B, 9V, 14, 19F, 19A e 23, todos eles incluídos na vacina de polissacarídeos antipneumococo 23-valente.

Infecções pneumocócicas invasivas em pacientes infectados pelo HIV

Está bem estabelecido que as pessoas infectadas pelo HIV têm alto risco de desenvolver doença pneumocócica[1,32-35]. Entre pacientes HIV+ de 20 a 55 anos de idade, em São Francisco, Redd e colaboradores encontraram incidência 150 vezes maior de infecções pneumocócicas do que na população geral: 9,4/1000 pessoas-ano comparadas a 0,07/1000 pessoas não infectadas pelo HIV[36]. Em Nova Jersey, Schuchat e colaboradores observaram taxa de incidência de infecção pneumocócica invasiva 300 vezes mais altas entre pacientes com AIDS, em comparação com a população geral[37]. Janoff e colaboradores encontraram uma incidência de pneumonia pneumocócica entre 5 e 17 vezes mais alta entre os portadores do HIV, e uma incidência de bacteremia 100 vezes mais alta neste grupo, quando comparado com a população geral[33]. Nuorti e colaboradores, também em São Francisco, em artigo publicado no ano 2000[38], compararam as características clínicas, taxas e tendências de doença pneumocócica em pacientes infectados pelo HIV com as ocorrências entre não infectados pelo HIV. A incidência de doença pneumocócica entre não infectados pelo HIV foi de 35/100.000 pessoas/ano, enquanto entre os infectados pelo HIV a incidência foi de 802,9/100.000 pessoas/ano; na amostra estudada por Nourti, 55,2% dos casos de doença pneumocócica foram atribuídos ao HIV. Em concordância com esses achados, estudos realizados no Quênia e na África do Sul confirmam o risco diferenciado para os portadores do HIV[39,40].

Dentre os fatores de risco para desenvolver doença invasiva pelo pneumococo entre as pessoas infectadas pelo HIV, encontra-se ter adquirido HIV por meio de uso de drogas injetáveis ou por transfusão sangüínea; além disso, foram associados a um risco aumentado de adquirir pneumococo ser negro e usar álcool; a contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 cels/mm^3 de sangue também está relacionada a um aumento de risco[35,38,41].

Não há estimativas relativas às infecções pneumocócicas entre infectados pelo HIV no Brasil.

Em busca de uma vacina

A abordagem para prevenção de infecções pneumocócicas invasivas tem sido o desenvolvimento de vacinas polivalentes, que induzam a imunidade humoral protetora (formação de anticorpos) contra os polissacarídeos cápsulares dos sorotipos incluídos na vacina.

Os polissacarídeos induzem a produção de anticorpos anticapsulares por meio de um mecanismo T-independente, o que implica ter como resultado a produção de uma vacina que confere proteção por um período curto de tempo.

As pesquisas em busca de uma vacina contra o pneumococo tiveram início há mais de um século, com os primeiros esforços tendo sido iniciados poucos anos após o isolamento do *Streptococcus pneumoniae* em laboratório, em 1880. A descoberta dos antibióticos levou a um período de arrefecimento na pesquisas com vacinas, quando se acreditava que os mesmos seriam suficientes para controlar a infecção.

Em 1891, enquanto Metchnikoff descreve a fogocitose, os estudos conduzidos por Klemperer comprovaram o efeito protetor do anti-soro. Só em 1910, quando se dá o reconhecimento da diversidade de sorotipos, este conhecimento seria utilizado no desenvolvimento da soroterapia[3].

Em 1911, Sir Almroth Wright conduziu um primeiro estudo clínico em larga escala, com uma vacina de células mortas, entre trabalhadores de minas de ouro na Africa do Sul, mas este não apresentou resultados conclusivos[42].

A descoberta, em 1930, da imunogenicidade dos polissacarídeos capsulares representou mais uma etapa para o futuro desenvolvimento de uma vacina que protegesse contra a infeção pneumocócica.

Em 1945, McLeod e cols, em estudo utilizando recrutas militares, utilizando uma vacina com 4 polissacarídeos capsulares (1, 2, 5 e 7), comprovaram clinicamente que os polissacarídeos capsulares purificados eram de fato capazes de induzir a formação de anticorpos específicos contra os tipos representados no produto vacinal[42]. Em um estudo realizado com 17.000 jovens adultos do sexo masculino, os autores comprovaram que era requerido um período de 2 semanas para atingir o nível de anticorpos protetores necessário[6].

Dois anos depois, com uma vacina tri-valente (a valência é dada pelo número de sorotipos presentes), incluindo os sorotipos 1, 2 e 3, Kaufman comprovou a proteção tipo específica, em voluntários com mais de 50 anos, de ambos os sexos[6].

Duas vacinas hexavalentes, que tiveram por base os estudos anteriores, chegaram a ser licenciadas em 1946, mas foram retiradas do mercado em 1948[43].

Em 1972, teve início na África do Sul, onde as infecções pneumocócicas dizimavam a população de trabalhadores das minas há mais de 50 anos, com taxas de ataque que atingiam 200/1.000 pessoas anualmente, um ensaio clínico com uma vacina hexavalente. Outros estudos foram conduzidos nos anos subsequentes, na tentativa de se obter uma vacina com mais de 12 polissacarídeos. Em 1977 foi licenciada uma vacina 14-valente.

Uma meta-análise envolvendo 11 ensaios clínicos realizados com vacinas polissacarídeas de 4 diferentes valências (6, 12, 14 e 23), em população imunocompetente, demonstrou que esse conjunto de vacinas protege contra pneumonias (OR=0,29, IC95%: 0,20-0,42), reduz a mortalidade por pneumonias em aproximadamente 70% e ainda apresenta um impacto sobre as pneumonias por todas as causas[44].

Estes resultados são concordantes com os apresentados por Moore[45] (em outra revisão sistemática seguida de meta-análise), no que se refere ao subgrupo de pessoas imunocompetentes; quando as vacinas foram analisadas no subgrupo de mais alto risco, idosos e pessoas com sistema imune comprometido, nenhum efeito protetor foi observado.

A vacina antipneumococo atualmente utilizada, a 23-valente (PPV-23), foi licenciada nos Estados Unidos em 1983 e contém polissacarídeos da cápsula de 23 sorotipos do *S. pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F) que conjuntamente são responsáveis por aproximadamente 90% das infecções pneumocócicas invasivas nos países desenvolvidos (3), bem como no Brasil. Também estão representados os seis sorotipos que mais frequentemente apresentam resistência aos antimicrobianos nos Estados Unidos, que são o 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F.

Existem três diferentes marcas comerciais da PPV-23 com a mesma formulação: uma produzida pela companhia norte-americana Merck & CO., INC., chamada Pneumovax 23; outra produzida pela Lederle Laboratories, a Pneu-Immune 23; e uma terceira vacina, a Pneumo 23, manufaturada pela francesa Sanofi Aventis (antiga Aventis Pasteur). Todos esses produtos oferecem doses de 0,5 ml que contém 25µg de cada tipo de polissacarídeo presente na composição da vacina, em uma solução salina isotônica, sem adjuvantes.

O esquema vacinal preconiza uma única dose, que deve ser administrada preferencialmente por via intramuscular, podendo também ser utilizada a via subcutânea. A revacinação está indicada após 5 anos para aqueles indivíduos com sistema imune comprometido, ou que tenham recebido a primeira dose antes dos 65 anos de idade[46,47].

A PPV-23 é considerada segura. As reações adversas são, em sua maioria, leves e locais, como por exemplo, dor, eritema ou edema. Reações sistêmicas moderadas, como febre e mialgias, ou locais severas, como induração, são raras[48].

A PPV-23 induz a formação de anticorpos tipo-específicos, que aumentam a opsonização, a fagocitose e a morte dos pneumococos dos sorotipos correspondentes aos encontrados na vacina. Entre duas e três semanas após a vacinação ocorre a

resposta imune, antígeno-específica, indicada por elevação nos níveis de anticorpos. A resposta imune não é a mesma para os 23 sorotipos incluídos na vacina.

Embora pessoas idosas, pacientes com cirrose em decorrência de alcoolismo e com diabetes insulino-dependente, também apresentem resposta imune, a concentração de anticorpos e a resposta a determinados antígenos pode estar diminuída nestes indivíduos.

A vacina contra pneumococo protege contra a doença invasiva, bacteremia e meningites, porém é considerada menos eficaz na prevenção de outros tipos de infecções pneumocócicas, como a otite média e a pneumonia[11,49]. A sua grande limitação é o fato de ser timo-independente, característica dos antígenos polissacarídicos que os tornam ineficazes em crianças com idade inferior a dois anos, limitando a resposta imunogênica em pacientes imunocomprometidos e idosos; os anticorpos produzidos têm uma duração relativamente curta, tendo em vista que não induzem memória imunológica. Em pacientes imunocomprometidos a resposta à vacinação frequentemente se encontra diminuída, podendo inclusive estar ausente.

A recomendação para o uso desta vacina inclui todos os adultos com 60 anos (65 nos Estados Unidos) ou mais, e pessoas com idade acima de 2 anos, portadores de doenças crônicas que aumentem o risco para a aquisição de infecções invasivas pelo pneumococo, como cardiopatias, pneumopatias, diabetes mellitus, hepatopatias, alcoolismo, fístula liquórica, implantes cocleares, esplenectomia anatômica ou funcional.

Adicionalmente, a vacina também está recomendada para pessoas com o sistema imune comprometido, tais como pessoas infectadas pelo HIV, pacientes com câncer, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, pacientes em uso de terapia imunossupressiva e os transplantados.

Uma revisão sistemática das análises econômicas de custo efetividade da vacina PPV-23, realizada por Beutels and Postma (citados por De Graeve e Beutels[18], concluiu que a PPV-23 é custo-efetiva para pessoas entre 65 e 75 anos de idade, recrutas e portadores do HIV com contagem de células T CD4+>200/mm^3.

No Brasil, esta vacina não está disponível na rede básica de saúde, fazendo parte do conjunto de imunobiológicos especiais disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, os CRIES.

O uso da vacina de polissacarídeos se mantém como a principal medida para prevenir infecções causadas pelo pneumococo em adultos, visto que, para as crianças, a recomendação padrão atual é o uso da vacina conjugada 7 valente.

Buscando melhores alternativas

Em 1999, a Organização Mundial da Saúde publicava o que seria uma das necessidades para o desenvolvimento de novas vacinas, “a safe, efficient, and appropriately priced pneumococcal conjugate vaccine a matter of highest priority”[12].

Em 2000, uma vacina antipneumococo heptavalente conjugada (Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine, Diphteria$_{197}$ Protein - VCP) foi licenciada nos Estados Unidos para uso em crianças, incluindo aquelas infectadas pelo HIV, respondendo satisfatoriamente às duas primeiras condições colocadas pela OMS, que seriam a segurança e a eficiência[50,51]. Esta vacina confere proteção duradoura, em função da sua habilidade de induzir células B de memória. Em contrapartida, possui uma valência limitada (o produto licenciado possui 7 sorotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23). Novos produtos com 9, 11 e 13 sorotipos estão sendo testados, mas mesmo depois de licenciados ainda estarão protegendo contra um número de sorotipos menor que o presente na vacina de polissacarídeos.

O terceiro requisito estabelecido pela OMS, seria um produto com preço apropriado, o que pode ser entendido como acessível. Este último ainda não está assegurado, o que dificulta a introdução desta vacina nos programas de imunização oferecidos às populações mais pobres em todo mundo. Um outro desafio para as vacinas conjugadas é aumentar o número de sorotipos presentes na vacina sem reduzir a sua imunogenicidade.

Os resultados dos ensaios clínicos pré-licenciamento e as evidências recentes dos estudos com a vacina conjugada na população americana demonstram que a mesma está promovendo grande impacto sobre as infecções pneumocócicas[52,53], embora ainda não haja resultados de pesquisas demonstrando seu uso em adultos, especialmente entre aqueles infectados pelo HIV.

Após a introdução da vacina conjugada heptavalente para crianças, em outubro de 2000, a incidência da doença invasiva declinou substancialmente. De acordo com os dados do *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network*, entre 1998 e 2001, as taxas de incidência de doença pneumocócica invasiva em todas as idades

caíram de 24,2/100.000 para 17,3/100.000[53]. Entre as crianças, o impacto foi substancialmente maior.

Quando analisado o impacto da introdução da vacina conjugada sobre a reconhecida disparidade racial na distribuição das infecções pneumocócicas, um outro estudo baseado no ABCs demonstra que entre 1 de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2002, a incidência caiu de 19 para 12,1 casos/100.000 entre os brancos e de 54,9 para 26,5/100.000 entre os negros[52].

Visto que vacina estimula a produção de células de memória, além do benefício individual para os que recebem a vacina há um impacto esperado promovido pela imunidade de rebanho que pode vir a proteger a população em geral, inclusive os infectados pelo HIV.

A VACINA DE POLISSACARÍDEOS E O HIV

Logo após o licenciamento da PPV-23, o Comitê Assessor para as Práticas de Imunização (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos recomendou que todos as pessoas HIV+, acima de 2 anos de idade, deveriam receber uma dose única de vacina de polissacarídeos anti-pneumococo o mais precocemente possível durante o curso da infecção pelo HIV[54,55]. Uma recomendação semelhante foi feita em países da Europa e na Australia[56].

Embora não existam dúvidas de que a vacina induz resposta imune em pessoas infectadas pelo HIV, a qualidade funcional desses anticorpos é questionada. Neste grupo de pessoas, o número e o repertório de células B encontra-se substancialmente reduzido, e estas células podem produzir anticorpos que não funcionem plenamente. A infecção pelo HIV proporciona ainda disfunção das células T-auxiliares, o que também contribuiria para uma resposta deficiente.

Vários estudos comprovaram a produção de anticorpos específicos anticasulares entre os portadores do HIV após vacinação com a PPV-23. Em um dos poucos estudos

realizados no Brasil, o único entre adultos infectados pelo HIV, Medeiros[57] comparou os títulos de anticorpos contra polissacarídeos capsulares de 6 sorotipos de pneumococo (sorotipos 1, 3, 5, 6B, 9V e 14), antes e após vacinação com a PPV-23, em dois grupos de pacientes, infectados e não infectados pelo HIV. Os resultados foram semelhantes nas duas fases para ambos os grupos. As diferenças observadas ocorrem entre os sorotipos, com nenhum dos pacientes apresentando anticorpos ao sorotipo 3 e todos respondendo adequadamente ao sorotipo 14. Rodriguez-Barradas e colaboradores[58] também estudaram a resposta imune contra seis sorotipos capsulares (sorotipos 3, 4, 6B, 8, 19F e 23F) após a primeira dose de PPV-23, ou após revacinação, em indivíduos que tivessem recebido uma dose há mais de 5 anos, todos infectados pelo HIV, e todos em uso de HAART há mais de 6 meses. O grupo controle foi composto de indivíduos infectados pelo HIV que nunca tivessem usado HAART e que receberam a vacina PPV-23 pela primeira vez. Os grupos responderam com aumento significativo na titulação de anticorpos quando comparados pré e pós vacina. A média de aumento foi maior entre os que estavam usando HAART.

Estudos de coorte e caso-controle, entre pessoas infectadas pelo HIV, demostraram que a vacina de polissacarídeos é eficaz, com níveis de proteção que variam em função do grau de comprometimento imunológico, medido por meio da contagem de células T CD4+, além de variar de acordo com a raça/etnia[35,59-61], podendo inclusive não conferir proteção[62], como no caso de estudos em usuários de drogas injetáveis, um dos grupos de mais alto risco para infecções invasivas.

O único ensaio clínico randomizado duplo cego, controlado com placebo, utilizando a vacina antipneumocócica entre adultos infectados pelo HIV, foi realizado em Uganda[63] e evidenciou que a vacina não apenas falhou em conferir qualquer proteção contra a doença invasiva, mas apresentou risco aumentado para pneumonias por todas as causas no grupo de pessoas que receberam a vacina.

De forma igualmente surpreendente, um estudo observacional da efetividade da vacina em pessoas HIV+ nos Estados Unidos, realizado aproximadamente no mesmo período que o de Uganda, mostrou que a vacina teria uma efetividade de 49%, mas seria substancialmente menor entre negros do que entre brancos (24 e 76%, respectivamente),

embora a diferença da efetividade entre as raças não seja estatisticamente significativa[61]. A Tabela 1 resume alguns dos principais estudos realizados para avaliar a eficácia ou efetividade da vacina antipneumocócica entre portadores do HIV, com respectivos desenhos, medidas de associação utilizadas, variáveis controladas e principais resultados.

Por razões éticas, replicar um ensaio clínico controlado para avaliar a efetividade da vacina PPV-23 não é simples. Em locais onde a vacina já se encontra recomendada, realizar um ensaio clínico para comprovar sua efetividade imporia necessariamente questionamentos quanto aos critérios utilizados para recomendar sua liberação, o que provavelmente introduziria novas dificuldades à sua implementação. Por outro lado, os resultados do ensaio clínico realizado em Uganda, obedecendo todos os requisitos de um estudo randomizado, duplo-cego, torna desnecessário e até eticamente questionável um novo ensaio em países com situação semelhante, tanto do ponto de vista epidemiológico quanto pela não disponibilidade de tratamento com anti-retrovirais. A complexidade do quadro sugere a realização de estudos observacionais em diferentes regiões, com subgrupos populacionais os mais diversos.

Tabela 1 – Sumário de estudos selecionados sobre eficácia e efetividade da vacina anti-pneumocóccica entre portadores de HIV.

Referência (Autor, Ano)	Local	Desenho de estudo	Amostra	Grupo etário	Controlado por	Desfecho (IC 95%)	Eficácia da vacina
French, N. The Lancet Vol 355, 2000	Uganda	ECR duplo-cego	667/656	>=15	Sexo, Estágio (AIDS), CD4, Portador de Sp	**HR** D.inv.: 1,48 (0,65 -3,32) Pneucc:1,46 (0,73-2,91) Pneum: 2,02 (1,19-3,45) Óbito: 1,08 (0,87 -1,33)	Incidence rate ratios
Hung *et al* Vaccine Vol. 22, 2004	Taipei, Taiwan	Coorte prospectiva	508	20-77	Sexo, Idade, Modo transmissão, CD4, CViral, Infec.Oport, ARV	**OR** Pneum: 1,88 (0,78-4,48) PneumBact:0,22 (0,02-2,56) **HR** Mortalidade: 0,73 (0,24-2,27)	1 - OR
Dworkin M.S.*et al* Clin.Infect.Dis. Vol. 32, 2001	11 sítios, EUA	Coorte Retrospectiva	71.116 pes./ano	13–>60	ARV, CD4, Profilaxia	**RR** CD4 <200: 1,0 (0,7 - 1,4) 200-400: 1,0 (0,8 – 1,4) ≥ 500: 0,5 (0,3 – 0,9)	1- RR
Breiman *et al* Arch.Intern.Med. Vol.160, 2000	SF Atlanta	Caso-controle Pareado	176/327	18-55	Raça, Fumar, Cont. c/ criança	**EV** Total: 0,49 (0,12 -0,70) Brancos: 0,76 (0,35 - 0,91) Negros: 0,24 (0,50 - 0,61)	1-OR
Guerrero, M. *et al* AIDS,Vol. 13,1999	Los Angeles	Caso-controle Pareado	113/113	12–>50	Profilaxia MAC, Raça, UDI	**OR** Pneum: 0,31 (0,16 - 0,62)	1 - OR

Portador: portador de *S. pneumoniae*; **EV**: efetividade da vacina; **D. inv**: doença invasiva pelo pneumococo; **Pneucc**: doença pneumocócica; **Pneum**: qualquer pneumonia; **Mac**: micobacteria avium; **UDI**: usuário de drogas injetáveis **OR**: odds ratio; **RR:** risk ratio; **HR:** hazard ratio **ECR**: ensaio clínico randomizado

Tanto o estudo de Uganda quanto o realizado nos Estados Unidos (São Francisco e Atlanta) avaliaram a vacina entre pacientes que não estavam em uso da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART). A amostra americana foi coletada entre 1992 e 1995, e portanto anteriormente à introdução da HAART como tratamento comercialmente disponível, o que viria a ocorrer um ano depois. Em Uganda, a terapia não estava acessível para os pacientes incluídos no estudo.

2. OBJETIVO E HIPÓTESE

O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade da vacina de polissacarídeos antipneumococo 23-valente (PPV-23) em uma amostra da população adulta infectada pelo HIV, em São Paulo, Brasil.

A nossa hipótese é de que a vacina seja efetiva em pessoas infectadas pelo HIV e que a sua efetividade varie entre 30 a 70%, dependendo do nível de imunodeficiência, medido por meio da contagem de células T CD4+.

3. JUSTIFICATIVA

O Brasil notificou 362.364 casos de aids desde o início da epidemia, em 1980, até dezembro de 2003. Para este último ano, a taxa de incidência foi correspondente a 18,2/ 100.000 habitantes. Nos últimos anos, observa-se tendência à estabilização da epidemia, embora os dados mais recentes divulgados pelo Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids do Ministério da Saúde (PN-DST/AIDS)[64], apresentem números crescentes em todas as regiões do país, exceto a região sudeste.

Um dos pilares da resposta governamental brasileira à epidemia de HIV/aids, por meio do seu Programa Nacional é a associação de tratamento específico para o HIV com atividades de prevenção, vigilância e pesquisa. A introdução na rede pública de saúde de tratamento anti-retroviral com a combinação de drogas, conhecida como HAART, em 1997, provocou questionamentos sobre a aderência ao tratamento na rede pública de saúde de um país que não se encontra no grupo dos países desenvolvidos. De acordo com dados do Ministério da Saúde, encontram-se atualmente sob tratamento com os ARV cerca de 120.000 pacientes. Estudos analisando a adesão ao tratamento demonstram que a mesma encontra-se em torno de 75% (IC 95%: 73,08-76,95), taxa semelhante àquela encontrada nos países desenvolvidos[65].

Não há dados sobre a incidência ou prevalência de doença pneumocócica entre os portadores de HIV no país. Estudos com dados do sistema de informação de mortalidade mostram que as pneumonias lideram as causas de morte entre os pacientes com aids, e que em 2001 representavam 31,4% entre todas as causas associadas[66].

Em um estudo realizado para conhecer a prevalência da condição de portador de *Streptococcus pneumoniae* entre adultos infectados pelo HIV, matriculados em um centro de referência para tratamento de aids pertencente à Universidade de São Paulo, a Casa da Aids, em São Paulo, entre março e dezembro de 2001[67], foi encontrada prevalência de 17% entre os 385 pacientes avaliados. A colonização da nasofaringe está associada a risco aumentado de adquirir doença invasiva por pneumococo[67].

Desde 1993, com a criação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), a vacina antipneumocócica passou a ser recomendada para pessoas portadoras do vírus HIV no Brasil[55], um dos primeiros países, fora os Estados Unidos, onde há um grande número de pessoas vivendo com HIV/AIDS, a adotar tal recomendação.

Não há dados precisos de cobertura vacinal entre os adultos portadores de HIV no Brasil. Algumas informações podem fornecer subsídios para uma estimativa preliminar, como os dados de vacinação antipneumocócica na população com idade entre 13 a 59 anos. Nesta faixa etária, entre todos os grupos para os quais a vacina está recomendada – imunodepressão, portadores de cardiopatias e outras doenças que aumentam a susceptibilidade para desenvolver doença invasiva pelo *S. pneumoniae* – a maior proporção é a de pessoas infectadas pelo HIV. No ano de 2004 foram aplicadas 193.236 doses da vacina para o referido grupo etário.

De acordo com os registros de imunização fornecidos pela Sala de Vacinas do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, apenas 217 adultos infectados pelo HIV foram vacinados em 1999. No ano 2000, este número chegou a 654, após uma intensificação promovida pela coordenação da sala de imunizações. No entanto. em 2003, novamente o número de vacinados entre os portadores do HIV com 13 anos ou mais, caiu para 274. Os números acumulados representam aproximadamente 25% dos cerca de 4.000 pacientes adultos, infectados pelo HIV regularmente matriculados e recebendo tratamento médico nesta instituição.

A falta de consenso com relação à eficácia da vacina pode ser responsável pela inexistência de uma implementação mais enfática da vacina antipneumocócica para pessoas portadoras do HIV, tanto no Brasil como em outras partes do mundo, e pode explicar porque, apesar da recomendação vigente e da disponibilidade da vacina no Brasil, o número de pacientes com HIV/aids que estão recebendo cuidados de saúde e que não foram vacinados é substancial, resultando numa cobertura vacinal baixa entre esse segmento populacional para quem a vacina está particularmente indicada.

Em um país onde a maioria da população depende dos recursos do sistema público de saúde, com importantes problemas de saúde pública ainda não resolvidos, é extremamente importante que todas as fontes possíveis de evidência sejam utilizadas para informar suas políticas de

saúde atuais e futuras, especialmente para um programa com as características do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

O PNI é um dos maiores programas governamentais de imunização em países em desenvolvimento, em termos de número de imunobiológicos oferecidos (são 43 diferentes vacinas e imunobiológicos), como também no que se refere à cobertura populacional alcançada. As vacinas que compõem o elenco do PNI são em parte importadas de fabricantes estrangeiros ou produzidas no país. As importadas são adquiridas por meio do Fundo Rotatório da OPS, o que garante que os produtos adquiridos tenham sido avaliados pela OMS quanto à eficácia e aos padrões de boas práticas de fabricação. A produção nacional de vacinas encontra-se bastante consolidada, e é responsável pelas vacinas mais tradicionais do programa. O licenciamento de novos produtos é regulamentado pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. O PNI combina as ações de rotina com campanhas e mantém a vigilância de eventos adversos.

Segundo Last[68], o sentido corrente do termo efetividade teria sido proposto por A. L. Cochrane para se referir ao resultado de uma determinada intervenção, procedimento ou tratamento, quando aplicado nas condições de rotina dos serviços de saúde. Uma outra definição também mencionada no mesmo dicionário seria o grau com que uma intervenção de saúde atinge seus objetivos. O termo é utilizado em oposição à eficácia, que designa os resultados das intervenções, procedimentos ou tratamento obtidos nas condições artificiais, ou seja, no contexto de estudos experimentais conduzidos especificamente para tal fim. De acordo com Comstock, quando falamos de eficácia relacionada a vacinas, falamos de uma eficácia potencial, “since a vaccine may lose some or all of its protective power if it is used under less than ideal conditions, such as inadequate refrigeration or improper administration”.

Os estudos observacionais têm sido amplamente utilizados, inclusive no Brasil, na avaliação da efetividade das vacinas[61,69,70], não obstante persista algum debate entre epidemiologistas e estatísticos sobre vantagens e desvantagens do mesmo, tendo por referência os ensaios clínicos randomizados[71].

O ensaio clínico randomizado é o desenho de escolha para avaliar a eficácia de vacinas, assegurando, por meio da randomização na escolha dos grupos, que entre o grupo que recebe a vacina e o grupo controle não há diferenças relacionadas a outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença em estudo, exceto a vacinação. A fase final (Fase III) de testes antes do licenciamento de um novo produto vacinal tem por base este desenho[72]. Todavia, especialmente na fase pós-licenciamento, quando o produto vacinal já terá demonstrado algum efeito protetor e as condições são aquelas do campo, os estudos observacionais podem responder de modo apropriado sobre a efetividade da vacina e sobre eventos adversos mais raros e que surjam mais tardiamente no tempo, que podem não ter sido detectados quando da realização dos estudos randomizados.

Smith, Rodrigues e Smith, Comstock, Broome e Orestein[73-76], em artigos de referência obrigatória para o estudo do tema, analisam e defendem a aplicação de estudos observacionais na avaliação da eficácia e efeitos adversos de vacinas. Os autores apontam vantagens importantes, dentre as quais a factibilidade, bem como identificam as limitações dessa abordagem e exemplificam, com o que representou um incentivo importante ao uso de estudos tipo caso-controle para avaliar a eficácia de vacinas, que foi a experiência com os estudos com a vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG), contra a tuberculose, em que mesmo após a realização de inúmeros ensaios clínicos randomizados, alguns dos quais com grandes amostras e bem desenhados, encontraram eficácias variando de 57 a 100%. A persistência de muitos questionamentos, mesmo após a realização de um segundo grande ensaio clinico na Índia, em 1979, levou a OMS a recomendar que estes fossem avaliados por meio de estudos de caso-controle.

Na história mais recente das pesquisas da eficácia/efetividade de uma vacina antipneumocócica, estudos observacionais têm sido amplamente utilizados e defendidos. Broome e colaboradores desenvolveram o que foi chamado “quasi-coorte”, desenho que

seleciona a partir de um grupo de pessoas que tiveram doença pneumocócica invasiva, vacinados e não vacinados, e compara a proporção de casos causados pelos sorotipos incluídos na vacina nos dois grupos. Este desenho foi aplicado por Bolan[77] e colaboradores em 1986. Clemens e Shapiro reexaminam as alternativas de estudos observacionais, incluindo o "quasi-coorte", frente aos ensaios clínicos randomizados, apresentando as vantagens e limitações de cada um, mas assegurando os observacionais como alternativas impressíndíveis na avaliação de eficácia das vacinas pneumocócicas[78,79].

Ao optar por um desenho do tipo caso-controle para avaliar a efetividade de uma vacina, deve-se ter em mente as limitações inerentes ao estudo, em especial o processo de seleção e a origem dos casos e controles, e a qualidade das informações relativas à exposição, que podem resultar em vieses de seleção e de informação que comprometem os resultados do estudo[79,80]. No caso de um estudo sobre efetividade de vacina, por exemplo, o viés de seleção ocorreria na escolha de controles com maior probabilidade de terem sido vacinados do que os casos, seja por condições clínicas ou por tipo de serviço; o viés de informação pode estar relacionado com a fidedignidade de registros de vacina e de data em que a mesma foi realizada.

Com o objetivo de somar evidências sobre a efetividade da vacina PPV-23 em proteger a população de indivíduos infectados pelo HIV contra doença pneumocócica invasiva, entre adultos infectados pelo HIV em São Paulo, este estudo de efetividade foi conduzido.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Estudo de caso controle, do tipo caso-incidente, entre adultos infectados pelo HIV, que recebem cuidados de saúde em instituições públicas de saúde, em São Paulo, Brasil.

A exposição é ter sido vacinado com a vacina 23 valente e o desfecho (variável dependente) é infecção invasiva causada pelo *S. pneumoniae.*

Tendo em vista que a estimativa de casos com diagnóstico etiológico de doença invasiva não é elevada, estabelecemos uma razão de 1:4 entre casos e controles. Desta forma, nos propusemos a recrutar quatro controles (adultos HIV+ sem evidência de doença pneumocócica) para cada caso, entre pacientes que estivessem recebendo tratamento médico no mesmo conjunto de instituições de onde foram selecionados os casos. Os controles foram pareados com seu respectivo caso com base no nível de linfócitos T CD4+ (CD4<200, CD4≥200 and < 499, CD4≥500) e no tempo, ou seja, foram procurados controles entre aqueles que, obedecendo aos critérios de inclusão, tivessem um mesmo nível de células T CD4+, e cuja contagem tivesse sido realizada dentro de um intervalo máximo de 30 dias, antes ou depois da data da contagem de linfócitos T CD4+ do caso, mais próxima do diagnóstico de doença invasiva.

4.2 Definição de caso e controle

Caso foi definido como qualquer pessoa infectada pelo HIV, com 18 anos de idade ou mais, com doença invasiva por pneumococo, diagnosticada por meio de cultura positiva (isolamento de *S. pneumoniae*) em material biológico obtido de qualquer sitio normalmente estéril (como, por exemplo, sangue, líquido pleural, líquor, líquido pericárdico), e que estivesse recebendo cuidados de saúde nas instituições envolvidas.

Controle foi definido como pessoa infectada pelo HIV, com 18 anos de idade ou mais, recebendo cuidados de saúde nas mesmas instituições,

sem doença invasiva por pneumococo, com o mesmo nível de células T CD4+ no mesmo período do diagnóstico do caso.

Os níveis de células T CD4+ foram estratificados como CD4<200; CD4≥200 e ≤499 e CD4≥500 cels/mm^3.

Foram critérios de inclusão: ter idade maior que 18 anos, estar sendo seguido nos serviços onde a pesquisa está sendo realizada e consentir em participar.

O critério de exclusão foi ter história documentada de doença invasiva pelo pneumococo, suspeita de pneumonia pneumocócica desde o diagnóstico de aids.

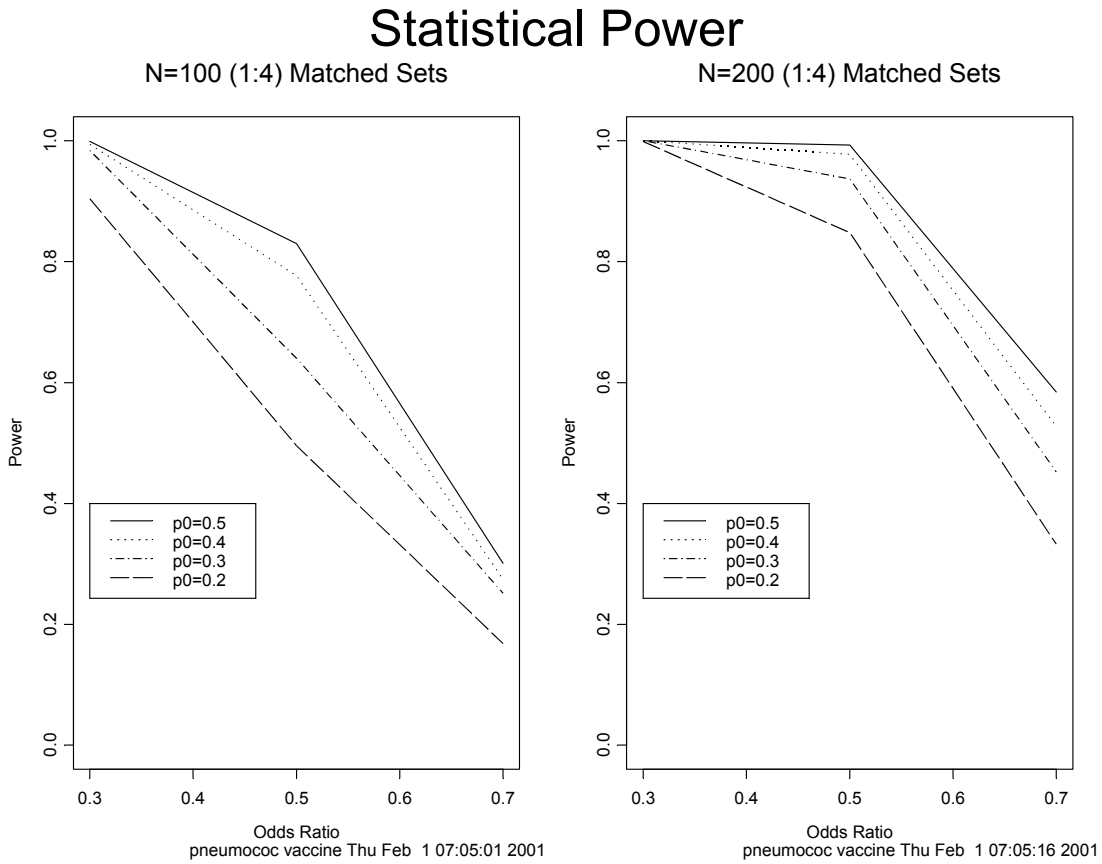
4.3 Estimativa de tamanho da amostra

Estimativas do tamanho da amostra foram geradas utilizando a abordagem de Monte Carlo. Especificamente, para estimar o poder de estudo de caso controle pareado 1:4, de um tamanho de amostra dado, foram gerados 1.000 pseudoconjuntos de dados para cada um dos cenários planejados, dependendo da prevalência de vacinação entre os controles, e do “odds ratio” (OR). Quando estudos de caso-controle são utilizados para estimar efetividade, esta é calculada por 1- OR. Para cada pseudoconjunto de dados foi calculado o qui-quadrado com correção de continuidade, apropriado para dados oriundos de um estudo caso-controle pareado. O valor do qui-quadrado maior que 3,84 equivale ao nível de significância estatística, sob o cenário planejado, isto é, a probabilidade de rejeitar a hipótese nula, de não associação, dado que a alternativa especificada pelo cenário é verdadeira, para α (erro tipo I) de 0,05. Estimativas de poder foram

geradas para amostras de tamanho 100 e 200, conjuntos de caso-controle pareados (Figura 1) e para diferentes combinações de eficácia de vacina e cobertura vacinal entre pessoas infectadas pelo HIV.

4.4 Potenciais fatores de confusão

Potenciais fatores de confusão foram analisados na relação entre vacina contra o pneumococo e doença invasiva causada por *S. pneumoniae*. Estudos prévios forneceram evidências epidemiológicas e biológicas[60,81] para a seleção dos potenciais fatores de confusão incluídos neste estudo: nível de imunossupressão baseado na contagem de linfócitos T CD4+, uso de drogas injetáveis e hábito de fumar, entre outros.



p0= prevalência de exposição entre os controles
OR= sob H_1 (hipótese alternativa), estimado entre 0,3 e 0,7

Figura 1. Estimativas de poder de teste para amostras de 100 e 200 conjuntos de caso-controle pareados

Como intrumento auxiliar na identificação nas relações causais foi utilizado o diagrama causal do tipo Directed Acyclic Graphs, DAG. Os modelos gráficos causais (*Graphic Causal Models, Causal Diagrams*) têm sido muito utilizados, nos anos recentes, para orientar os estudos observacionais na identificação dos fatores de confusão a serem controlados[82-84].

4.5 Definição de algumas variáveis utilizadas

A maioria das variáveis de controle utilizadas foram categorizadas de acordo com categorias clássicas, dispensando explanações adicionais. Algumas outras foram definidas como se segue:

Condições de habitação: a situação de moradia foi dicotomizada para fins de análise, em habitação normal, em que foram incluídos os voluntários que relataram viver am domicílios, tipo casa ou apartamento, sozinhos ou na companhia de familiares e amigos; a habitação foi considerada subnormal quando foi referido viver em favelas, na rua ou encontrar-se institucionalizado, incluindo aqui as Casas de Apoio.

Contato próximo com uma criança referiu-se a residir no mesmo domicílio, ou cuidar de uma criança menor de 10 anos, nas quatro semanas que antecederam o episódio de doença invasiva, para os casos, e nas quatro semanas que antecederam a última consulta, para os controles.

4.6 Procedimentos

No Instituto Emílio Ribas, Centro de Referência em DST e AIDS (CRT), Hospital das Clínicas da UNICAMP, Hospital das Clínicas da Faculdade de Mediocina da USP, HSPE, Hospital São Paulo e Casa da AIDS, todos os pacientes infectados pelo HIV são identificados e recebem cuidados em ambulatórios e/ou leitos, especialmente designados para pacientes infectados pelo HIV ou com AIDS. Os nomes dos pacientes, com os respectivos diagnósticos, fazem parte de bancos de dados regularmente alimentados com os dados dos usuários desses serviços.

Durante o período de realização do estudo, buscou-se identificar todos os indivíduos portadores do HIV, nessas instituições, que tiveram infecção invasiva por penumococo, laboratorialmente confirmada (por cultura positiva para *S. pneumoniae* de um sítio normalmente estéril, como sangue, líquor, líquido pleural e líquido pericárdico).

No laboratório de análises clínicas de cada uma dessas instituições, foram identificadas amostras de adultos portadores de HIV com culturas positivas para *S. pneumoniae* em algum sítio normalmente estéril.

Em todas as circunstâncias, a decisão de investigar a presença de *S. pneumoniae* ou de outros agentes bacterianos foi feita previamente pelo médico assistente do paciente, durante o atendimento. Nenhuma cultura ou outros espécimens foram obtidos do paciente exclusivamente com propósito de pesquisa, embora as amostras de *S. pneumoniae* isoladas dessas investigações clínicas tenham sido mantidas para futuros testes (isto é, sorotipagem e determinação de padrão de resistência antimicrobiana).

4.7 Recrutamento

Em cada uma das instituições participantes, médicos, enfermeiros e profissionais dos laboratórios foram convidados a colaborar com as atividades da pesquisa. Os que aceitaram, participaram de reuniões com a coordenação do estudo, onde foram apresentados os detalhes do protocolo, especialmente os termos de consentimento livre e esclarecido, bem como os instrumentos de coleta de dados; foram discutidas as características do desenho; e os procedimentos planejados foram revistos e readequados dentro da rotina de cada serviço. Em cada uma das instituições, um ou dois profissionais foram escolhidos para coordenar as atividades no local.

A identificação dos potenciais casos foi feita inicialmente pelos profissionais dos respectivos laboratórios, quando tinham conhecimento do resultado de uma cultura positiva para *S. Pneumoniae*. Esses profissionais comunicavam a ocorrência aos coordenadores, que se encarregavam de identificar o médico assistente do paciente para informar e/ou relembrar do estudo, e solicitar que este abordasse o seu paciente quanto a uma possível participação no mesmo.

Durante o período do estudo, alguns esforços foram feitos junto aos setores de urgência e emergência de cada uma das instituições participantes, para que os médicos seguissem as recomendações já existentes sobre coleta de material para cultura antes da introdução de antimicrobianos. Esta conduta potencializaria a identificação de culturas positivas.

Os pacientes potencialmente elegíveis para o estudo foram abordados por algum dos seus "cuidadores", de quem obtiveram informações sobre o estudo, e por meio de quem foram convidados a participar. Os que não concordaram em participar não foram incluídos nem foram alvo de novas tentativas por parte da equipe de pesquisa.

Se o paciente concordou em participar, um dos pesquisadores explicou-lhe, em detalhes, os objetivos e procedimentos do estudo, e depois solicitou a assinatura do termo de consentimento informado, formalizando a sua entrada no estudo. Se o paciente estivesse hospitalizado, a entrevista era realizada na própria enfermaria ou em uma outra dependência do mesmo serviço, caso a enfermaria não oferecesse a privacidade necessária. No caso de pacientes que estivessem recebendo atendimento ambulatorial, a entrevista era na maioria das vezes marcada para coincidir com a próxima consulta regularmente agendada, e realizada em ambiente privado, no próprio serviço de saúde.

Em situações excepcionais, em que o paciente não estivesse mentalmente capaz, ou tivesse falecido, um familiar mais próximo, ou representante legal, podia assinar um modelo especial do consentimento informado (Modelo TCLE 2, em anexo), autorizando assim a coleta de dados dos registros médicos do paciente. Somente pacientes (ou familiares) que forneceram consentimento informado foram recrutados para o estudo.

Para avaliar algum potencial viés de seleção, coletamos algumas informações demográficas, como a distribuição por sexo e idade dos pacientes que não aceitaram participar do estudo, e comparamos com o perfil dos pacientes recrutados e com o conjunto de pacientes matriculados no mesmo grupo de serviços de saúde onde os casos foram identificados.

Para cada caso, a equipe de pesquisa identificou potenciais controles consultando as listas de resultados de contagem de células T CD4+ emitidas pelos laboratórios, também disponíveis em todas as instituições. A partir dessas listas foram identificados pelo menos 10 pacientes que tiveram seu exame para contagem de linfócitos T CD4+ realizado na mesma época dos casos, cujos resultados estivessem na mesma faixa de valores (CD4<200; CD4 ≥200 e ≤499 e CD4≥500).

Aleatoriamente, um dos pacientes da lista foi selecionado, e, do mesmo modo que com os casos, para cada potencial controle o respectivo médico assistente foi solicitado a abordar o(a) paciente sobre a possibilidade de ele participar do estudo. Aqueles pacientes que concordaram em participar foram entrevistados por um dos membros da equipe de pesquisa, que explicou cuidadosamente todos os procedimentos previstos pelo estudo

e solicitou a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Se o paciente recusou-se a participar do estudo, não voltou a ser abordado pelos pesquisadores e foi substituído, por outro paciente cujo nome constasse da lista de resultados de contagem de linfócitos T CD4+.

Nenhum dos controles selecionados apresentou doença invasiva por *S. pneumonia* após ter sido recrutado para participar do estudo.

4.8 Verificação da elegibilidade

Nenhum procedimento especial foi necessário para identificar pacientes infectados pelo HIV que se enquadrassem nos critérios de elegibilidade definidos pelo estudo, tendo em vista que as informações necessárias para tanto encontravam-se disponíveis em bancos de dados dos serviços de registro de pacientes, serviços de epidemiologia e laboratórios das instituições envolvidas.

4.9 Rotinas do estudo

Depois de assinar o TCLE, formalizando assim sua participação no estudo, os pacientes foram submetidos a uma entrevista de aproximadamente 15 minutos de duração, por um dos membros da equipe de pesquisa, no próprio serviço onde recebia atendimento, em um ambiente privado. Todas as respostas foram registradas em instrumentos de coleta de dados identificados apenas com o número do registro do paciente na instituição e número de entrada no estudo. A todos os participantes foram feitas perguntas sobre sua história médica, situação vacinal em relação à

vacina para o pneumococo, hábito de fumar, data do primeiro teste anti-HIV positivo, história de uso de drogas injetáveis e práticas sexuais de risco.

Excepcionalmente, no caso de pacientes em seguimento ambulatorial que não se encontravam no serviço de saúde quando o laboratório informou sobre a cultura positiva para o pneumococo, foram feitos contatos via telefone para agendar entrevistas para obtenção do consentimento informado (exclusivamente para os pacientes que previamente autorizaram os respectivos serviços de saúde a fazer contato).

Adicionalmente às entrevistas, os registros das salas de vacina foram revistos, por profissionais dos próprios serviços de imunização, para confirmar a história de vacinação antipneumococo (se havia registro da vacina, em que data o paciente havia sido vacinado); nos prontuários médicos foram obtidas as medidas de função imune (contagem de células T CD4+), doenças oportunistas registradas, uso de terapia anti-retroviral e uso de quimioprofilaxias com antimicrobianos.

As amostras isoladas foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz, Setor de Bactérias Piogênicas e Toxigênicas, Seção de Bacteriologia, sob a coordenação da Dra. Maria Cristina de Cunto Brandileone, onde foi realizada a identificação dos sorotipos. A técnica utilizada foi a reação de Quellung com antisoros policlonais tipo-específicos produzidos em coelhos e fornecidos por *Statens Seruminstitut*, *Copenhagen, Denmark*.

As amostras sorotipadas foram posteriormente submetidas a teste para identificar a existência de resistência aos antimicrobianos, por meio do teste de difusão de disco de oxacilina (1µg), que funciona como teste de screening para identificar a sensibilidade à penicilina; as amostras que apresentaram sensibilidade diminuída foram então submetidas

aos ensaios de concentração inibitória mínima, pela técnica de microdiluição em caldo, de acordo com as recomendações e os parâmetros preconizados pelo *National Commitee for Control of Laboratory Standard (NCCLS)*[85], adotados na rotina do laboratório de bacteriologia do IAL. Os parâmetros para definição de resistência são os seguintes, em mg/L: sensibilidade à penicilina, CIM<0,06; resistência intermediária, CIM≥0,1≤1,0; e resistência alta à penicilina, CIM≥ 2,00mg/L.

4.10 Potenciais erros de classificação

Erros de classificação do *status* de doença são improváveis, tendo em vista que a definição de caso é muito específica e está baseada em um critério objetivo (isolamento de *S. pneumoniae* de um sítio normalmente estéril).

Erros de classificação quanto à exposição são igualmente improváveis, considerando que as instituições envolvidas mantêm salas de vacina ou referenciam os pacientes para um Centro de Referência Imunobiológico Especial (CRIE), onde são registrados cuidadosamente todos os pacientes que recebem qualquer tipo de vacina. Embora improvável, seria possível que os pacientes envolvidos no estudo tivessem recebido cuidados de saúde em outros serviços e instituições, como consultórios privados. Alguns pacientes referiram eventualmente terem realizado consultas em clínicas privadas e, neste caso, foram solicitadas informações a esses serviços e/ou profissionais para confirmar a imunização com a vacina em estudo.

Tendo em vista as características das instituições onde o estudo foi conduzido, instituições de saúde e centros de referência de maior complexidade, com qualidade do registro de informações pelo menos razoável, e considerando ainda que a vacina antipneumococo não se encontrava disponível em todas as salas de imunização, mas apenas nos CRIES, nós estimamos que o percentual de erros de classificação quanto à exposição seja muito reduzido.

Uma consulta por correio eletrônico aos responsáveis pela Central Nacional de Armazenamento e Distribuição de Imunobiológicos (CENADI), que é o órgão vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, responsável pelo armazenamento e distribuição de vacinas e soros para todo Brasil, informou que desde a

implantação dos CRIES em 1993 até 15/10/2004, todas as vacinas de polissacarídeos antipneumocócicas adquiridas e distribuídas para a rede assistencial foram de um único fabricante (Pasteur).

Considerando esta informação e as características mencionadas acima sobre os serviços utilizados pelos pacientes, é seguro afirmar que um mesmo produto comercial tenha sido utilizado pelos participantes deste estudo.

4.11 Análise estatística

Para identificar a associação entre ter recebido a vacina antipneumocócica PPV-23 e ter desenvolvido uma doença invasiva por pneumococo, análises bivariadas pareadas foram realizadas por meio de regressão logística condicional, para cada uma das variáveis coletadas. Foram estimados *Odds ratio* ajustado e intervalos de confiança de 95%. Os fatores de risco foram determinados *a priori.* A análise levou em consideração o desenho de caso-controle pareado[86-88].

Odds ratios ajustados e intervalos de confiança de 95% foram estimados em análise mutivariada do tipo regressão logística condicional, para controlar potenciais fatores de confusão, que incluíram o uso de drogas injetáveis, a história de hospitalização prévia com pneumonia e o uso de terapia anti-retroviral na última visita ou quando da ocorrência da doença invasiva por pneumococo[86,87].

Os potenciais fatores de confusão incluídos no modelo final foram decididos em consonância com o conhecimento vigente, mas também com base no "modelo causal" explicitado no diagrama apresentado na Figura 2.

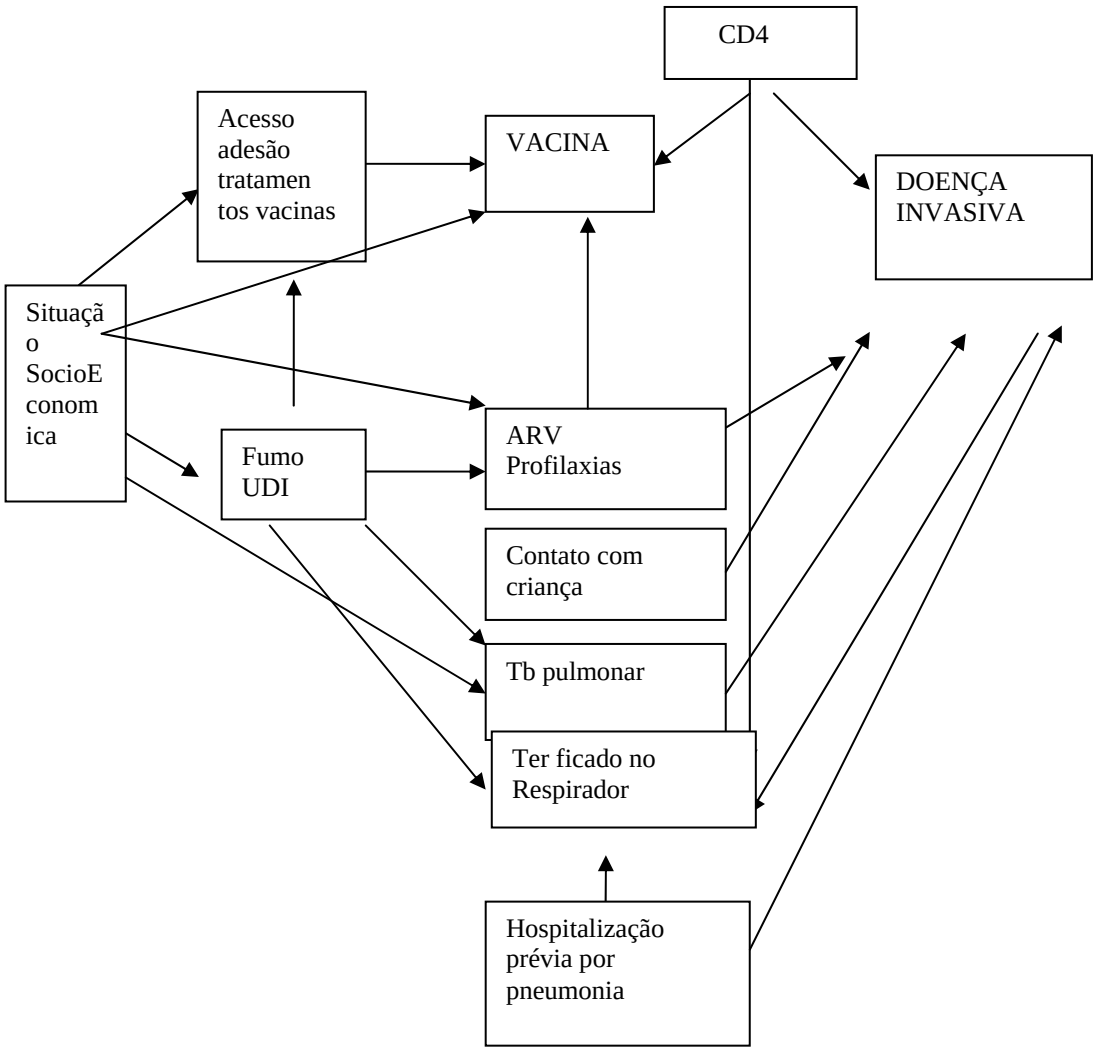


Figura 2: Representação gráfica de um "modelo causal hipotético" de fatores potencialmente associados à doença invasiva por pneumococo

Os diagramas causais, neste caso o Directly Acyclic Graphic (DAG)[82,84,89] constituem uma abordagem intuitiva para representar as concepções dos investigadores sobre relacionamento causal, instrumentalizando-os para definir que variáveis controlar, quais delas são confundidoras da relação entre exposição e desfecho, e desse modo buscar obter medidas de associação mais representativas deste relacionamento.

Algumas das concepções que informam a construção do diagrama, são apresentadas a seguir:

- A relação "causal" entre as variáveis é representada pelas setas;
- Todas as relações causais possuem uma direção, visto que nenhuma variável pode ser simultaneamente causa e efeito;
- HHá um só sentido na direção das relações representadas, considerando que a causa sempre precede o seu efeito;
- Para evitar a retroatividade, o gráfico é representado no tempo.

A terminologia usualmente empregada faz uso de termos como pai e filho, para se referir a uma relação direta, sem intermediários, como por exemplo a relação representada entre o CD4 e a doença invasiva; e utiliza os termos ancestral e descendente, quando se refere a uma relação intermediada por uma série de passos, ou setas, o que poderia ser exemplificado pela relação entre a situação socioeconômica e a doença.

Nem todos os passos intermediários na relação entre duas variáveis necessitam ser representados (vai depender do nível de detalhamento com que se pretenda trabalhar).

A ausência de uma linha entre X e Y implica que X não tem nenhum efeito sobre Y.

O DAG assume que todas as causas mais freqüentes de exposição e doença de interesse sejam incluídas no diagrama. Caso haja causas desconhecidas ou não mensuradas, estas também devem ser incluídas. Neste caso, utilizamos DAG para verificar a possibilidade de outras variáveis de confusão, além da contagem de linfócitos TCD4+. O processo de verificação da presença de variáveis de confusão, segue a seguinte ordem:

1. Remover todos os efeitos diretos da exposição. Estes são os efeitos de interesse para o estudo, com o objetivo de verificar se mesmo com a sua ausência persiste uma associação.
2. Verificar se doença (D) e exposição (E) compartilham uma causa comum (ancestral). Ou seja, verificar se há alguma variável conectando exposição e doença, seguindo uma única direção. Se E e D possuem uma causa comum, confusão está presente, ou seja, esta causa deve ser tratada como uma variável de confusão, pois todas as causas que D e E compartilhem levam a uma associação entre E e D, que não representa o efeito de E sobre D.

A efetividade da vacina foi calculada da seguinte forma: EV= 1-OR[79,90].

Todas as análises estatísticas foram realizadas com uso do software Stata versão 8.0 (Stata Corp, College Station, TX)[91].

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os pacientes envolvidos no estudo encontravam-se em seguimento em serviços de referência para doenças infecciosas e/ou HIV/AIDS, onde contam com a melhor qualidade de assistência disponível no Brasil, independente da participação neste ou em qualquer outro estudo. Todas as instituições integram o SUS e, portanto, prestam cuidados sem custos para o paciente. No Brasil, desde 1993, recomenda-se que todos os pacientes infectados pelo HIV recebam a vacina antipneumocócica. No entanto, em função de diferenças de conhecimento e práticas dos médicos dessas instituições, vários pacientes não receberam esta vacina. Casos e controles que não tivessem sido vacinados no momento do seu recrutamento foram informados sobre a vacina e estimulados a conversarem com seus médicos sobre a indicação para recebê-la.

5.1 Riscos

A participação neste estudo não resultou em riscos potenciais para os pacientes que foram incluídos. A invasão de privacidade das pessoas, incluindo perguntas sobre aspectos da vida privada, foi limitada ao mínimo necessário para responder às questões do estudo. Questionários e outros instrumentos não identificaram os indivíduos e os riscos de sua violação foram minimizados pelos procedimentos descritos abaixo.

5.2 Confidencialidade

Todos os membros da equipe de pesquisa são médicos ou enfermeiros que atuam em serviços de saúde, possuem treinamento e compromisso de manter a confidencialidade das informações obtidas quando da sua atuação profissional. Adicionalmente, essas pessoas atuam há vários anos em serviços que cuidam de pessoas com HIV/aids, e portanto sabem como é delicado o manuseio de informação acerca dessa condição. Todos os registros (entrevistas, formulário de coleta de dados de prontuário,

etc.) foram identificados apenas com o número do registro no serviço e o número de identificação no estudo, e estão mantidos em arquivo fechado a chave. A ligação entre tais números e a identidade (nome) dos pacientes será de conhecimento apenas da investigadora principal e da coordenação no respectivo centro. Quando o estudo for concluído, tais ligações serão destruídas. Nenhum indivíduo foi ou será identificado em nenhum tipo de divulgação dos resultados.

5.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todos os participantes assinaram o TCLE para serem incluídos no estudo. O primeiro modelo de TCLE (Consentimento 1) foi aplicado para os participantes vivos e mentalmente capazes, enquanto o segundo modelo (Consentimento 2) foi destinado aos casos em que um familiar ou representante legal tivesse que assinar o consentimento, para inclusão de paciente, devido ao óbito ou à incapacidade mental do mesmo.

Os modelos de formulários ou instrumentos utilizados neste estudo constituem os anexos 2,3,4 e 5.

6. RESULTADOS

Entre novembro de 2000 e agosto de 2004, foram identificadas 99 culturas positivas para *S. pneumoniae* em amostras coletadas de sítios normalmente estéreis de pacientes infectados pelo HIV, maiores de 18 anos, nas instituições onde o estudo estava sendo desenvolvido.

Do total de casos ocorridos, 79 (80%) foram incluídos no nosso estudo. Os 20 casos remanescentes não foram incorporados por diversas razões; em dois dos casos, a infecção pelo HIV foi suspeitada quando da ocorrência clínica que resultou na identificação do pneumococo; portanto, esses pacientes não tinham contagem de linfócitos T CD4+, no momento do dianóstico e nem posteriormente, tendo em vista que ambos faleceram; dois dos pacientes eram moradores de rua e não retornaram para acompanhamento médico; em um caso, a paciente faleceu e os familiares não consentiram na participação no estudo. Entre todas as culturas positivas, 15 foram colhidas durante atendimentos de pronto socorro, e as informações contidas nos registros de atendimento não foram suficientes para localizar os pacientes, que não retornaram para seguimento. Não foram evidenciadas diferenças de idade ou sexo entre os casos incluídos no estudo e aqueles não incluídos. Os pacientes não incluídos eram, em sua maioria, 12(60%) do sexo masculino, com idade média de 40 anos e mediana de 37. Para 4 dos pacientes não incluídos, 2 homens e 2 mulheres, a idade não foi obtida. A única informação disponível é que se tratava de adultos.

Um total de 241 controles foi recrutado. Embora o objetivo inicial tenha sido recrutar 4 controles para cada caso, isto não foi possível. O número de controles por caso variou de 1 (3%) a 4 (40,5%). Ao final, 23 casos (29,1%) tiveram 3 controles e 21 casos (26,6%) apenas 2 controles.

A origem dos pacientes ficou assim distribuída: 221 (68,8%) foram provenientes do IIER, 54 (16,8%) do CRT, 25 (7,9%) da UNICAMP, 18 (5,6%) da Casa da AIDS/HC, 01 (0,3%) do HSPM e 1 (0,3%) da EPM.

Os participantes deste estudo têm idades entre 21 e 67 anos, com uma média de 39 e mediana de 38 anos. Apenas 13% da amostra têm mais de 50 anos. Quanto ao sexo, 203 (63,2%) são homens e 118 (36,8%) mulheres. A escolaridade da amostra ficou assim distribuída: 47(14,6%) participantes possuem nível universitário, 99 (30,8%) nível médio, 83 (25,9%) escolaridade equivalente ao ensino fundamental completo, 81(25,2%) ensino fundamental incompleto e 1 participante é analfabeto. Não foram obtidas informações sobre a escolaridade de 10 dos participantes.

Quanto à cor referida, em nosso estudo 18 (5,6%) pessoas se identificaram como "negros", 203 (63,5%) como brancos, 86 (26,8%) pardos, 1 indígena e 1 asiático. Tendo a cor "negra" sido associada com um risco aumentado de doença invasiva pelo pneumococo em outros estudos[34,56], a cor da pele seria um dos possíveis fatores a serem estudados. No entanto, considerando o tamanho da amostra, mesmo somando todas as pessoas identificadas como "não brancas", o número resultante é de qualquer modo muito pequeno para produzir alguma estimativa válida a esse respeito.

A distribuição das características dos participantes, de acordo com grupo (casos e controles), incluídos no presente estudo encontram-se sumarizadas na Tabela 2.

O risco de doença pneumocócica invasiva aumentou na medida em que a escolaridade diminuiu.

Dentre os 79 casos incluídos no estudo, bacteremia, associada ou não à pneumonia, foi a manifestação clínica mais prevalente, presente em 69 (87,3%) pacientes, seguida de meningite que foi registrada em 7 pacientes (8,8%).

Na amostra estudada, 101 (31,5%) dos participantes haviam recebido a vacina antipneumocócica, dos quais 14 eram casos e 87 controles.

As proporções de fumantes foram similares entre casos e controles.

O uso de bebidas alcoólicas foi referido por 11,5% da amostra e mostrou-se associado a risco de doença invasiva (OR=2,88; IC95%1,41-5,86). O mesmo aconteceu com o uso de drogas injetáveis, referido por 16,5% dos participantes e associado a um aumento de mais de duas vezes o risco de desenvolver doença pneumocócica.

Os casos referiram significativamente mais contato próximo com uma criança menor de 10 anos do que os controles.

O mesmo ocorreu com o relato de internações prévias para tratar pneumonias.

Tabela 2 - Odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) segundo características demográficas e clínicas dos participantes (N=321)*

Características	Casos n (%)	Controles n (%)	OR	IC 95%
	N=79	N=242		
Idade				
≤39	42 (53,2)	131 (54,1)	1,0	
>39	37 (46,8)	111 (45,9)	1,06	0,64-1,76
Sexo				
Feminino	30 (38,0)	88 (36,4)	1,0	
Masculino	49 (62,0)	154 (63,6)	0,96	0,58-1,60
Escolaridade				
Universitário	5 (6,9)	42 (17,6)	1,0	
Secundário	18 (25,0)	81 (33,9)	1,88	0,64-5,54
Ginasial	22 (30,6)	61 (25,5)	3,07	1,05-8,99
Primário	27 (37,5)	54 (22,9)	5,18	1,72-15,57
Analfabeto	- -	1 (0,4)	-	
Raça/etnia				
Branco	48 (61,5)	156 (67,2)	1,0	
Outros	30 (38,5)	76 (32,8)	1,25	0,73-2,15
Habitação				
Regular	61 (81,3)	228 (94,6)	1,0	
Sub-normal	14 (18,7)	13 (5,4)	4,20	1,78-9,94
Já fumou/fuma				
Sim	47 (68,1)	138 (57,0)	1,50	0,84-2,69
Não	22 (31,9)	104 (43,0)	1,0	
Uso de álcool				
Sim	16 (20,3)	21 (8,7)	2,88	1,41-5,86
Não	63 (79,8)	221 (91,3)	1,0	
UDI				
Sim	22 (30,6)	31 (13,0)	2,79	1,48-5,28
Não	50 (69,4)	208 (87,0)	1,0	
Contato próximo com criança				
Sim	34 (30,6)	31 (13,0)	2,79	1,48-5,28
Não	38 (52,8)	208 (87,0)	1,0	
Hospitalização prévia por pneumonia				
Sim	31 (43,1)	51 (21,1)	2,80	1,58-4,98
Não	41 (56,9)	191 (78,9)	1,0	
ARV na última visita**				
Sim	51 (64,6)	207 (85,5)	0,27	0,14-0,50
Não	28 (35,4)	35 (14,5)	1,0	
Vacinado				
Sim	13 (16,5)	85 (31,1)	0,35	0,18-0,70
Não	66 (83,5)	157 (64,9)	1,0	

*Diferenças nos números são devido a informações ignoradas para as respectivas variáveis.
** Anti-retrovirais

A letalidade f

Tabela 3 - Distribuição de casos e controles quanto ao desfecho clínico, no período de estudo*.

Grupo	Óbitos		Total
	Freq.	%	
Controles	1	0,42	239
Casos	15	18,99	79
Total	16	5,03	318

*3 controles não tiveram sua situação identificada (missing)
X^2 Pearson (1) = 42.8 P< 0.001

Quando se referiram ao uso de antimicrobianos, 40,5% dos participantes referiram ter usado ou estar usando algum antimicrobiano com fins profiláticos.

História de tuberculose pulmonar (passada ou atual) mostrou-se associada com um aumento de risco de doença invasiva (OR=2,54, 95% CI 1,43-4,50).

O uso de terapia anti-retroviral, referido por 80,6% da amostra, mostrou-se inversamente associado ao risco de desenvolver doença pneumocócica invasiva.

A efetividade apresentada pela PPV-23 neste estudo foi de aproximadamente 65% (OR = 0,35, IC 95% 0,18-0,70). Depois de ajustar para algumas características socioeconômicas e comportamentais, o efeito observado diminui e perde sua significância estatística (OR=0,55, IC 95% 0,27-1,13).

O modelo final, apresentado na Tabela 4, foi escolhido com base em diferentes critérios; nos níveis de significância observados nas análises bi-variadas e na coerência com o modelo hipotético formulado (graficamente representado pelo diagrama causal apresentado na figura 2), que busca sintetizar o conhecimento científico vigente. Deste modo, não foram incluídas todas as variáveis que apresentaram significância estatística nas análises bivariadas, tais como história de tuberculose pulmonar, ter relatado um contato próximo com uma criança ou ser usuário de álcool, porque nós entendemos que este conjunto de fatores pudesse afetar o fato de ter sido

vacinado, e portanto atuar como fator de confusão no relacionamento entre vacina e doença invasiva pelo pneumococo. Em paralelo, foram comparadas as variáveis selecionadas para este estudo, com variáveis escolhidas pela técnica *stepwise (forward and backward)*. O conjunto de variáveis geradas é coincidente nas diversas técnicas de análise de regressão logística comparadas.

Tabela 4 – Odds Ratios bruto (OR) e ajustado (ORA) dos fatores associados à infecção invasiva pelo pneumococo na análise de regressão logística condicional (N= 287)

Características	OR(IC 95%)	ORA (95%CI)
UDI	2,79 (1,48 – 5,28)	2,39 (1,18 - 4,85)
Hospitalização prévia por pneumonia	1,16 (0,73-1,85)	2,38 (1,29 – 4,41)
ARV na última visita	0,27 (0,14 – 0,50)	0,32 (0,15 – 0,67)
Vacinado	0,35 (0,18 – 0,70)	0,55 (0,27 – 1,13)

Distribuição de Sorotipos

Dos 79 casos incluídos neste estudo, 47 (59,5%) tiveram amostras viáveis que permitiram a identificação de sorotipo. Na maioria dos outros casos as razões para não conseguir identificar o sorotipo estão relacionadas a questões operacionais dos serviços, que impediram o envio oportuno ou em condições adequadas para proceder ao isolamento. No total, 36 (76,6%) sorotipos foram isolados de pacientes que não haviam recebido a vacina.

Dos sorotipos isolados de pacientes que tinham sido vacinados, todos os 11 estão incluídos na composição da vacina. Sua distribuição segundo a situação vacinal do portador encontra-se na Tabela 5.

Resistência antimicrobiana

A sensibilidade à penicilina foi testada nas 47 amostras viáveis por meio da teste de difusão de disco de oxacilina. Entre todas as amostras testadas, 15 (31,91%) apresentaram sensibilidade diminuída à oxacilina, evidenciando uma sensibilidade reduzida à penicilina. Estas foram então submetidas aos ensaios de concentração inibitória mínima, que

resultaram em 1 (6,6%) sensível e 14 (93,3%) resistentes à penicilina. Desta, o nível de resistência foi intermediário em 12 (85,7%) e alto em 2 (14,3%).

A distribuição das amostras resistentes à oxacilina, de acordo com o sorotipo, encontra-se na Tabela 6; e na Tabela 7, a resistência à penicilina. Entre os sorotipos isolados, os 14, 6A e o 19F apresentaram 100% das amostras resistentes (embora com número muito pequenos; 3, 2 e 1 amostras, respectivamente). Entre os outros sorotipos em que as amostras apresentaram resistência, só o 6B (85,7%) tinha um número de amostras um pouco maior (6).

Tabela 5- Distribuição dos sorotipos isolados segundo *status* vacinal e inclusão na vacina PPV23.

Sorotipo	**Não vacinados**		**Vacinados**	
	Nº	**%**	**Nº**	**%**
Incluídos na PPV23				
1	2	5,6	2	18,2
3	2	5,6	1	9,1
5	-	-	1	9,1
6B	5	13,9	2	18,2
7F	2	5,6	-	-
9N	-	-	1	9,1
9V	7	19,4	1	9,1
10A	2	5,6	1	9,1
11A	2	5,6	-	-
14	2	5,6	1	9,1
17F	1	2,8	-	-
19A	1	2,8	-	-
19F	1	2,8	1	9,1
23F	2	5,6	-	-
Sub-total	26	80,6	11	100,0
Não incluídos na PPV23				
G	1	2,8	-	-
I	1	2,8	-	-
6ª	1	2,8	-	-
10F	1	2,8	-	-
13	1	2,8	-	-
18A	1	2,8	-	-
23B	1	2,8	-	-
Sub-total	7	19,4	-	-
Total	36	100,0	11	100,0

Teste Exato de Fisher p=0,132

Tabela 6 - Distribuição dos sorotipos isolados segundo resistência à Oxacilina.

Sorotipo	Oxa-sensível		Oxa-resistente		Total
	n	%	n	%	
G	1	100,0	-	-	1
I	1	100,0	-	-	1
1	2	200,0	-	-	1
3	3	100,0	-	-	3
5	1	100,0	-	-	1
6A	-	-	1	100,0	1
6B	1	14,3	6	85,7	7
7F	2	100,0	-	-	2
9N	1	100,0	-	-	1
9V	6	75,0	2	25,0	8
10A	4	100,0	-	-	4
10F	1	100,0	-	-	1
11A	2	100,0	-	-	2
13	1	100,0	-	-	1
14	-	-	3	100,0	3
17F	1	100,0	-	-	1
18A	1	100,0	-	-	1
19A	1	100,0	-	-	1
19F	-	-	2	100,0	2
23B	1	100,0	-	-	1
23F	1	50,0	1	50,0	2
38	1	100,0	-	-	1
Total	32	68,1	15	31,9	47

Tabela 7 - Distribuição dos sorotipos segundo sensibilidade e grau de resistência à Penicilina.

Sorotipo	Grau de Resistência	N	%
6A	RI	1	7,1
6B	RI	6	42,9
9V	RI	1	7,1
14	S	1	7,1
	RI	2	14,3
19F	S	1	7,1
	RI	1	7,1
23F	RI	1	7,1
Total		14	100,0

S: sensível
RI: resistência intermediária
RA: resistência alta

7. DISCUSSÃO

A efetividade da vacina anti-pneumocócica (PPV-23) observada neste estudo foi 65%, maior do que a observada em estudo semelhante realizado em São Francisco e Atlanta (49%)[61], mas dentro da faixa de variação apresentada por outros estudos observacionais[60,92].

No entanto, o possível efeito protetor da vacina inicialmente observado não persistiu depois de ser ajustado pelos seguintes fatores socioeconômicos e comportamentais: referir uso de drogas injetáveis, ter tido hospitalizações prévias por pneumonias, e estar utilizando anti-retrovirais

Um forte efeito protetor do uso de anti-retrovirais foi observado contra a doença pneumocócica invasiva. Mesmo tendo sido controlado por T CD4+, o efeito protetor dos ARV permaneceu constante em todos os modelos testados. É importante observar que esse achado tem como base um instrumento de coleta de dados que não permite avaliar adesão ao tratamento (embora a associação encontrada possa ser uma evidência da adesão), mas o registro médico de uma informação verbal do paciente.

Estudos anteriores realizados em Taiwan e na Espanha já haviam demonstrardo que o uso da HAART melhora a resposta dos pacientes às vacinas[93,94].

Embora fosse plausível supor que a introdução da HAART promovesse uma melhoria na resposta imune, tendo em vista que a combinação de drogas promove uma reconstituição imune, não foi o que observaram Rodriguez-Barradas e colaboradores ao estudar a resposta às vacinas polissacarídicas antipneumocócicas na era HAART. Os pesquisadores estudaram um grupo de 125 pacientes, infectados pelo HIV, 87 dos quais recebendo HAART. Surpreendentemente, a elevação média nos títulos de anticorpos, comparando-se medidas realizadas antes e depois da vacina, foram significativamente mais altas no grupo que não estava usando HAART. O estudo mostrou ainda que a contagem de linfócitos T CD4+≥200, por ocasião da vacinação, influenciou positivamente a resposta à vacina[58].

No entanto, o impacto da HAART sobre a doença pneumocócica invasiva está sendo investigado e parece ser importante. Informações contidas em ainda não publicadas, indicam que nos Estados Unidos, após a introdução da HAART nos anos 90, registrou-se uma diminuição de aproximadamente 50% nos casos de doença pneumocócica invasiva entre pessoas com AIDS, o que apesar de ser um impacto importante ainda representa uma taxa 35 vezes mais alta do que entre a população não infectada pelo HIV[95].

A partir da introdução da vacina conjugada, que em geral ocorre poucos anos após a introdução da HAART, na maioria dos países onde ambos estão disponíveis, os dados populacionais que indicam declínio da doença pneumocócica entre os portadores do HIV devem ser analisados com atenção, pois os dois fatores podem estar influenciando a queda, como indicam o trabalho de Whitney e colaboradores[53].

Anteriormente, a importância da terapia anti-retroviral na redução do risco de doença pneumocócica havia sido demonstrada por Dworkin e colaboradores[35] em um estudo que analisou dados coletados em diversos locais nos Estados Unidos, antes da introdução da HAART. Para os que estavam em uso de terapia tripla, a redução do risco de desenvolver uma doença invasiva pelo pneumococo foi de 50% (RR= 0,50; IC95%:0,3-0,9), demonstrando o efeito protetor dos anti-retrovirais.

O mecanismo pelo qual a terapia anti-retroviral promove a melhora na resposta dos portadores do HIV à vacina anti-pneumocócica não está completamente elucidado. Não é possível ainda distinguir se o anti-retroviral age prevenindo as infecções invasivas ou se potencializa o efeito protetor da vacina. Mas, considerando as possibilidades, é sensato preservar o uso de ambos, vacina e ARV, especialmente HAART.

O papel da tuberculose na infecção invasiva pelo pneumococo necessita ser melhor elucidado. Neste estudo encontramos uma associação entre tuberculose pulmonar e o desenvolvimento de doença pneumocócica invasiva. A tuberculose pulmonar não é um dos clássicos fatores de risco para a doença pneumocócica invasiva, mas em função da alta prevalência em algumas regiões, talvez possa atuar como, ou ser, uma espécie de marcador de condições associadas ao risco e não mensuradas. Há pelo menos uma referência que pode corroborar esta posição, de um estudo realizado entre trabalhadores de mineradoras na

África do Sul, que investigou fatores de risco para pneumonia bacteriana severa – identificou como fatores de risco independentes para a soropositividade para o HIV e a existência de alterações radiológicas prévias em radiografia do tórax, o que é atribuído à tuberculose em função da alta alta prevalência da mesma naquela comunidade[96]. A tuberculose também tem alta prevalência no Brasil, mas especialmente neste estudo pode estar atuando como um marcador de condições de vida mais precárias ou de menor adesão ao tratamento com anti-retrovirais.

Quando foram analisadas as informações sobre profilaxias, foi referido que aproximadamente 40% da amostra referiu ter feito uso ou estar fazendo uso de antibióticos com fins profiláticos. A forma como o dado foi coletado impossibilitou separar as informações sobre o uso passado ou atual. Estimando que uma parcela menor que 40% dos adultos infectados pelo HIV estejam fazendo uso de profilaxia, é razoável supor que a profilaxia não tenha sido prescrita para parte dos pacientes que teriam indicação para fazê-lo e que poderiam se beneficiar do seu uso. Não há dados disponíveis sobre a prevalência de portadores do HIV que estejam recebendo profilaxia no Brasil, mas o seu papel na prevenção das pneumonias encontra-se bem documentado. Em um estudo realizado na Costa do Marfim, o uso de profilaxia com cotrimoxazol foi associada a uma redução de mais de 50% nas taxas de infecções bacterianas severas em uma coorte de portadores do HIV[97].

Hospitalizações prévias por pneumonia estiveram associadas com aumento do risco de doença pneumocócica invasiva. Algumas dessas pneumonias podem ter sido causadas pelo *S. pneumoniae*, mas aparentemente, neste estudo, esta variável é um marcador de uma suscetibilidade aumentada para a doença pneumocócica e poderia representar um sinal de alerta para a necessidade de medidas de prevenção, como a vacina.

Não é surpreendente que aqueles participantes que apresentam piores condições de vida, aqui representadas pela precárias condições de habitação (habitação subnormal) e escolaridade mais baixa, tenham apresentado riscos maiores de infecção invasiva quando comparado aos que informaram viver em condições de habitação regulares e os que possuem um melhor nível educacional.

Este estudo apresenta várias e importantes limitações.

Não foram obtidos dados da contagem de linfócitos T CD4+ no momento em que o paciente recebeu a vacina. Teria sido importante obter essa informação, considerando que a esse respeito também há resultados discordantes. Enquanto em alguns estudos[35,58] foi demonstrado que a efetividade da vacina varia de acordo com o nível de imunodeficiência, e portanto com a contagem de células T CD4+, em outros a vacina apresentou resposta protetora, mesmo quando administrada para indivíduos com menos de 100 células T CD4+/mm^3 (OR=0,36, IC 95%: 0,16-0,84)[60].

Ainda que cuidados tenham sido tomados, excluindo todos os potenciais controles que tiveram diagnóstico ou mesmo suspeita clínica de doença pneumocócica, existe a possibilidade de que entre os controles estejam pacientes com algum episódio de doença invasiva pelo pneumococo que não tenha sido dagnosticada, o que resultaria em um viés de classificação não diferencial, que terminaria por superestimar o efeito protetor da vacina. Segundo Rothman[98], um erro de classificação não diferencial ocorre quando a proporção de sujeitos erroneamente classificados quanto à exposição não depende do *status* quanto à doença, ou quando a proporção de sujeitos erroneamente classificados quanto à doença não depende da exposição, o que seria o caso neste estudo.

Uma outra limitação potencial seria representada pelo critério adotado para parear casos e controles, as faixas de células, o que resulta em que, para algumas situações em que os valores se encontram nos limites das respectivas faixas (>200, 200 ≤ 499, e ≥500), do ponto de vista clínico, a capacidade de resposta aproximaria mais o caso da faixa anterior ou subseqüente.

Não foi avaliado de modo adequado o papel da cor em estudos realizados nos Estados Unidos[35,60,61]. Há também estudos fora do Brasil[99] que apontam para a existência de disparidade racial no acesso à terapia anti-retroviral. No Brasil, não há estudos demonstrando tal desigualdade, mas considerando estudos recentes que demonstram padrão diferenciado no adoecer e morrer no país, seria interessante estudar o acesso aos anti-retrovirais e a tratamento em centros de maior complexidade de acordo com a raça.

Dada a alta prevalência de população miscigenada no Brasil, avaliar o papel da raça requereria uma abordagem mais criteriosa do que aquela utilizada pelos serviços de saúde,

em geral, quando identificam os usuários nos seus registros de rotina, de onde coletamos a informação. Mesmo com todas as ponderações aqui mencionadas, foi incluída na Tabela 1 a distribuição da amostra estudada com relação à cor.

Entre outras limitações do presente estudo está o fato de não se ter conseguido identificar os sorotipos de todos os casos incluídos na análise. Embora exista uma rotina de vigilância estabelecida pelo Projeto SIREVA, que recomenda que todas as culturas positivas sejam encaminhadas ao laboratório de Microbiologia do Instituto Adolfo Lutz, tal recomendação nem sempre é observada. Algumas vezes, mesmo quando as amostras são encaminhadas, as condições de coleta, armazenamento ou transporte não são ideais, o que resulta em uma amostra inviável.

O conjunto de estudos que avaliaram a eficácia/efetividade das vacinas de polissacarídeo contra o pneumococo foram objeto de várias revisões sistemáticas, acompanhadas ou não de meta-análises. De um modo geral os ensaios clínicos falharam em demonstrar um efeito protetor da vacina nos vários grupos populacionais estudados, o que foi obtido por meio de estudos observacionais.

Fedson e Liss[100] reexaminaram 11 ensaios clínicos previamente incluídos em 5 diferentes meta-análises que estudaram os efeitos da vacina de polissacarídeos em populações de mais alto risco, como os idosos portadores de doenças crônicas e imunocomprometidos, incluindo o único deles realizado entre portadores do HIV[63], e que haviam concluído pela não eficácia/efetividade. Para avaliar a qualidade dos estudos que geraram tais conclusões, os autores supracitados tiveram como objetivo responder a 3 questões: se a população do estudo era representativa dos grupos para os quais a vacina está recomendada, se os desfechos clínicos escolhidos pelos estudos foram apropriados e se a amostra era de tamanho suficiente para detectar um efeito da vacina. A conclusão apresentada pelos autores é que, de um total de 39.611 participantes nos estudos, cerca de 94% eram indivíduos imunocompetentes, com idade a partir de 45 anos, vivendo na comunidade (não institucionalizados, nem imunocomprometidos); apenas o estudo envolvendo pessoas infectadas pelo HIV (n=1.323) e outro maior entre pessoas com câncer (n=47) que de fato estudaram pessoas imunocomprometidas. Dentre os 6 tipos de desfecho estudados, apenas 2, bacteremia e pneumonias de qualquer etiologia, foram considerados apropriados. Quanto à terceira questão, em apenas 1 das 5 meta-análises o número de pessoas foi considerado suficiente para detectar o efeito estimado.

Quando considerados os estudos observacionais, especialmente os que foram realizados em portadores do HIV, há também uma grande heterogeneidade no que diz respeito ao desenho, à população do estudo, e aos procedimentos metodológicos adotados.

Conaty conduziu uma revisão sistemática dos estudos observacionais, incluindo os que foram realizados entre portadores de HIV[92]. Os estudos incluídos foram avaliados quanto à qualidade com base nas variáveis analisadas quando do início do estudo (*baseline*) e no número de variáveis de confusão controladas de uma lista que inclui: idade, sexo, raça, doenças associadas, hábito de fumar, *status* social e pneumonias prévias. A avaliação qualitativa não foi utilizada para excluir ou ponderar, mas para auxiliar na interpretação dos dados. Um total de 19 estudos foi incluído na revisão, 11 dos quais eram tipo caso-contole, 2 quasi-coorte ou coorte indireta e 6 estudos de coorte. Entre todos os estudos, 5 foram conduzidos entre portadores do HIV[35,59-61,101]. A efetividade da vacina foi estimada em 53% (95% IC: 0,41-0,54).

Se aplicados a este estudo os critérios utilizados para avaliação qualitativa conduzida com os estudos de caso-controle na revisão supracitada, este estaria classificado entre os de melhor qualidade em vários itens importantes, tais como a adequação da definição de caso, da seleção de controles, a comparabilidade entre casos e controles, e da qualidade quanto à avaliação da exposição.

Use of Pneumococcal Polissaccharide Vaccine: No Simple Answers[102] é o título escrito pelo principal investigador do ensaio clínico randomizado realizado em Uganda, o pesquisador inglês Neil French, que sintetiza conhecimentos alcançados no que diz respeito à questão. “Infections caused by the pneumococcus remain a priority for control with vaccination – they are common, dangerous and will in the future become increasingly difficult to treat”.

Sorotipos e resistência antimicrobiana

Os sorotipos presentes nesta amostra encontram-se entre os que foram identificados como os mais prevalentes no Brasil, nos estudos conduzidos pelo SIREVA[30], com exceção dos sorotipos 4 e 18C, ausentes neste estudo. Brandileone e colaboradores[103]

encontraram como o sorotipo mais prevalente na Região Sudeste o 14, representando 18,4% da amostra, seguido dos sorotipos 1(11,8%) e 6B(8,3%).

Os números de resistência à penicilina (29,8%) são substancialmente mais elevados do que os encontrados por Brandi e colaboradores[22] para adultos, que apresentaram uma taxa de 7,8% na faixa etária de 21-59 anos, e comparáveis àquelas encontradas para as crianças. A prevalência de resistência entre as amostras obtidas de menores de 1 ano foi de 20,1% e daqueles entre 1 e 2 anos foi de 23,9%. É importante ressaltar que o Projeto SIREVA não dispõe de dados sobre fatores de risco associados à infecção pneumocócica, e portanto não distingue entre as amostras analisadas aquelas que pertencem a portadores do HIV. Os sorotipos associados com amostras resistentes coincidem na sua maioria com aqueles descritos por Brandileone e colaboradores[103], com exceção do sorotipo 9V, que não foi identificado com resistência no estudo anterior e apresentou resistência alta em uma única amostra neste estudo. A resistência aos antimicrobianos nos tempo atuais configura-se como um problema mundial que requer a manutençao e o aperfeiçoamento dos sistemas de vigilância sentinela, como o SIREVA.

8. CONCLUSÕES

Este é o primeiro estudo a avaliar a efetividade da vacina de polissacarídeos anti-pneumocócica entre os indivíduos infectados pelo HIV no Brasil, e o primeiro a incluir dados sobre a distribuição dos sorotipos de pneumococo entre adultos deste subgrupo no país.

Embora não tenha respondido de maneira definitiva às questões relativas à efetividade da vacina PPV-23 nessa população específica, este estudo pode reforçar o papel importante dos anti-retrovirais na prevenção da doença invasiva.

Os participantes com menor escolaridade, que vivem em habitações subnormais, possuem contato íntimo com crianças menores de 10 anos, relataram uso de alcool e de drogas injetáveis, tiveram ou estão tratando tuberculose pulmonar, e tiveram hospitalizações prévias devido a pneumonia foram os que apresentaram um maior risco de doença invasiva pelo pneumococo.

A vacina antipneumocócica e o uso de anti-retrovirais atuaram como fatores protetores contra doença pneumocócica invasiva.

Mesmo depois de controlar por nível de células T CD4+, que se encontra associado ao tratamento (é o mais importante parâmetro para introdução e monitoramento do efeito dos anti-retrovirais), referir estar usando ARV mostrou-se consistentemente protetor contra a doença invasiva causada pelo pneumococo.

Os resultados deste estudo reforçam a continuidade da recomendação do uso da vacina no Brasil, uma vacina segura e de baixo custo, e indicam a necessidade de estudos com amostras maiores que possam elucidar de forma inequívoca o efeito da vacina antipneumocócica entre portadores do HIV.

Este estudo evidencia que um desenho do tipo caso-controle é apropriado e factível de ser realizado para avaliar a efetividade da vacina PPV-23, e que não seriam necessários grandes esforços para que as respostas importantes colocadas com relação à sua utilização entre os portadores do HIV possam ser obtidas com a colaboração do Brasil.

ANEXOS

ANEXO A

CLASSIFICAÇÃO DO *S. PNEUMONIAE* EM SOROTIPOS

De acordo com uma classificação dinamarquesa,

são os seguintes os sorotipos do pneumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 7A, 7B, 7C, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10F, 10A, 10B, 10C, 11F, 11A, 11B, 11C, 11D, 12F, 12A, 12B, 13, 14, 15F, 15A, 15B, 15C, 16F, 16A, 17F, 17A, 18F, 18A, 18B, 18C, 19F, 19A, 19B, 19C, 20, 21, 22F, 22A, 23F, 23A, 23B, 24F, 24A, 24B, 24F, 25F, 25A, 27, 28F, 28A, 29, 31, 32F, 32A, 33F, 33A, 33B, 33C, 33D, 34, 35F, 35A, 35B, 35C, 36, 37, 38, 39, 40, 41F, 41A, 42, 43, 44, 45, 46, 47F, 47A e 48 [52].

ANEXO B

A. Modelo de Termo de Consentimento

LIVRE E ESCLARECIDO 1

PROJETO VACINA PNEUMOCOCO

CONSENTIMENTO INFORMADO 1

ID#_____/_____ Sexo _____ RG _____

Caso _____ Controle _____

IIER_____ CRT_____ HSPE_____ UNICAMP_____ CASA da AIDS____

HC/FMUSP_____ EPM/UNIFESP _____

Olá, meu nome é _____. Eu faço parte de um grupo de pesquisadores que está estudando uma doença causada por um germe chamado *Streptococcus pneumoniae*, também conhecido como pneumococo. Este estudo está sendo realizado em vários serviços públicos do Estado de São Paulo (Emílio Ribas, Hospital das Clinicas da FMUSP, Hospital das Clinicas da UNICAMP, Casa da AIDS, Centro de Referência e Treinamento (CRT) e Hospital do Servidor Público Estadual, em colaboração com a Escola de Saúde Pública da Universidade da Califórnia, em Berkeley, Estados Unidos. A investigadora principal do estudo é a Dra. Maria Amélia de Sousa Mascena Veras, e os coordenadores de campo são: Dr. Luís Carlos Pereira Jr., Dra. Roberta Schiavon, Dra. Marileide Vasconcelos e Enfermeira Regina Lemos (Emílio Ribas), Dra. Ana Tereza (CRT), Dr. Augusto Penalva (UNICAMP), Dra. Marise Fonseca e Dra. Sigrid Santos (Casa da AIDS e HC-FMUSP), Dr. João Mendonça e Dra. Esper Kallas (HSPE), Dra. Ana Lucia Schmidt e Dr. Gilberto Torquato (Escola Paulista de Medicina). Na Universidade da Califórnia, em Berkeley, o Dr, Arthur Reingold é o pesquisador responsável.

Este germe, pneumococo, é uma causa freqüente de infecções em adultos e crianças, Ele pode causar doenças no pulmão, como a pneumonia, e também infecções em outras partes do corpo. Neste estudo, estamos tentando aprender mais sobre a razão de algumas pessoas adquirirem essa infecção, e outras não.

Em particular, estamos estudando infecções causadas por este germe em pessoas com AIDS ou infectadas pelo HIV, o vírus que causa a AIDS. Este estudo é uma tentativa de nos ajudar a compreender em que medida a vacina contra esse germe funciona em pessoas com AIDS ou infecção pelo HIV. Para conseguir essas respostas, precisamos fazer algumas perguntas a pessoas com AIDS ou com infecção pelo HIV, algumas das quais tiveram infecções por esse germe, e outras não. Todas as pessoas convidadas a participar neste estudo, ou estão infectadas pelo HIV ou vivendo com AIDS.

Casos: porque você teve uma infecção recente causada pelo pneumococo, e é portador do HIV ou está vivendo com AIDS, gostaríamos de incluí-lo no nosso estudo.

Controles: porque você tem infecção pelo HIV ou está vivendo com AIDS, gostaríamos de incluí-lo no nosso estudo, ainda que não tenha tido uma infecção causada pelo pneumococo.

Se concordar, sua participação consistirá em responder a uma breve entrevista e dar sua permissão para que os pesquisadores possam ter acesso às informações do seu prontuário médico, além de pedir outras informações a médicos que cuidaram ou cuidam de você nos últimos anos. No seu prontuário médico, vamos procurar por registro de vacinação contra o pneumococo. Também estamos interessados em colher informações sobre os medicamentos que você está tomando para combater a AIDS. Nenhuma coleta de sangue ou outro tipo de exame será necessário.

As questões formuladas estão relacionadas à sua história médica e pessoal.

Você levará aproximadamente 15 minutos para responder essas questões. Algumas delas são muito pessoais, como aquelas relacionadas a uso de drogas e sexo, mas tenha a certeza de que suas respostas vão permanecer em sigilo, e que o seu nome não será associado a nenhum dos resultados deste estudo. Você pode se recusar a responder qualquer questão com a qual não se sinta à vontade.

Sua participação é absolutamente voluntária. Sua decisão de participar ou não do estudo não resultará em nenhuma alteração no tipo de tratamento que você está recebendo aqui. E, mesmo concordando em participar agora, você é livre para se retirar do estudo a qualquer momento.

Você não correrá nenhum risco e não terá nenhum custo em participar deste estudo. Se ainda não tiver tomado vacina contra o pneumococo e tiver vontade de tomá-la, mediante aprovação do seu médico, poderemos providenciar para que isso seja feito, gratuitamente. Também não terá nenhum tipo de beneficio imediato, mas estará ajudando outros pacientes no futuro.

Todas as informações obtidas pelo estudo, incluindo a identificação pessoal dos participantes, serão mantidas em sigilo, sob a responsabilidade dos coordenadores, em arquivo fechado à chave. No final da coleta de dados para o estudo, qualquer tipo de identificação, como nome e número do registro no hospital, será destruída.

Por favor, fique a vontade para tirar todas as suas dúvidas a respeito do estudo e da sua participação no mesmo. Posteriormente, se tiver alguma pergunta, poderá ligar a cobrar para (011) 9629-5342, e falar diretamente com a responsável pelo estudo, Dra. Maria Amélia Veras.

Se tiver algum problema, ou quiser tirar alguma dúvida sobre o projeto, pode ligar para os comitês de ética em pesquisa com seres humanos do Emílio Ribas (telefone 3896-1416), do CRT (5087-9911), ou da Escola Paulista de Medicina (5571-1062).

Se você compreendeu tudo e quer participar, por favor assine na linha abaixo.

Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / ___

Nome por extenso: _____

Testemunha: _____

Se você não concorda em ser entrevistado, mas nos autoriza a consultar seu prontuário, por favor assine na linha abaixo.

Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / ___

Nome por extenso: _____

Se você se recusa a participar do estudo, mas nos permite anotar sua idade, sexo, raça e o resultado do seu CD4 mais recente, por favor assine na linha abaixo.

Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / ___

Nome por extenso: _____

ANEXO C

B. Modelo de Termo de Consentimento

LIVRE E ESCLARECIDO 2

PROJETO VACINA PNEUMOCOCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 2

(MODELO A SER ASSINADO, CASO A ENTREVISTA SEJA FEITA COM FAMILIARES)

ID#_____/_____ Sexo _____ RG _____

Caso _____ Controle _____

IIER_____ CRT_____ HSPE_____ UNICAMP_____ CASA da AIDS____

HC/FMUSP_____ EPM/UNIFESP _____

Olá, meu nome é _____. Eu faço parte de um grupo de pesquisadores que está estudando uma doença causada por um germe chamado *Streptococcus pneumoniae*, também conhecido como pneumococo. Este estudo está sendo realizado em vários serviços públicos do Estado de São Paulo (Emílio Ribas, Hospital das Clinicas da FMUSP, Hospital das Clinicas da UNICAMP, Casa da AIDS, Centro de Referência e Treinamento (CRT) e Hospital do Servidor Público Estadual, em colaboração com a Escola de Saúde Pública da Universidade da Califórnia, em Berkeley, Estados Unidos. A investigadora principal do estudo é a Dra, Maria Amélia de Sousa Mascena Veras, e os coordenadores de campo são: Dr. Luís Carlos Pereira Jr., Dra. Roberta Schiavon, Dra. Marileide Vasconcelos e Enfermeira Regina Lemos (Emílio Ribas), Dra. Ana Tereza (CRT), Dr. Augusto Penalva (UNICAMP), Dra. Marise Fonseca e Dra, Sigrid Santos (Casa da AIDS e HC-FMUSP), Dr. João Mendonça e Dra. Esper Kallas (HSPE), Dra, Ana Lucia Schmidt e Dr. Gilberto Torquato (Escola Paulista de Medicina). Na Universidade da Califórnia, em Berkeley, o Dr. Arthur Reingold é o pesquisador responsável.

Este germe, pneumococo, é uma causa freqüente de infecções em adultos e crianças. Ele pode causar doenças no pulmão, como a pneumonia, e também infecções em outras partes do corpo. Neste estudo, estamos tentando aprender mais sobre a razão de algumas pessoas adquirirem essa infecção, e outras não.

Em particular, estamos estudando infecções causadas por este germe em pessoas com AIDS ou infectadas pelo HIV, o vírus que causa a AIDS. Este estudo é uma tentativa de nos ajudar a compreender em que medida a vacina contra esse germe funciona em pessoas com AIDS ou infecção pelo HIV. Para conseguir essas respostas, precisamos fazer algumas perguntas a pessoas com AIDS ou com infecção pelo HIV, algumas das quais

tiveram infecções por esse germe, e outras não, Todas as pessoas convidadas a participar neste estudo, ou estão infectadas pelo HIV ou vivendo com AIDS.

Algumas dessas pessoas faleceram e, nesse caso, estamos conversando com algum membro da família mais próximo, como é o seu caso. Você está sendo convidado somente para prestar informações sobre o seu familiar que faleceu. Isso não significa que você tenha algum problema de saúde relacionado ao seu familiar.

Se você concordar, sua participação consistirá em responder a uma breve entrevista e dar sua permissão para que os pesquisadores possam ter acesso às informações do prontuário médico do seu familiar, além de pedir outras informações a médicos que cuidaram dele(a) nos últimos anos. No prontuário médico, vamos procurar por registro de vacinação contra o pneumococo. Também estamos interessados em colher informações sobre os medicamentos utilizados para combater a AIDS.

As questões formuladas estão relacionadas à história médica e pessoal do seu familiar. O tempo para respondê-las será de aproximadamente 15 minutos. Algumas dessas questões são muito pessoais, como aquelas relacionadas a uso de drogas e sexo, mas tenha a certeza de que suas respostas vão permanecer em sigilo, e que o seu nome, assim como o do seu familiar, não será associado a nenhum dos resultados deste estudo. Você pode se recusar a responder qualquer questão com a qual não se sinta confortável.

Sua participação é absolutamente voluntária e, mesmo concordando em participar agora, você é livre para sair do estudo a qualquer momento. Você não correra nenhum risco em participar deste estudo e isso não implicará em nenhum gasto da sua parte. Também não terá nenhum tipo de beneficio imediato, mas estará ajudando outros pacientes no futuro.

Todas as informações obtidas pelo estudo, incluindo a identificação pessoal dos participantes, serão mantidas em sigilo, sob a responsabilidade dos coordenadores, em arquivo fechado a chave. No final da coleta de dados para o estudo, qualquer tipo de identificação, como nome e número do registro no hospital, será destruída.

Por favor, fique a vontade para tirar todas as suas dúvidas a respeito do estudo e da sua participação no mesmo. Posteriormente, se tiver alguma pergunta, pode ligar a cobrar para (011) 9629-5342 e falar diretamente com a responsável pelo estudo, Dra. Maria Amélia Veras.

Se tiver algum problema ou quiser tirar alguma dúvida sobre o projeto, pode ligar para os comitês de ética em pesquisa com seres humanos do Emílio Ribas (telefone 3896-1416), do CRT (5579-9911), ou da Escola Paulista de Medicina (5571-1062).

Se você compreendeu tudo e quer participar, por favor assine na linha abaixo.

Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / ___

Nome por extenso: _____

Se você não concorda em ser entrevistado, mas nos autoriza a consultar o seu prontuário, por favor assine na linha abaixo.

Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / ___

Nome por extenso: _____

Se você se recusa a participar do estudo, mas nos permite anotar sua idade, sexo, raça e o resultado do seu CD4 mais recente, por favor assine na linha abaixo.

Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / ___

Nome por extenso: _____

ANEXO D

C. Modelo de Questionário

Projeto Vacina anti-Pneumococo

Questionário

ID#_____/____ RG _____ Masculino____ Feminino____

Caso _____ Controle _____

IIER____ CRT____ HSPE____ HC/UNICAMP____ CASA da AIDS____

HC/FMUSP_____ EPM/UNIFESP _____

Olá, como está você hoje? Meu nome é _____ e faço parte de um grupo que esta estudando um tipo de doença causada por um germe chamado *Streptococcus pneumoniae*. Este germe é muito comum em adultos e crianças, e pode causar doença no pulmão e em outras partes do corpo. Para este estudo, precisamos fazer algumas perguntas a pessoas que tenham tido e que não tenham tido infecção por este germe. Você levará mais ou menos 15 minutos para responder. Algumas dessas questões são muito pessoais, mas tenha a certeza de que suas respostas irão permanecer em sigilo, e que o seu nome não será associado a nenhum dos resultados deste estudo. Sua participação é voluntária. Se você decidir participar, sua contribuição será muito útil e importante para este estudo. No entanto, se decidir não participar, não terá nenhum tipo de prejuízo no tratamento que está recebendo aqui. Por favor, fique a vontade para responder aquelas questões em que você se sente confortável e deixar de responder aquelas com as quais não se confortável.

Você tem alguma pergunta?

Você quer participar? Sim ____ Não ____

(Se a resposta for sim, obtenha consentimento informado por escrito e prossiga. Se a resposta for não, "obrigada por me ouvir".)

1. Em que ano você nasceu? _____

2. Em quê você trabalha? _____

3. Até que série você estudou?

a. Nenhuma
b. Primário completo
c. Primário incompleto
d. Ginásio completo
e. Ginásio incompleto
f. Colegial completo
g. Colegial incompleto
h. Universitário completo
i. Universitário incompleto

4. Em que tipo de casa você vive?

a. Casa isolada/apartamento
b. Cortiço
c. Favela
d. Rua (sem casa)
e. Instituição/prisão
f. Outra:_____

5. Quantas pessoas vivem na mesma casa, incluindo você? _____

6. Você tem ou teve algum contato próximo com uma criança menor de 10 anos de idade, até 4 semanas antes de ficar doente? _____

7. Nos últimos 10 anos, você esteve hospitalizado com pneumonia? _____
Se a resposta for não, vá para a questão número 8.

7a. Quantas vezes, nos últimos 10 anos, você esteve hospitalizado com pneumonia?____

7b. Quando foi a ultima vez que você esteve hospitalizado com pneumonia? _____/_____ (mm/aa)

8. Qual foi o mês e ano do seu primeiro teste anti-HIV positivo? ___ /___

9. Você esta tomando remédios específicos para HIV ou AIDS? ____
Se a resposta for não, vá para a questão número 10.

9a. Quando começou ? _____ / _____

9b. Que medicamentos esta tomando?

(marque todos os que se aplicam)

___ AZT ___ddI ___DDC ___d4T ___3TC ___EFZ ___NVP ___DLV
___IDV ___NFV ___TRV ___SQV ___ANBRANAVIR ___ABACAVIR
___ABT 378 ___outros

Especificar:_____

10. Gostaria de saber em que serviços de saúde você esteve e que médicos cuidaram/cuidam de você nos últimos 10 anos:

a. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

b. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

c. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

d. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

e. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

f. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

g. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

h. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

i. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

j. Serviço de saúde / médico:_____

Endereço:_____

Data (mm/aa):_____ **/**_____

11. Você já ouviu falar na existência de uma vacina para pneumococo ou uma vacina para prevenir pneumonia? _____

12. Seu médico, ou outra pessoa, o orientou para tomar essa vacina? ____

13. Você já tomou a vacina para pneumococo? _____

Se a resposta for não, vá para a questão 14.

13a. Quantas vezes você tomou essa vacina? _____

13b. Em que parte do seu corpo a vacina foi aplicada da ultima vez?

I. Braço

II. Nádegas (bunda)

III. Outra (especifique)_____

IV. Não sabe

14. Você já fumou mais de 5 maços de cigarro em um ano? _____

Se a resposta for não, vá para a questão 15.

14a. Você fumou no mês passado? _____

Se a resposta for não, vá para a questão 15.

14b. No ultimo mês, quantos maços de cigarro você fumou em um dia comum? ____

14c. Há quantos anos você fuma? _____

14d. Quantos maços de cigarro você fumou por dia nos últimos três meses? _____

15. Você é hemofílico? _____

16. De 1980 para cá, você recebeu alguma transfusão de sangue ou recebeu algum produto derivado de sangue? _____

17. Você fez cirurgia para retirar o baço? _____

Se a resposta for não, vá para a questão 18.

17a. Quando o seu baço foi retirado? _____ / _____ (mm/aa)

18. Você já teve afta, ou “sapinhos” na boca ou na garganta? _____

19. Você já teve tuberculose? _____

Se a resposta for não, vá para a questão 20.

19a. Quando a tuberculose foi diagnosticada? _____

19b. Você fez o tratamento completo? _____

Se o entrevistado for homem, pergunte:

20. Você já teve relação sexual com outro homem? _____

Se a entrevistada for mulher, pergunte:

20. Você já teve relação sexual com homem que faz sexo com outro homem? _____

21. Você já teve relação sexual com uma pessoa que tenha usado droga injetável? _____

22. Você já teve relação sexual com uma pessoa infectada pelo HIV?_____

23. Você já usou drogas injetáveis? _____

Se a resposta for não, vá para a questão 24,

23a. Você já compartilhou agulha ou seringa com outra pessoa? ____

23b. Você já preparou, ou compartilhou, a dose com alguém? ____

24. Quem foi entrevistado?

a. paciente

b. mãe/pai

c. amigo

d. parceiro

e. outro parente

f. Outro. Especifique: _____

Entrevistador: _____

Data: _____ / _____ / _____

ANEXO E

Modelo de Formulário de

D. Coleta de dados de Prontuário

30/06/05

Projeto Vacina Pneumococo

Formulário de Coleta de Dados de Prontuário

NO. IDENTIFICAÇÃO: _____ CASO _____ CONTROLE _____ (1) (2) (3) (4)

Revisor: _____

Data da revisão: ____/____/ ____

1. **Serviço:**

( ) IIER ( ) CRT ( ) HC-UNICAMP ( ) Casa da AIDS

( ) HC-FMUSP ( )HSPE

RG na Instituição: _____

Unidade: _____ (1=ENF) (2=PS) (3=HD) (4=UTI) (5=AMB)

Médico assistente: _____

10 DADOS PESSOAIS / IDENTIFICAÇÃO :

2. Idade em anos: ____

3. Sexo: _____ (1=M) (2=F) (3=T)

4. Cor/etnia: ____ (1=Branco) (2=Pardo) (3=Negro) (4= Asiático)

5. Cidade e bairro de residência: _____

Dados do prontuário :

6. Data de admissão: _____/ _____/ _____

7. Data de alta: _____/ _____/ _____

8. Diagnóstico na admissão:

I. _____

II. _____

III. _____

IV. _____

V. _____

9. Diagnóstico na alta:

I. _____

II. _____

III. _____

IV. _____

V. _____

VI. _____

VII. _____

10. Tipo de Saída:

( ) 1= Alta para casa
( ) 2= Transferido para outra instituição
( ) 3= Morte
( ) 4= Outro(especifique): _____

PARA AS QUESTÕES A SEGUIR, RESPONDA:

(1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO

11. O paciente esteve na unidade de terapia intensiva? _____

Em caso positivo,

11a. Quantos dias o paciente permaneceu sob cuidados intensivos?_____

12. O paciente esteve entubado durante a sua hospitalização? _____

Em caso positivo,

12a. Por quantos dias? _____

13. O paciente apresentou complicações cardiopulmonares durante sua hospitalização? _____

14. Em alguma cultura de espécie cresceu *S. pneumoniae* ? _____

***Em caso positivo, liste todos os espécimens com cultura positiva para S, Pneumoniae* de acordo com os seguintes códigos:**

(1)=sangue

(2)=LCR

(3)=líquido pleural

(4)=escarro

(5)=tecido pulmonar/biopsia

(6)=outros _____

(7)= Não identificado

I. Data da coleta:____/____/____ Espécimen:____

II. Data da coleta:____/____/____ Espécimen:____

III. Data da coleta:____/____/____ Espécimen:____

IV. Data da coleta:____/____/____ Espécimen:____

PARA AS QUESTÕES A SEGUIR, RESPONDA:

(1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO

15. O paciente teve um escarro gram positivo durante a hospitalização? ____

Em caso positivo,

(Data de coleta da amostra a ser referida ___/ ___/ ___)

15a. Havia algum coco gram positivo presente? ____

15b. Quantos diplococos ou cocos gram positivos em pares estavam presentes? ____

(0)=nenhum

(1)=raro

(2)=pouco (1)

(3)=moderados (2-3)

(4)=muitos (>4)

(9)=ignorado

15c. Quantos cocos gram positivos isolados (não descritos como diplococos ou aos pares) estavam presentes? _____

(0)=nenhum (3)=moderados (2-3)

(1)=raro (4)=muitos (>4)

(2)=pouco (1) (9)=ignorado

16. O paciente teve outro organismo, que não o pneumococo, isolado de secreções respiratórias, cultura de garganta ou sangue? ____

Em caso positivo, liste todos os organismos, espécimens de onde foi isolado e data de coleta:

I. Organismo:_____

Espécimen: _____ Data de coleta: _____ /_____ /_____

II. Organismo:_____

Espécimen: _____ Data de coleta: _____ /_____ /_____

III. Organismo:_____

Espécimen: _____ Data de coleta: _____ /_____ /_____

IV. Organismo:_____

Espécimen: _____ Data de coleta: _____ /_____ /_____

17. O paciente apresentou um novo infiltrado em radiografia pulmonar dentro de 72 horas após a admissão ou no momento em que a infecção foi diagnosticada? ____

Em caso positivo,

17a. Onde estava localizado o infiltrado? _____

(1) à direita
(2) à esquerda
(3) bilateralmente
(9) não descrito

17b. Como foi descrito o infiltrado? _____

(1) intersticial, difuso
(2) intersticial, localizado, incluindo peri hilar
(3) lobar

(4) multilobar
(5) outro(especifique):_____
(9) não descrito

17c. Havia derrame pleural? ____

Em caso positivo :

17d. Onde estava localizado o derrame? ____

(1) à direita
(2) à esquerda
(3) bilateralmente
(9) não descrito

18. Medicações usadas por ocasião da admissão:

Anti-retrovirais:

1) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

2) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

3) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

4) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

5) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

6) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

Antimicrobianos:

7) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

8) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

9) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

10) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

11) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

12) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

Outros:

13) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

14) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

15) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

16) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

17) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

18) Medicação:_____ Dose: _____

N° de vezes por dia/semana/mês: _____

PARA AS QUESTÕES A SEGUIR, RESPONDA:

(1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO

O paciente tem história de:	Data do Diagnostico (mm/aa)
19) Asma recorrente do adulto: ____	____ / ____
20) Doença crônica do pulmão: ____	____ / ____
21) Insuficiência cardíaca congestiva: ____	____ /____
22) Diabetes melitus: ____	____ / ____
23) Alcoolismo: ____	____ /____
24) Hepatopatia crônica: ____	____ /____
25) Insuficiência renal crônica: ____	____ /____
26) Síndrome nefrótica: ____	____ /____
27) Anemia falciforme:____	____ /____
28) Traços de falciforme: ____	____ /____
29) Doença de Hodkin: ____	____ /____
30) Linfoma não-Hodkin: ____	____ /____
31) Leucemia: ____	____ /____
32) Mieloma múltiplo: ____	____ /____
33) Transplantado: ____	____ /____

Em caso positivo :

33a) Que órgão: _____

34) Câncer não hematológico: ____ ____ /____
(excluindo Sarcoma de Kaposi e outros cânceres de pele, exceto melanoma)

EM CASO POSITIVO, ESPECIFIQUE

I. Tipo de câncer: _____

Data de diagnóstico (mm/aa): _____ /_____

II. Tipo de câncer: _____

Data de diagnóstico (mm/aa): _____ /_____

35) Meningite bacteriana: _____ ____ / ____

Em caso positivo, especifique

I. Organismo: _____

Data de diagnóstico (mm/aa): _____ /_____

II. Organismo: _____

Data de diagnóstico (mm/aa): _____ /_____

III. Organismo: _____

Data de diagnóstico (mm/aa): _____ /_____

AIDS – Diagnósticos de doenças definidoras e sinais e sintomas relacionados

PARA AS QUESTÕES A SEGUIR, RESPONDA:

(1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO

36) Candidíase de esôfago, pulmão, traquéia ou brônquio: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

37) Retinite p/ CMV: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

38) Outras infecções p/CMV (exceto fígado, baço, linfonodo): _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

39) Coccidiodoimicose, disseminada ou extra-pulmonar: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

40) Criptococose extra-pulmonar: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

41) Criptosporidíase: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

Em caso positivo, a duração foi superior a um mês?_____

42) Herpes simples:

a. mucocutâneo: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

b. esôfago, brônquio, pulmão: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

43) Histoplamose(disseminada ou extra-pulmonar):_____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

44) Encefalopatia por HIV: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

45) Wasting síndrome: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

46) Isosporíase: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

5 EM CASO POSITIVO, DURAÇÃO MAIOR QUE UM MÊS _____

47) Sarcoma de Kaposi: _____

N° de episódios:_____

1° episódio(mm/aa):_____ /_____

Último episódio(mm/aa): _____ /_____

48) Linfoma:

a. primário de SNC: _____

N° de episódios:_____

1° episódio(mm/aa):_____ /_____

Último episódio(mm/aa): _____ /_____

b. de Burkitt: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

c. Não-Hodgkin (exclui Cels T linfocitico, Linfoblástico, de cels pequenas clivadas, plasmócitos): _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

49) Micobactéria pulmonar:

a. Tuberculose: ____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

b. MAC: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

c. M, Kansasii: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

d. Outros: _____ (especificar): _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

50) Micobacteria extra-pulmonar:

a. Tuberculose: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

b. MAC: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

c. M, Kansasii: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

d. Outros: _____ (especificar): _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

e. sítio: _____

51) Micobacteriose disseminada (>= 2 sítios)

a. Tuberculose: _____ _____ / _____

b. MAC: _____ _____ /_____

c. M, Kansasii: _____ _____ / _____

d. Outros: _____ _____ / _____

e. sítio 1: _____

sítio 2: _____

sítio 3: _____

52) Pneumonia p/ Pneumocistis carinii: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

53) Leucoencefalopatia multifocal progressiva: _____ _____ / _____

54) Septicemia por Samonella: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

55) Toxoplasmose cerebral: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

56) Anemia: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

57) Câncer cervical: _____ _____ / _____

58) Polineuropatia desmielinizante inflamatória _____ _____ / _____

59) Guillain-Barre: _____ _____ / _____

60) Leucoplasia pilosa: _____ _____ / _____

61) Púrpura trombocitopênica idiopática: _____ _____ / _____

62) Molusco contagioso: _____ _____ / _____

63) Neuropatia:

a. periférica: _____ _____ / _____

b. outra:_____ _____ / _____

64) Candidíase oral: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

65) Linfadenopatia persistente generalizada:_____ _____ / _____

66) Pneumonia bacteriana:

a. S. pneumoniae: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

b. H. Influenza: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio(mm/aa): _____ /_____

c. Legionella: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

d. Micoplasma: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

e. outros: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

(especifique) _____

67) Pneumonia por fungos:

a. Criptococos:_____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

b. Histoplasma: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

c. Coccidioides: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

d. Outros: _____ (especifique)_____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

68) Pneumonia viral: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

69) Pneumonia por outras causas ____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

70) Polimiosites: _____ _____ / _____

71) S. de Reiter: _____ _____ / _____

72) *S. pneumoniae* invasivo

a. Artrite: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

b. Bacteremia: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

c. Empiema: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

d. Meningite: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

e. Outro: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

73) Púrpura trombocitopênica trombótica: _____ _____ / _____

74) Varicela Zoster: _____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

75) Outras doenças acima não citadas(especificar):_____

N° de episódios:_____

1° episódio (mm/aa):_____ /_____

Último episódio (mm/aa): _____ /_____

11 RESULTADOS LABORATORIAIS (MAIS PRÓXIMOS DO DIAGNÓSTICO, PARA OS CASOS, E DA DATA REFERÊNCIA PARA O PAREAMENTO, PARA OS CONTROLES)

76) Leucócitos: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

77) %Linfócitos: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

78) %Neutrófilos: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

79) %Formas em bandas:_____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

80) O diferencial foi obtido manualmente ? _____

81) Hemoglobina: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

82) Hematócrito _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

83) Bilirrubina: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

84) Albumina: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

85) Proteínas totais: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

86) Creatinina: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

87) PT: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

88) BUN: _____

Faixa de Normalidade: _____ Data: _____ /_____ /_____

89) Western Blot: _____ Data: _____ /_____ / _____

Códigos: (1 = positivo) (2 = negativo) (3 = não realizado) (9 = ignorado)

90) Último CD4: _____ Data: _____ /_____ / _____

91) Carga Viral:_____

(método: _____) Data: _____ /_____ / _____

92) O paciente recebeu vacina p/ pneumococo antes da alta? _____

(Somente para Casos)

93) Liste os antibióticos recebidos durante a hospitalização, com as respectivas datas e via de administração:

Códigos para Via de administração (1=IV) (2=IM) (3=VO)

I. Antibióticos: _____ Via de administração:_____

Período de uso: _____/_____/_____ - _____/_____/_____

II. Antibióticos: _____ Via de administração:_____

Período de uso: _____/_____/_____ - _____/_____/_____

III. Antibióticos: _____ Via de administração:_____

Período de uso: _____/_____/_____ - _____/_____/_____

IV. Antibióticos: _____ Via de administração:_____

Período de uso: _____/_____/_____ - _____/_____/_____

V. Antibióticos: _____ Via de administração:_____

Período de uso: _____/_____/_____ - _____/_____/_____

VI. Antibióticos: _____ Via de administração:_____

Período de uso: _____/_____/_____ - _____/_____/_____

VII. Antibióticos: _____ Via de administração:_____

Período de uso: _____/_____/_____ - _____/_____/_____

VIII. Antibióticos: _____ Via de administração:_____

Período de uso: _____/_____/_____ - _____/_____/_____

ANEXO F

E. Versão preliminar de artigo

A SER SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO

EFFECTIVENESS OF THE POLYSACCHARIDE PNEUMOCOCCAL VACCINE among HIV-infected persons in Brazil

Maria A.S.M. Veras[2,3,4], Wayne Enanoria[1], Euclides Castilho[2], Arthur L. Reingold[1], and the Pneumo Study Group

[1]Division of Epidemiology, School of Public Health, University of California, Berkeley
[2]Preventive Medicine Department, School of Medicine, University of São Paulo
[3]Social Medicine Department, School of Medical Sciences, Santa Casa School
[4]Emilio Ribas Infectious Diseases Institute, São Paulo

Word count abstract: (max 250 for CID)

Word count text (max 3000 words for CID)

Corresponding author:

Maria Amelia De S.M. Veras
Social Medicine Department of Santa Casa São Paulo School of Medical Sciences
Rua Dr. Cesario Mota Jr. 61, 6th Floor São Paulo, SP, 01221-020, Brazil
Email: mamelia2@uol.com.br or maria.veras@fcmscsp.edu.br

G. Abstract

Background: Polysaccharide pneumococcal vaccine is recommended for use in HIV-infected adults in Brazil, but there is uncertainty about its effectiveness in this patient population. **Objective:** To assess the effectiveness of the 23-valent polysaccharide

pneumococcal vaccine among HIV-infected adult patients in São Paulo, Brazil. **Methods:** A case-control study of 79 cases and 242 controls matched on CD4+ cell count and health care setting. **Measurements:** Among HIV-infected adults in São Paulo, Brazil with and without S. pneumoniae recovered from a normally sterile site, prior receipt of 23 valent polysaccharide pneumococcal vaccine was determined by review of medical records and patient interview. **Results:** After adjustment for confounding factors, the point estimate for the effectiveness of 23 valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults against all invasive pneumococcal infection was 45% (95% CI: <0% to 73%). **Conclusion:** We were unable to demonstrate a significant protective effect of 23 valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults in Brazil, although the point estimate of vaccine effectiveness was consistent with that observed in the United States.

Key words: HIV; AIDS; Pneumococcal vaccine

Introduction

It is well-established that HIV-infected individuals are at increased risk of bacterial pneumonia in general and of pneumonia due to S. pneumoniae in particular[1,2]. The incidence of invasive pneumococcal disease (i.e. documented S. pneumoniae infection of a normal sterile site, such as blood or cerebrospinal fluid) among HIV-infected patients not receiving anti-retroviral therapy or antibiotic prophylaxis is estimated to be at least 100 times that in the general population[3,4]. In developing countries, S. pneumoniae is one of the most common opportunistic infections and is a leading cause of morbidity and mortality among HIV-infected adults and children.

Purified pneumococcal polysaccharide vaccines have been developed and licensed for use in various countries over the past 25 years. The currently available pneumococcal polysaccharide vaccine contains the 23 serotypes of S. pneumoniae that collectively account for ~90% of invasive pneumococcal disease in adults in the United States. This vaccine, which was licensed in the U.S. in 1983, is recommended for use in HIV-infected individuals over the age of two years by the Advisory Committee on Immunization Practices of the U.S. Public Health Service[5]. Similar recommendations for its use in HIV-infected individuals exist in Europe, Australia, and Brazil[6].

Observational studies have produced estimates of the effectiveness of the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal infection in the range of 30 to 80% among adults with normal immune function[7-9]. However, among severely immunosuppressed adults, the polysaccharide vaccine has little or no protective effect[8]. Studies of the vaccine's effectiveness among HIV-infected adults have produced widely disparate results, perhaps in part due to varying levels of immunosuppression among the study populations[9]. The only randomized controlled trial of the vaccine among HIV-infected adults, conducted in Uganda, showed no efficacy against invasive pneumococcal disease and an inexplicable increase in the risk of all cause pneumonia among vaccine recipients[10]. Given the disparate results of earlier studies of the effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine among HIV-infected persons, we were interested in assessing its effectiveness among this patient population in Brazil. Because it would be considered unethical to conduct a randomized, placebo-controlled trial of a vaccine that is now considered

standard of care, we conducted an observational study, using a case-control approach.

METHODS

Participating Institutions and Case Findings

Between November, 2000 and August, 2004, we identified invasive S. pneumoniae infections among HIV-infected adults receiving clinical care at the seven largest public health referral services for HIV/AIDS in São Paulo and Campinas (60 kim from São Paulo City). At these institutions (Emilio Ribas Institute, CRT, HC-FMUSP, HC-UNICAMP, HSPE and Casa da AIDS/FMUSP), all patients with documented HIV-infection receive care from special teams of health professionals in inpatient and outpatient clinics specifically designated for them. In all of these institutions, patients have access to comprehensive free care, including anti-retroviral medications and vaccines. The facilities include microbiology laboratories employing routine diagnostic methods. At each participating institution, an up-to-date database of HIV-infected patients being followed is maintained. This database includes patients' names, date(s) of HIV testing; dates and results of CD4 lymphocyte cell counts; demographic data; and other clinical information.

Over the course of the three year study period, all HIV-infected patients being followed at one of the participating institutions who developed a laboratory-confirmed invasive pneumococcal infection (i.e. recovery of S. pneumoniae from a normally sterile body site) were identified by the clinical microbiology laboratory. In all instances, the decision to test a patient for the presence of S. pneumoniae or other bacterial agents (i.e. to order a culture) was made by the patient's physician(s) during the clinical management of the patient.

Study Subjects

Cases

A case was defined as any HIV-infected individual over 18 years of age with invasive pneumococcal disease, defined as recovery of S. pneumoniae from a normally sterile site (e.g. from blood, pleural fluid, spinal fluid, or pericardial fluid). Cases had to have had their HIV infection status confirmed prior to the invasive pneumococcal infection.

Controls

Controls were defined as HIV-infected individuals over 18 years of age, without a history of documented or suspected invasive pneumococcal disease, receiving medical care at the same institution as the case and matched to the case by level of CD4 lymphocyte cell

count (<200 cells/mm^3; 200≤499 cells/mm^3 and ≥500 cells/mm^3) measured during the same month (± 30 days).

Subject Enrollment

Cases

For each potentially eligible case, the patient's clinical provider was asked to seek the patient's permission to be approached by the research staff. If the patient agreed, he/she received a detailed explanation about the study and signed a written informed consent prior to enrollment in the study. If the patient had died or was not mentally competent to give informed consent, consent was requested from the patient's next of kin or the individual who had legal authority to consent on behalf of the patient.

Controls

For each case enrolled in the study, we attempted to identify four possible control subjects (HIV-infected persons receiving their medical care on the same service, matched on CD4 cell count level). Working with a list of CD4 cell counts generated by the laboratory at each institution, the research staff identified HIV-infected individuals with the same CD4 cell count (<200 cells/mm^3; 200-499 cells/mm^3; ≥ 500 cells/mm^3) during the same period (+/- 1 month) of the cases. From the list of potential controls, four were randomly selected; enrollment procedures were identical to those used for cases. Potential control subjects who agreed to be contacted were called and arrangements were made to meet them at their next regularly scheduled outpatient visit, at which time written informed consent was obtained.

The study protocol was approved by the Institutional Review Boards at the University of California, Berkeley and at the institutions where cases and controls were selected, as well as the Brazilian National Ethical Committee.

Data Collection

We interviewed patients (or next of kin) and abstracted data from medical records, laboratory records, and vaccination service files. The interview was administered by a trained interviewer using a structured questionnaire with questions concerning level of education; measures of socio-economic status and household crowding; previous hospitalization(s) with pneumonia, sexual behavior and infection drug use; contact with children; and history of vaccination. Medical and laboratory records were

reviewed and information concerning clinical, demographic and behavioral characteristics, such as mode of HIV transmission, co-morbid conditions, markers of disease progression (CD4+ T cell count and viral load), use of antiretroviral therapy and receipt of antimicrobial prophylaxis and vaccines was collected. Vaccine exposure was assessed by patient interview, review of medical records, and review of records from the adult vaccination service, which records all vaccinations given to adults.

Laboratory Methods

The Instituto Adolfo Lutz, the public health referral laboratory of the São Paulo State Health Department, confirmed the identification of S. pneumoniae isolates and performed the serotyping. The identification and serotyping of S. pneumoniae was done using the Quellung reaction, based on serotype-specific anti-capsular polysaccharide antisera produced by the Statens Serum Institut, Copenhagen ( ).

Statistical Analysis

To examine the association between prior receipt of pneumococcal polysaccharide vaccine and the development of invasive pneumococcal disease, matched bivariate analyses were performed using conditional logistic regression. Matched odds ratios (Ors) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Risk factors and potential confounders for invasive pneumococcal disease were determined *a priori*. Potential confounders included injection drug use (IDU), report of a previous hospitalization with pneumonia; and antiretroviral use at the last visit. In the final model, we did not include other variables statistically significantly related to the risk of invasive pneumococcal infection such as history of pulmonary TB; having close contact with a child; and alcohol use, because we did not hypothesize that these factors could be related to receipt of the vaccine and thus not potential confounders of the relationship of interest. Vaccine efficacy was calculated as 1-OR[11]. All statistical analyses were performed using Stata version 8 (Stata Corp, College Station, Texas).

RESULTS

During the study interval, cultures from sterile sites positive for S. pneumoniae were identified from 99 HIV-infected patients 18 years old or greater. We were able to include 79 (80%) of these patients in our study. Of the 20 patients not included in the study, two had

HIV-infection identified concurrently with the diagnosis of invasive pneumococcal disease and thus neither had their CD4+ T cell counts measured nor were eligible for enrollment; two were homeless and were lost to follow-up; and in one case the family refused to give consent. The other 15 patients received care only in the emergency room; were not registered at the institutions; and did not return for follow-up care. No age or gender differences were found between the 79 cases included and the 20 not included in the present study. An average of three matched controls (range 1-4) was identified for each case. In total there were 241 controls. Among the 79 cases, bacteremia was the most common clinical manifestation (n=69, 87%), followed by meningitis (n=7, 9%). Of the 79 cases, 15 (19%) died, including 13 (18,8%) of the patients with bacteremia and 12(28,6%) of the patients with meningitis. The risk groups for HIV infection and the frequency of AIDS-defining conditions did not vary by case-control status (data not shown).

Age, gender, and race did not differ among cases and controls. (Table 1). Among the socio-economic and demographic risk factors examined, invasive pneumococcal infection was associated with having had less education and living in sub-standard housing (i.e. being homeless or living in a “slum”). Other risk factors for invasive pneumococcal infection included alcohol consumption, injection drug use, close contact with children under the age of 10 years in the previous four weeks and a history of previous hospitalization for pneumonia. Use of anti-retroviral medication and receipt of pneumococcal polysaccharide vaccine were each associated with a decreased risk of invasive pneumococcal infection on bivariate analysis. The vaccine effectiveness was 65% (95% CI: 30%-82%). In the multivariate analysis, injection drug use and previous hospitalization for pneumonia remained significantly associated with an increased risk of invasive pneumococcal infection (adjusted odds ratios of 2.39 [95% CI: 1.18 – 4.85] and 2.38 [95% CI: 1.29-4.41], respectively (Table 2). Being on anti-retroviral therapy at the time of the last outpatient visit remained significantly associated with a decreased risk of invasive pneumococcal infection (OR = 0.32; 95% CI: 0.15 – 0.67). While receipt of pneumococcal polysaccharide vaccine was associated with a 45% reduction in the risk of invasive pneumococcal infection (OR = 0.55, vaccine effectiveness = 45%) after controlling for the other variables included in the conditional logistic

regression model, this protective effect was no longer statistically significant (95% CI: 0.27 – 1.13; vaccine effectiveness < 0% - 73%).

Of the 79 patients included in the case-control study, S. pneumoniae isolates from 47 were available for serotyping. Of these 47 isolates, 40 (85%) were of serotypes included in the 23 valent pneumococcal polysaccharides vaccine. (Table 3). All 11 isolates from previously vaccinated cases were of serotypes included in the vaccine, as were 29 (80%) of the 36 isolates from unvaccinated cases. When the analysis was limited to 40 cases caused by S. pneumoniae serotypes included in the vaccine, the vaccine effectiveness was ( ).

Discussion

The unadjusted vaccine effectiveness in this study (approximately 65%) was higher than estimates from data in San Francisco and Atlanta (49%)[12] and consistent with the range reported by other observational studies. However the initial protective effect of Pneumococcal vaccine did not persist after adjusting for some SES and behavioral confounders. The small sample size of this study may not have allowed enough power to detect any effect. However, the studies in SF and Atlanta may not have adequately controlled for some of those potential confounders.

There is a strong protective effect of ARV use against invasive disease. Even after controlling for CD4+ T cell counts, the protective effect of reporting being on HAART remained strong in all tested models.

Previous hospitalizations with pneumonia increased the risk of pneumococcal invasive disease. Some of the previous pneumonias were caused by *S. Pneumoniae*, some not. In this study, this variable may be a marker for susceptibility to pneumococcal disease.

Our study has several limitations. We were not able able to assess level of CD4+ T cell counts at the time of vaccination. Other studies[13,14] found vaccine efficacy dependent on the level of CD4 at the time of vaccination.

Another potential limitation is the broad CD4+ T cell counts range used to match our cases and controls. The clinical significance

We were not able to assess race. Previous studies have demonstrated that the risk of Pneumococcal disease varies according to race/ethnicity, with increased risk for blacks compared to whites, especially in United States[12,15]. Given the high prevalence of mixed population in Brazil, to assess race would require a more specific and uniform approach than the one used by health services.

Among other limitations in our study is the fact that not all isolates were sent to the referral laboratory for serotyping. The routine surveillance already established recommends all positive cultures to be sent to Adolfo Lutz, but this recommendation is not always carried out in a timely manner, which results in compromising viability of the isolates.

Conclusions

Immunization of HIV-infected people with PPV-23 -valent remains a standard of care in Brazil, which is one of the first countries outside US with a large AIDS population to adopt such recommendation.

To our knowledge this is the first study to evaluate vaccine effectiveness among HIV-infected persons in Brazil and the first to include data on pneumococcal serotype distribution among HIV-infected adults in Sao Paulo. Although we were not able to provide definitive answers regarding vaccine effectiveness among the specific population, we reinforce the role of anti-retroviral therapy on preventing invasive disease. Even when controlled by CD4+ T cell counts level, which is associated with the ARV treatment, ARV was consistently protective against invasive disease.

Our findings support the continuity of the recommendation on immunizing HIV-infected patients with the polysaccharide vaccine at the same time that reinforces the need of more data on the subject.

Given no harm was demonstrated and considering the low cost of the vaccine, a small effort should be made to increase vaccine in this population. Our study also could demonstrate that it is feasible to carry out in Brazil, a similar study with larger sample size, in order to contribute to a definitive answer for the issues surrounding immunization with PPV-23 in HIV-infected people.

Table 1. Characteristics of Study Participants

Characteristic	**Cases (79)***		**Controls (242)***		**OR**	
	n	**%**	**N**	**%**	**Crude**	**95% C.I.**
Age (yrs)						
≤ 38	42	(53.16)	131	(54.13)	1.0	0.64 – 1.76
≥ 39	37	(46.84)	111	(45.87)	1.06	
Gender						
Female	30	(37.97)	88	(36.36)	1.0	0.58 – 1.60
Male	49	(62.03)	154	(63.64)	0.96	
Education						
University	5	(6.94)	42	(17.57)	1.0	
High	18	(25.00)	81	(33.89)	1.88	0.64 – 5.54
Middle	22	(30.56)	61	(25.52)	3.07	1.05 – 8.99
Elementary	27	(37.50)	54	(22.94)	5.18	1.72 – 15.57
Illiterate	0	(0.00)	1	(0.42)	--	--
Race/Ethnicity						
White	48	(61.54)	156	(67.24)	1.0	0.73 – 2.15
"Non-White"	30	(38.46)	76	(32.76)	1.25	
Housing						
Standard	61	(81.33)	228	(94.61)	1.0	1.79 – 9.94
Substandard	14	(18.67)	13	(5.39)`	4.20	
Ever smoked?						
No	22	(31.88)	104	(42.98)	1.0	0.84 – 2.69
Yes	47	(68.12)	138	(57.02)	1.50	
Alcohol consumption						
No	63	(79.75)	221	(91.32)	1.0	1.41 – 5.86
Yes	16	(20.25)	21	(8.68)	2.88	
Injection drug user						
No	50	(69.44)	208	(87.03)	1.0	1.48 – 5.28
Yes	22	(30.56)	31	(12.97)	2.79	
Close contact w/child						
No	38	(52.78)	208	(87.03)	1.0	1.48 – 5.28
Yes	34	(30.56)	31	(12.97)	2.79	
Prev. hosp w/pneumonia						
No	41	(56.94)	191	(78.93)	1.0	1.58 – 4.98
Yes	31	(43.06)	51	(21.07)	2.80	
ARV** @ last visit						
No	28	(35.44)	35	(14.46)	1.0	0.14 – 0.50

Yes	51 (64.56)	207 (85.54)	0.27	
Received pneumo vaccine No Yes	66 (83.54) 13 (16.46)	157 (64.88) 85 (31.12)	1.0 0.35`	0.18 – 0.70

*Differences in numbers are due to missing data for specific variables
**ARV: Antiretroviral therapy

Table 2. Independent risk factors for invasive pneumococcal disease in a multivariate (conditional logistic) regression model

Characteristic	Crude OR	(95% C.I.)	Adjusted OR	(95% C.I.)
Injection drug use	2.79	(1.5 – 5.3)	2.39	(1.18 – 4.85)
Previous hospitalization with pneumonia	2.80	(1.58 – 4.98)	2.38	(1.29 – 4.41)
Antiretroviral therapy at the last visit	0.27	(0.14 – 0.50)	0.32	(0.15 – 0.67)
Had received pneumococcal polysaccharide vaccine	0.35	(0.18 – 0.70)	0.55	(0.27 – 1.13)

Table 3. Pneumococcal serotype distribution according to vaccination status

Serotype	Vaccination Status	
Vaccine-serotypes	Non-vaccinated	Vaccinated
1	2	2
3	2	1
5	0	1
6B	5	2
7F	2	0
9N	0	1
9V	7	1
10[a]	2	1
11[a]	2	0
14	2	1
17F	1	0
19[a]	1	0
19F	1	1
23F	2	0
Total vaccine serotypes	29	11
Non-vaccine serotypes		
G	1	0
I	1	0
6[a]	1	0
10F	1	0
13	1	0
18[a]	1	0
23B	1	0
Total non-vaccine serotypes	7	0
Total	36	11

Acknowledgements:
We thank the Emilio Ribas Center for Studies (CEER), for administrative support.

Financial Support:
This study was funded by the Fogarty AIDS International Training and Research Program (AITRP) through the Division of Epidemiology, School of Public Health of the University of California, Berkeley (D43 TW00003).
Logistical support from the Emilio Ribas Infectious Diseases Institute, the Adolfo Lutz Institute, São Paulo State STD/AIDS Reference and Training Center, the Clinical Hospital of São Paulo State University (UNICAMP), and the Casa da AIDS.
The Foundation for the Coordination of Higher Education and Graduate Training (CAPES) supported the main author during "doutorado-sanduíche."

Appendix:

Investigators by institution:

Regina Rocha Gomes de Lemos, Marileide Januária de Vasconcelos, Luís Carlos Pereira, Jr., Francisco Bonasser Filho, Roberta Schiavon Nogueira, Lucas Alberto Medeiros, Simone and Erica (Emilio Ribas Infectious Diseases Institute); Ana Teresa Rodriguez Viso and Graça Maria A. Vasconcelos (CRT); Sigrid Sousa Santos (University of São Paulo and Casa da AIDS) and Marise Oliveria Fonseca (Casa da AIDS); Augusto Penalva (Clinical Hospital of the School of Medicine of the State University of Campinas); João Mendonça and Esper Kallas (HSPE); Maria Cristina Brandileone and Maria Luisa L.S. Guerra (Aldolfo Lutz Insitute); João Renato Pinho and Monica Simone (Laboratório Bioquímico Jardins) and Ana Lucia Schmidt and Gilberto Torquato (Federal University of São Paulo).

References

1. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Di*s 2004;4:445-55

2. Bartlett JG. Pneumonia in the patient with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:807-20.

3. Redd SC, Rutherford GW, Sande MA, et al. The Role of Human Immunodeficiency Virus Infection in Pneumococcal Bacteremia in San Francisco Residents. *J Infect Dis* 1990;162:1012-1017.

4. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med* 1992;117:314-24.

5. CDC. *Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP). Vol. 2000: CDC; 1997.

6. Brazil. *Recomendação para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Vol. 2005. Brasilia: Ministry of Health; 2001.

7. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.

8. French N. *Use of pneumococcal polysaccharide vaccines: no simple answers. J Infect*, 2003;46(2):78-86.

9. Conaty S. et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and

comparison with results from randomised controlled trials*. Vaccine* 2004;22:3214-24.

10. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106-11.

11. Walter A, Orenstein RHB, Dondero T, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, Sirotkin B. *Field evaluation of vaccine efficacy*. Bulletin of the World Health Organization 1985;63:1055-67.

12. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2633-8.

13. Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, Jones JL, Kaplan EJ and the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Project. Pneumococcal Disease among Human Immunodeficiency Virus-infected Persons: Incidence, Risk Factors, and Impact of Vaccination. *Clin Infect Dis* 2001;32:794-800.

14. Lindenburg CE, Langendam MW, Benthem BH, Miedema F, Coutinho RA. No evidence that vaccination with a polysaccharide pneumococcal vaccine protects drug users against all-cause pneumonia. *Aids* 2001;15:1315-7.

15. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC and Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected atients. *J Infect Dis* 1996;173:857-62.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease*. Lancet Infect Dis.* 2004;4(7):445-55.

2. Bartlett JG. Pneumonia in the patient with HIV infection*. Infect Dis Clin North Am*. 1998;12(3):807-20, xi.

3. Austrian R. Rondom Gleanings from a Life with the Pneumococcus*. Rev Infect Dis*. 1975;131(4): 474-84.

4. Austrian R. Pneumococcus: the first one hundred years*. Rev Infect Dis*. 1981;3(2):183-9.

5. Tuomanen E, Austrian R, Masure H.R. Mechanisms of Disease: Pathogenesis of Pneumococcal Infection*. New Engl J Med*. 1995;332(19):1280-4.

6. Austrian R. Random Gleanings from a Life with the Pneumococcus*. J Infect Dis.* 1975;131(4):474-84.

7. Riley LW. *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases: Principles and Practices*. Washington DC: ASM Press; 2004.

8. Evans AS, Brachman P. *Bacterial Infections of Humans*. New York and London: Plenum Medical Book Company; 1998.

9. Henrichsen J. Six Newly Recognized Types of Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol*. 1995;33(10):2759-62.

10. Lund E. On the nomenclature of the pneumococcal types. *Int J Syst Bacteriol*. 1970;20:321.

11. World Health Organization. Core Information for the Development of Immunization Policy. www.WHO.Org: Geneve; 2002.

12. World Health Organization. Pneumococcal Vaccines. Ed. Record WE. Geneve. WHO; 1999.

13. Benin AL, O'Brien KL, Watt JP, Reid R, Zell ER, Katz S, et al.. Effectiveness of the 23-Valent Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Navajo Adults. *J Infect Dis*. 2003;188:81-9.

14. Guerrero MLF, Ramos JM, Marrero J, Cuenca M, Roblas RF, Górgolas M. Bacteremic pneumococcal infections in immunocompromised patients without AIDS: the impact of B-lactam Resistance on Mortality. *Int J Infect Dis*. 2003;7:46-52.

15. Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.

16. CDC. Outbreak of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents of a nursing home - New Jersey. *MMWR* 2001;50(33):707-10.

17. CDC. Outbreak of Invasive Pneumococcal Disease - Alaska, 2003-2004. *MMWR* 2005;54(3):72-5.

18. De Graeve D, Beutels P. Economic Aspects of Pneumococcal Pneumonia. *Pharmaeconomics* 2004;22(11):719-40.

19.Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcus diseases*. Vaccine* 1999;17(S):79-84.

20.Chin J. *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington: American Public Health Association; 2000. p. 623.

21.Feldman C. Clinical Relevance of Antimicrobial Resistance in the management of pneumococcal community -acquired pneumonia*. J Lab Clin Med* 2004;143(5):269-283*.*

22. Brandileone MCC, Di Fabio JL, Vieira VS, Zanella RC, Casagrande ST, Pignatari AC, Tomasz A. Geographic Distribution of Penicilin Resistance of Streptococcus pneumoniae in Brazil: Genetic Relatedness*. Microb Drug Resist* 1998;4(3):209-17.

23. Pallares R, Gudiol F e Linares J. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremia pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987;317:18-22.

24.Swartz MN. *Attacking the Pneumococcus - A Hundred Year's War. N Engl J Med* 2002; 346(10):722.

25.World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper*. Weekly Epidemiological Records* 1999;74(23):177-83.

26.Jamal F. Epidemiological data on pneumococcal infections in Asia. *Vaccine* 1999; 17(S):75-8.

27. Sleeman K. et al. Invasive Pneumococcal Disease in England and Wales: Vaccination Implications*.* J Infect Dis 2001;183:239-46.

28.Centers for Disease Control and Prevention. *Active Bacterial Core Surveillance Report*, Emerging Infections Program Network.

Streptococcus pneumonia 2003. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs

29. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus www.datasus.gov

30.Di Fabio JL. Pan American Health Organization epidemiologic surveillance network for Streptococcus pneumoniae. *Microb Drug Resist* 1997;3:131-3.

31.Brandileone MCC, Vieira VSD, Casagrande ST, Zanella RC, Bokerman S. Prevalence of serotypes and Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae Strains Isolated from Brazilin Children With Invasive Infection*. Microb Drug Resist* 1997;3:141-6.

32.Lesprit P, Decazes J M. Pneumococcal infections in patients with HIV infections*. Presse Med* 1997;26(5):243-7.

33.Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives*. Ann Intern Med* 1992;117(4):314-24.

34.Hess T. Pneumococcal vaccination--yes or no? *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128(27-28):1096-103.

35. Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, Jones JL, Kaplan EJ and the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. Pneumococcal Disease among Human Immunodeficiency Virus-infected Persons: Incidence, Risk Factors, and Impact of Vaccination*. Clin Infect Dis* 2001;32:794-800.

36. Redd SC, Rutherford GW, Sande MA, et al. The Role of Human Immunodeficiency Virus Infection in Pneumococcal Bacteremia in San Francisco Residents. J Infect Dis 1990;162:1012-7.

37. Schouchat A. Broome C, Hightower A, Costa SJ, Parkin W. Use of Surveillance of Pneumococcal Disease to estimate the size of immunosuppressed HIV-infected population. *JAMA* 1991;265(24):3275-9.

38. Nuorti JP, Butler JC, Gelling L, Kool JL, Reingold AL, Vugia DJ. Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann Intern Med* 2000;132(3):182-90.

39. Gilks CF, Ojoo SA, Ojoo JC, Brindle RJ, Paul J, Batchelor BI, Kimari JN, Newnham R, Bwayo J, Plummer FA. Invasive pneumococcal disease in a cohort of predominantly HIV-1 infected female sex-workers in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1996;347(9003):718-23.

40. Jones N, Huebner R, Khoosal M, Crewe-Brown H, Klugman K. The impact of HIV on Streptococcus pneumoniae bacteraemia in a South African population. *Aids*,1998;12(16):2177-84.

41. Puro V, Serraino D, Piselli P, Boumis E, Petrosillo N, Angeletti C, Ippoloto G. The epidemiology of recurrent bacterial pneumonia in people with AIDS in Europe. *Epidemiol Infec* 2004;133:237-43.

42. Austrian R. A Brief History of Pneumococcal Vaccines. *Drugs & Aging* 1999;15(1):1-10.

43. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumoccocal Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Fourth Edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.

44. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-90.

45. Moore RA, Wiffen P, Lipsky BA. *Are the penumococcal polysaccharide vaccines effective? Metanalysis of the Prospective Trials*. BMC Family Practice; 2000.

46. **Centers for Disease Control and Prevention*. Prevention.of Pneumococcal Disease: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR *1997;*46(RR-8):1-24.**

47. **Brasil, *Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais*, Centro Nacional de Epidemiologia. Ministério da Saúde; 2001. p. 130.**

48. **Whitney CG. ACIP recommends pneumococcal polysaccharide vaccine for all adults age >=65*. Geriatrics* 2003;58(10):20-25.**

49. **Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: A comparison of meta-analyses*. Eur J Epidemiol* 2004;19:353-63.**

50. **Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of Pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*, MMWR, Editor; 2000. CDC. p. 1-35.**

51. Shinefield HR, Black S, Ray P, Ih Chang, Lewis N, Fireman B, Hackell J, Paradiso P, et al. Safety and Imunogenecity of Heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and todlers*. Pediatr Infect Dis J* 1999;18(9):757-63.

52. Flannery B, Schrag S, Bennett NM, Lynfield R, Harrison LH, Reingold A, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive Streptococcus pneumoniae infections*. JAMA* 2004;291(18):2197-203.

53. **Whitney CG, et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccine*. The New England Journal of Medicine* 2003;348(18):1737-46.**

54. 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.

55. Brazil. *Recomendação para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. 2001. Ministério da Saúde, Brasilia. www.aids.gov.br

56. Pierce AB, Hoy JF. Is the recommendation for pneumococcal vaccination of HIV patients evidence based? *J Clin Virol* 2001;22(3):255-61.

57. Medeiros LA. *Dosagem de níveis de anticorpos contra polissacarídeos capsulares do Streptococcus pneumoniae após vacinação de pacientes HIV positivos com a vacina pneumocócica 23-valente*, in *ICB*. São Paulo: Universidade de São Paulo;1998.

58. Rodriguez-Barradas MC, Alexandraki I, Nazir T, Foltzer M, Musher DM, Brown S., Thornby J. Response of human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy to vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis* 2003; 37(3):438-47.

59. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996;173(4):857-62.

60. Guerrero M, Kruger S, Saitoh A, Sorvillo F, Cheng K-J, French C, Beall G. A, et al. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS* 1999;13:1971-5.

61. Breiman, RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, Farley MM, Schuchat A, Reingold AL. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160(17):2633-8.

62. Lindenburg CE, Langendam MW, Benthem BH, Miedema F, Coutinho RA. No evidence that vaccination with a polysaccharide pneumococcal vaccine protects drug users against all-cause pneumonia. *AIDS* 2001;15(10):1315-7.

63. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, Moore M, Antvelink D, Mulder D, Janoff EN, Whitworth J, Gilks CF. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355(9221):2106-11.

64. Brasil, Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico DST/AIDS*, Secretaria de Vigilância em Saúde, Editor. Ministério da Saúde: Brasilia; 2005.

65. Nemes MIB, Carvalho HB, e Souza MF. *Antiretroviral Therapy in Brazil. AIDS*, 2004;18 (S3):15-20.

66. Santo AH. *Trends of Infectious Diseases and Neoplasms as Associated Causes of Death from AIDS, São Paulo, Brazil*. in XIV International AIDS Conference. Barcelona; 2002.

67. Nicolleti C. *Prevalência de portadores de S. pneumoniae entre adultos infectados pelo HIV, em São Paulo, Brasil* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2001.

68. Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. Fourth ed. New York: Oxford University Press; 2001.

69. Filho VW, Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SRA. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 1990;68(1):69-74.

70. Moraes JC. Protective efficacy of a serogroup meningococcal B meningogoccal vaccine in São Paulo, Brazil. *Lancet* 1992;340:1074-8.

71. Greeland S, Frerichs R. On Measures and Models for the Effectiveness of Vaccines and vaccination Programmes. *Intl J Epidemiol* 1988;17(2):456-63.

72. Begg N,Miller E. Role of Epidemiology in Vaccine Policy*. Vaccine* 1990;8:180-9.

73. Smith P. Evaluating Interventions against Tropical Diseases*. International Journal of Epidemiology* 1987;16(2):159-66.

74. Smith P, Rodrigues LC, Fine P. Assessment of the Protective Efficacy of Vaccines against Common Diseases Using Case-Control and Cohort Studies*. Int J Epidemiol* 1984;13(1):87-93.

75. Rodrigues LC, Smith P. Use of the Case-control approach in Vaccine Evaluation: Efficacy and Adverse Effects*. Epidemiol Rev* 1999;21(1):56-72.

76. Comstock GW, Evaluating Vaccination Effectiveness and Vaccine Efficacy by means of Case-Control Studies*. Epidemiol Rev* 1994;16(1):77-89.

77. Bolan G, et al. Pneumococcal Vaccine Efficacy in Selected Populations in the United States*. Ann Intern Med* 1986;104(1):1-6.

78. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine*. N Engl J Med* 1980;303(10):549-52.

79. Clemens J, Shapiro E. Resolving the Pneumococcal Vaccine Controversy: Are there alternatives to Randomized Clinical Trials? *Rev Infect Dis* 1984;6(5):589-600.

80. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* 1992;135(9):1019-28.

81. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbeiy N, Eid A, Inderias LA, Phan HM, Solomon E. Bacteremic and Nonbacteremic Pneumococcal Pneumonia: A Prospective Study. *Medicine* 2000;79(4):210-21.

82. Greeland S, Brumback B. An overview of relations among causal modelling models. *Int J Epidemiol* 2002(31):1030-7.

83. Robins JM. Data, Design, and Background Knowledge in Etiologic Inference. *Epidemiology* 2001;11(3):313-20.

84. Jewell NP. *Statistics for Epidemiology*. 1st edition. Texts in Statistical Sciences Series, Boca Raton, London, New York and Washington DC: Chapmand & Hall/CRC.; 2004.

85. NCCLS, *Performance standards for antimicrobial disk suscetibility tests. Approved standard M2-A6.* Wayne, Pa: National Commitee for Clinical Laboratory Standards; 1997.

86. Breslow NE, Day NE. Day. *The analysis of case-control studies*. 8th ed. Statistical Methods in Cancer Research. Vol. 1. Lyon: I.S. Publications; 1980.

87. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. Second ed. Probability and Statistics, ed. W. Series. New York: John Wiley & Sons, Inc. ; 2000.

88. Szklo M, Nieto JF. *Epidemiology: Beyond the Basics*. 1st ed. Gaithersburg: Aspen Publishers; 2000.

89. Petersen M. *Causal Diagrams: Directed Acyclic Graphs to Understand, Identify and Control for Confounding*. (p. Lecture) Berkeley; 2004.

90. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ and Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ* 1985;63(6):1055-67.

91. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 8.0*. Stata Press: College Station; 2003.

92. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22:3214-24.

93. Hung C-C, MY Chen, Hsieh SM, Hsiao C F, Sheng WH, Chang SC. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine* 2004;22(15-16):2006-12.

94. Lopez-Palomo C, Martin-Zamorano M, Benitez E, Fernandez-Gutierrez C, Guerrero F, Rodriguez-Iglesias M, Giron-Gonzalez JA. Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination. *J Med Virol* 2004;72(4):517-24.

95. Reffernan RT, Barret NL, Gallagher K. *Declining invasive Streptococcus pneumoniae infections among people living with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART), 1995-2000*; 2005.

96. Cahralambous S, Day JH, Fielding K. HIV infection and chronic chest disease as risk factors fro bacteria pneumonia: a case-control study. *AIDS* 2003;17:1531-7.

97. Anglaret X, Messou E, Ouassa T, Toure S, Dakoury-Dogbo N, Combe P, Mahassadi A. Pattern of bacterial diseases in a cohort of HIV-1 infected adults receiving cotrimoxazole prophylaxis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003;17:575-84.

98. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Second ed. Epidemiology. Lippincott – Raven; 1998.

99. Gebo KA, Fleishman JA, Conviser R, Reilly ED, Moore RD, Hellinger J, Keiser P. Racial and gender disparities in receipt of highly antiretroviral therapy persist in a multistate sample of HIV patients in 2001. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2005;38(1):96-103.

100. Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong questions: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults*. Vaccine* 2004;22:927-946.

101. Navin TR, Rimland D, Lennox JL, Jernigan J, Cetron M, Hightower A. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia among Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus*. J Infect Dis* 2000;181:158-64.

102. French N. Use of pneumococcal polysaccharide vaccines: no simple answers*. J Infect* 2003;46(2):78-86.

103. Brandileone MCC. *Distribuição de Sorotipos, Resistência Antimicrobiana e Perfil Molecular de Streptococcus pneumoniae Isolado de Doença Invasiva no Brasil: 1993-1998* [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Unifesp; 1999.