

## Invasive pneumococcal disease in HIV seropositive children and adolescents

### *Doença pneumocócica invasiva em crianças e adolescentes soropositivos para HIV*

Sonia M. Mattei<sup>1</sup>, Luiza Helena Falleiros-Carvalho<sup>2</sup>, Nilton J. F. Cavalcante<sup>3</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Doença Invasiva Pneumocócica (DPI) afeta crianças principalmente menores de 5 anos, idosos e grupos de risco, especialmente pessoas infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O objetivo deste trabalho foi analisar as doenças pneumocócicas invasivas (DPI) em crianças e adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), de acordo com morbiletalidade, sorotipos, sensibilidade à penicilina e ceftriaxona e distribuição de *Streptococcus pneumoniae* (Sp) sensíveis e resistentes presentes na vacina antipneumocócica conjugada 7-valente, já licenciada.

**Métodos:** Foram identificados 19 casos de DPI entre pacientes HIV soropositivos com idade entre 1 mês e 20 anos hospitalizados de 1993 a 2000. Os dados foram registrados em fichas padronizadas, contendo informações sobre idade, diagnóstico clínico e evolução, sorotipos e perfil de sensibilidade para penicilina e ceftriaxona das cepas de Sp isoladas em cultura. Sp com concentração inibitória mínima < 0,1 mcg/mL foi considerado sensível à penicilina (SpSPn), e as demais cepas como não sensíveis (SpNSPn).

**Resultados:** Dos 19 casos de DPI em HIV soropositivos, 16 (84%) tinham pneumonia e três (16%), meningite; 13 (68%) ocorreram em crianças menores de 2 anos e 16 (84%) em menores de 5 anos. A letalidade foi de 10%. Dos 13 casos em menores de 2 anos, sete (54%) foram SpNSPn e 10 (77%) foram causados por sorotipos contemplados na vacina antipneumocócica conjugada 7-valente. Foram isolados 10 sorotipos, sendo mais frequentes o 14, 6B e 23F, todos sensíveis à ceftriaxona. Dos três casos de meningite, dois foram causados por SpNSPn.

**Conclusão:** A maioria das DPI ocorreu em menores de 2 anos de idade; 77% das cepas e 86% dos sorotipos de SpNSPn estão contemplados pela vacina antipneumocócica conjugada 7-valente.

*J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):276-280: Pneumococo, Streptococcus pneumoniae, crianças, adolescentes, HIV soropositivos, meningite, pneumonia, doença pneumocócica invasiva, vacina antipneumocócica.*

#### Abstract

**Objective:** Invasive pneumococcal disease (IPD) primarily affects children less than 5 years old, the elderly and certain at-risk groups; especially people infected by the human immunodeficiency virus (HIV). The objective of this study was to analyze invasive pneumococcal diseases (IPD) in children and adolescents infected by the human immunodeficiency virus (HIV), with relation to morbidity, the case fatality ratio, pneumococcus serotypes, susceptibility to penicillin and ceftriaxone and to the proportion of susceptible and resistant *Streptococcus pneumoniae* (Sp) included in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine that has already been licensed.

**Methods:** A total of 19 cases of IPD were identified among HIV seropositive patients aged from 1 month to 20 years and hospitalized between 1993 and 2000. Data were recorded on standardized charts containing information on age, clinical diagnosis and progression, serotypes and the susceptibility to penicillin and ceftriaxone of the Sp strains identified in cultures. When the minimum inhibitory concentration was < 0.1 mcg/mL, Sp were defined as susceptible to penicillin (SpSPn), and all other strains were defined as not susceptible (SpNSPn).

**Results:** Of the 19 HIV seropositive cases with IPD, 16 (84%) had pneumonia and three (16%), had meningitis; 13 (68%) cases were children less than 2 years old and 16 (84%) were less than 5 years old. The case fatality ratio was 10%. Seven (54%) of the 13 cases less than 2 years old were SpNSPn and 10 (77%) were caused by serotypes covered by the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. From the 10 isolated serotypes the most frequent were 14, 6B and 23F, all them susceptible to ceftriaxone. From the three patients with meningitis, two were caused by SpNSPn.

**Conclusion:** In this study most of the IPD occurred in children less than 2 years old; 77% of the strains and 86% of the serotypes of SpNSPn were covered by the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.

*J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):276-280: Pneumococcus, Streptococcus pneumoniae, children, adolescents, HIV seropositive, meningitis, pneumonia, invasive pneumococcal disease, antipneumococcal vaccine.*

1. Mestre. Chefe, Disciplina de Moléstias Infecciosas, Faculdade de Medicina de Taubaté (UNITAU), Taubaté, SP.
2. Doutora, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora adjunta, Disciplina de Moléstias Infecciosas, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP. Titular de Pediatria, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP.
3. Doutor, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Coordenador, Programa de Pós-Graduação em Infectologia em Saúde Pública, Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo, SP. Coordenadoria, Controle de Doenças, Secretaria da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Mattei SM, Falleiros-Carvalho LH, Cavalcante NJ. Invasive pneumococcal disease in HIV seropositive children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):276-280.

Artigo submetido em 27.08.07, aceito em 21.11.07.

doi:10.2223/JPED.1762

## Introdução

*Streptococcus pneumoniae* (Sp) é um dos principais agentes etiológicos de pneumonias adquiridas na comunidade, meningites, sinusites, otites médias agudas e bacteremias. A doença pneumocócica invasiva (DPI) acomete principalmente crianças menores de 5 anos, idosos e alguns grupos de risco, dentre os quais se destacam os infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV+)<sup>1-4</sup>. O risco de pessoas HIV+ desenvolverem pneumonia é 10 a 100 vezes maior em comparação com os não infectados<sup>1</sup>. No Brasil, apesar de a infecção pelo HIV ser um dos principais fatores de risco para DPI, ainda são escassos os estudos sobre DPI nesse grupo de pacientes. Até agosto de 2007, não encontramos nenhum estudo publicado com informações sobre identificação dos sorotipos do Sp e respectivo perfil de sensibilidade à penicilina e ceftriaxona em crianças HIV+ com DPI.

A disponibilidade de novas vacinas conjugadas<sup>5</sup> para prevenção das DPI em crianças menores de 5 anos, assim como a maior prevalência da DPI por cepas resistentes, aumentaram o interesse na identificação dos principais sorotipos e perfil de resistência de Sp causadores desta entidade.

Pelos motivos acima referidos, nossos objetivos foram: 1) descrever os casos de DPI por Sp em crianças e adolescentes HIV+, analisando a morbidade, letalidade, sorotipos de Sp identificados e perfil de sensibilidade à penicilina e ceftriaxona, de acordo com a faixa etária e topografia de DPI; 2) analisar o possível espectro de cobertura para DPI em crianças menores de 5 anos da vacina pneumocócica conjugada 7-valente (VPC7v).

## Métodos

A pesquisa foi realizada no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), hospital público de referência para o atendimento de pacientes com doenças infecciosas, onde são atendidos indivíduos HIV+. Desde 1993, existe registro de todas as cepas de Sp isoladas em cultura de material clínico normalmente estéril (sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido pleural) dos pacientes hospitalizados, e a identificação dos casos de DPI foi feita através desse registro. Por se tratar de um hospital de referência para o tratamento de pacientes HIV+, tanto a pesquisa de fatores de risco como as provas sorológicas para investigação do HIV estão incluídas no atendimento de rotina. Após a identificação dos registros de pacientes com culturas positivas para Sp, no período de junho de 1993 a dezembro de 2000, foram selecionados para este estudo os prontuários de todos os indivíduos HIV+ com idade entre 1 mês e 20 anos com DPI.

A evolução clínica dos pacientes foi analisada através da revisão sistemática dos prontuários, com uso de protocolo uniforme de avaliação, que incluiu as seguintes variáveis: idade, diagnóstico principal e secundário, sorotipos de Sp isolados em cultura com respectivo perfil de resistência à penicilina e ceftriaxona e evolução.

As técnicas de identificação, sorotipagem, provas de sensibilidade e concentração inibitória mínima (CIM) da bactéria obedeceram a sistemática do Projeto SIREVA e foram realizadas no Instituto Adolfo Lutz em São Paulo<sup>6-8</sup>. Foram consideradas sensíveis à penicilina (SpSPn) e à ceftriaxona as cepas com CIM < 0,1 mcg/mL. As cepas com sensibilidade intermediária (CIM entre 0,1 e 1 mcg/mL) e com resistência plena (CIM ≥ 2 mcg/mL) à penicilina foram denominadas não sensíveis (SpNSPn)<sup>8,9</sup>.

Os dados foram registrados em fichas padronizadas, contendo todas as informações pertinentes, sendo arquivados e trabalhados em programa Microsoft Office Excel 2003<sup>®</sup>.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IIER.

## Resultados

No período do estudo, foram identificados 19 crianças e adolescentes com DPI confirmada por cultura, 16 (84%) com menos de 5 anos de idade; dos 19 pacientes, 16 (84%) tinham pneumonia e três (16%) tinham meningite (Tabela 1). Nenhum paciente havia sido vacinado contra Sp.

Os sorotipos isolados estão listados na Tabela 2, conforme a sensibilidade do Sp à penicilina, sendo mais frequente o sorotipo 14 (21%), seguido pelo 6B e 23F (16% cada).

Quase metade das cepas isoladas (47%) mostrou-se SpNSPn. Crianças menores de 2 anos (sete em 13) apresentaram maior taxa de infecção por SpNSPn (54%) em comparação com as crianças maiores de 2 anos. Todas as cepas isoladas foram sensíveis à ceftriaxona.

A taxa de letalidade foi de 10,5%, tendo ocorrido dois óbitos: uma criança com meningite e outra com pneumonia e co-infecção por tuberculose pulmonar, todas com menos de 2 anos de idade.

Das 16 crianças com menos de 5 anos de idade, 12 tiveram DPI por sorotipos incluídos na VPC7v (75%).

Como mostraram os resultados, encontramos 19 casos de crianças e adolescentes infectados pelo HIV com DPI, o que não surpreendeu, mesmo no período longo, pois o número de crianças infectadas é sempre bem menor que o de adultos HIV+.

A baixa idade é importante fator de risco para DPI. Neste estudo, mais de 90% das DPI foram identificadas em crianças menores de 5 anos, e quase 80% em menores de 2 anos de idade.

A maioria dos estudos que faz referência aos sorotipos de Sp tem sido publicada no Brasil sem especificar se o indivíduo é ou não infectado pelo HIV. A maioria deles tem-se referido à colonização das vias respiratórias por Sp, pois é sabida a dificuldade em se isolar a bactéria em cultura de indivíduos com pneumonia<sup>4,9-13</sup>. O único estudo publicado no Brasil sobre os sorotipos de Sp identificados em crianças HIV+ revelou que a

**Tabela 1** - Distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados de crianças e adolescentes HIV positivos com infecção pneumocócica invasiva segundo faixa etária, diagnóstico clínico e sensibilidade à penicilina

Faixa etária	Meningite (sorotipos de Sp)		Pneumonia (sorotipos de Sp)	
1 mês a 2 anos	6B (S)*		4 (S)*	
	23F (NS)		9V (S)*	
	14 <sup>†</sup> (NS)		9N (S)*	
	-		19A (S)*	
	-		19F (S)* <sup>†</sup>	
	-		6B (NS)	
	-		14 (NS)	
	-		14 (NS)	
	-		19A (NS)	
	-		23F (NS)	
2 a 5 anos	0		14 (S)*	
	-		6B (S)*	
5 a 10 anos	0		5 (S)*	
	-		19F (S)*	
10 a 20 anos	0		8 (NS)	
	-		23F (NS)	
Total de cepas				
(S)* versus (NS)	1 (S)* versus 2 (NS)		9 (S)* versus 6 (NS)	

NS = não sensível (CIM ≥ 0,1 µg/mL); S = sensível.

\* Cepas sensíveis à penicilina (CIM &lt; 0,1 µg/mL).

† Pacientes com evolução para óbito.

**Tabela 2** - Sorotipos mais freqüentes de *Streptococcus pneumoniae* isolados dos pacientes HIV positivos

Sorotipos	Casos	Sensibilidade à penicilina	
		Sensível	Resistente
14*	4	1	3
6B*	3	2	1
23F*	3	-	3
19A	2	1	1
19F*	2	2	-
4*	1	1	-
9N	1	1	-
5	1	1	-
8	1	-	1
9V*	1	1	-
Total	19	10	9

\* Sorotipos presentes na vacina pneumocócica conjugada 7-valente.

colonização nasofaríngea em 112 crianças não foi superior àquela descrita na literatura para crianças saudáveis<sup>3</sup>.

Em nosso estudo, o sorotipo 14 foi o mais freqüente (em quatro casos) e também o que apresentou maior resistência

à penicilina, o que confere com os dados obtidos na literatura no Brasil<sup>6,8</sup>. Destes casos, encontramos três SpNSPn em crianças com menos de 2 anos de idade; o outro caso SpNSPn encontrado foi em criança entre 2 e 5 anos de idade (Tabela 1).

A avaliação da resistência bacteriana revelou que quase metade das DPI (47%) foi causada por SpNSPn e que, dos 10 sorotipos identificados, cinco (50%) foram SpNSPn. Diferentes estudos realizados em diversas partes do Brasil revelaram que a prevalência de SpNSPn é bastante variável (15 até 50%)<sup>8,4,10-12</sup>. Neste estudo, das 13 crianças com menos de 2 anos de idade, sete (54%) apresentaram DPI por SpNSPn. É possível que essa elevada taxa de resistência à penicilina seja parcialmente explicada pelo fato de os pacientes HIV+ serem submetidos com freqüência a tratamentos antimicrobianos.

O encontro de elevada taxa de cepas SpNSPn na presente casuística tem reforçado a indicação de ceftriaxona em casos suspeitos de DPI entre pacientes HIV+ em nosso serviço. Das 13 crianças com menos de 2 anos de idade, e das 16 crianças com menos de 5 anos de idade, respectivamente, 10 (77%) e 12 (75%) tinham DPI causada por sorotipos de Sp contemplados na VPC7v.

## Discussão

Foi demonstrado que a VPC7v tem mais de 90% de eficácia na prevenção da DPI pelos sorotipos por ela contemplados, e também na prevenção de pneumonia radiologicamente diagnosticada, em crianças menores de 2 anos de idade<sup>14</sup>, acompanhando o nítido declínio na incidência de DPI nos EUA, após a introdução sistemática da VPC7v em lactentes jovens<sup>2</sup>.

Tanto a VPC7v como outras vacinas conjugadas têm se mostrado muito efetivas na prevenção de DPI em pessoas saudáveis ou infectadas pelo HIV<sup>5,15</sup>, portanto é essencial conhecer os sorotipos de Sp prevalentes em cada serviço, para poder analisar o espectro de cobertura das novas vacinas conjugadas.

Neste estudo, identificamos dois casos com DPI pelo sorotipo 19A, atualmente considerado um dos mais importantes nos EUA, após a introdução da vacina conjugada<sup>2</sup>. Ambos foram isolados de crianças menores de 2 anos e, embora a VPC7v contenha o sorotipo 19F, ela não dá proteção cruzada para o 19A. O sorotipo 19A está incluído na VPC13v, que contempla os sorotipos 1, 3, 5 (um caso em nosso estudo), 6A, 7F e 19A, além dos já existentes na VPC7v. A VPC13v potencialmente poderá oferecer proteção contra 89,5% das cepas de Sp isoladas de crianças e adolescentes brasileiros infectados pelo HIV<sup>5</sup>.

Outra vacina existente no mercado brasileiro para aplicação em crianças com mais de 2 anos de idade é a vacina polisacarídica (não conjugada) com 23 sorotipos de Sp (VPP23v).

Tivemos apenas seis crianças na faixa etária superior a 2 anos, cujos sorotipos de Sp estão contemplados na VPP23v. Entretanto, crianças mesmo com idade superior a 2 anos com infecção pelo HIV vacinadas com VPP23v não respondem bem

ao antígeno polissacarídeo quando comparadas com controles<sup>16</sup>.

Apenas seis crianças tinham mais de 2 anos na época da realização deste estudo, e nenhuma havia recebido VPP23v, já disponível naquela época, confirmando os dados da literatura de que a vacinação seletiva de grupos de risco é menos eficiente do que a vacinação de todas as crianças.

Procurando relacionar o diagnóstico clínico, sorotipos e perfil de sensibilidade do pneumococo à penicilina, os três casos de meningite foram causados pelo Sp sorotipos 6B, 23F e 14, todos presentes na VPC7v, sendo que dois deles mostraram perfil de resistência à penicilina (67%).

Ao contrário dos sorotipos 1 e 5, que raramente são resistentes à penicilina, o sorotipo 19A vem se tornando bastante resistente. É interessante notar que, neste estudo, um dos dois casos de DPI pelo sorotipo 19A era SpNSPn.

Concluindo, nosso estudo mostrou que a maioria das DPI em crianças e adolescentes HIV+ ocorreu em menores de 5 anos de idade. A prevalência de SpNSPn foi bastante alta (47%).

Seis sorotipos, responsáveis por 14 cepas isoladas de 72% dos 19 pacientes, estão contemplados pela VPC7v. Os sorotipos contemplados pela VPC7v foram responsáveis por 75% de todos os sorotipos isolados e por 86% dos sorotipos SpNSPn identificados por cultura em menores de 5 anos de idade, ou seja, foram casos de DPI que poderiam ter sido evitados se essas crianças tivessem recebido a VPC7v.

## Agradecimentos

À professora Dra. Lúcia Ferro Bricks, pelo apoio, pelas idéias, pela revisão e pelas sugestões. À professora Dra. Maria Cristina Brandileone, pelo apoio, pelas sugestões e pela realização dos exames e procedimentos laboratoriais.

## Referências

1. Feldman C, Glatthaar M, Morar R, Mahomed AG, Kaka S, Cassel M, et al. [Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV seropositive and HIV seronegative adults](#). *Chest*. 1999;116: 107-14.
2. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold AL, et al.; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. [Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant \*Streptococcus pneumoniae\*](#). *N Engl J Med*. 2006;354:1455-63.
3. Cardoso V, Cervi MC, Cintra OA, Salathiel AS, Gomes AC. [Nasopharyngeal colonization with \*Streptococcus pneumoniae\* in children infected with human immunodeficiency virus](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:51-7.
4. Berezin EN, Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta AT, Brandileone MC, Menegatti S, et al. [Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:19-23.
5. Scott DA, Konjathy SF, Hu BT, Baker S, Supan LA, Monahan CA, et al. [Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults](#). *Vaccine*. 2007;25:6164-6166.

6. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S, et al. [Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Pneumococcal Study Group in Brazil for the SIREVA Project. Regional System for Vaccines in Latin America.](#) *Microb Drug Resist.* 1997;3:141-6.
7. Brandileone MC, de Andrade AL, DiFabio JL, Guerra ML, Austrian R. [Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis.](#) *J Infect Dis.* 2003;187:1206-12.
8. Brandileone MC, Casagrande ST, Guerra ML, Zanella RC, Andrade AL, Di Fabio JL. [Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive Streptococcus pneumoniae in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage.](#) *J Med Microbiol.* 2006;55:567-74.
9. Laval CB, de Andrade AL, Pimenta FC, de Andrade JG, de Oliveira RM, Silva SA, et al. [Serotypes of carriage and invasive isolates of Streptococcus pneumoniae in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines.](#) *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12:50-5.
10. Rey LC, Wolf B, Moreira LB, Verhoef J, Farhat C. [S. pneumoniae isolados da nasofaringe de crianças saudáveis e com pneumonia: taxa de colonização e susceptibilidade aos antimicrobianos.](#) *J Pediatr (Rio J).* 2002;78:105-12.
11. Nascimento-Carvalho CM, Freitas-Souza LS, Moreno-Carvalho OA, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG, et al. [Cepas invasivas de pneumococo isoladas de crianças e adolescentes de Salvador.](#) *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:209-14.
12. Mantese OC, Paula A, Moraes AB, Moreira TA, Guerra ML, Brandileone MC. [Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do Streptococcus pneumoniae.](#) *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:537-42.
13. Lucarevski BR, Baldacci ER, Bricks LF, Bertoli CJ, Teixeira LM, Mendes CM, et al. [Colonização de orofaringe por Streptococcus pneumoniae em crianças de creches municipais de Taubaté - SP: correlação entre os principais sorotipos e a vacina pneumocócica conjugada heptavalente.](#) *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:215-20.
14. Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, et al. [Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive disease and pneumonia with consolidation on x-ray children under two years of age.](#) *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD004977.
15. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, et al. [Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization.](#) *Ann Intern Med.* 2006;144:1-9.
16. Carson PJ, Schut RL, Simpson ML, O'Brien J, Janoff EN. [Antibody class and subclass responses to pneumococcal polysaccharides following immunization of human immunodeficiency virus-infected patients.](#) *J Infect Dis.* 1995;172:340-5.

## Correspondência:

Luiza Helena Falleiros Carvalho  
 Alameda dos Anapurus, 510/51  
 CEP 04087-000 – São Paulo, SP  
 Tel.: (11) 9659.4652, (11) 5056.0664  
 Fax: (11) 3287.1097  
 E-mail: luizahfc@terra.com.br