



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Adriana de Siqueira Carvalho Knabben

**DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: ESTUDO COMPARATIVO  
ENTRE PACIENTES IMUNIZADOS E NÃO-IMUNIZADOS COM VACINAS  
PNEUMOCÓCICAS**

Florianópolis  
2022

Adriana de Siqueira Carvalho Knabben

**DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: ESTUDO COMPARATIVO  
ENTRE PACIENTES IMUNIZADOS E NÃO-IMUNIZADOS COM VACINAS  
PNEUMOCÓCICAS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do título de Mestre em  
Ciências Médicas

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Rosemeri Maurici da Silva, Dra.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Knabben, Adriana de Siqueira Carvalho

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: estudo comparativo entre pacientes imunizados e não-imunizados com vacinas pneumocócicas / Adriana de Siqueira Carvalho Knabben ; orientadora, Rosemeri Maurici Silva, 2022.

76 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. doença pulmonar obstrutiva crônica. 3. doença pneumocócica. 4. vacina pneumocócica. I. Silva, Rosemeri Maurici. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Novo. III. Título.

Adriana de Siqueira Carvalho Knabben

**Título: DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: ESTUDO  
COMPARATIVO ENTRE PACIENTES IMUNIZADOS E NÃO-IMUNIZADOS COM  
VACINAS PNEUMOCÓCICAS**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca  
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Rosemeri Maurici da Silva, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Fernanda Rodrigues Fonseca, Dr.(a)  
Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA) –  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a), Dr.(a) Alexandre Sherlley Casimiro Onofre  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – Universidade Federal de Santa  
Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi  
julgado adequado para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof.(a) Rosemeri Maurici da Silva, Dra.  
Orientadora

Florianópolis, 2022.

Este trabalho é dedicado aos meus pacientes e à minha família.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho não seria possível sem a presença em minha vida de pessoas tão especiais. Em primeiro lugar, agradeço a Deus e a todos os mediadores por Ele enviados, que sempre me influenciam e guiam no caminho de luz.

Agradeço a meus pais, João Francisco Marques Carvalho e Elaine de Siqueira Carvalho, minha mãe, que partiu de forma tão abrupta e prematura no começo de 2020, não há um único dia que não esteja em meus pensamentos.

Meu marido Artur Eduardo Knabben e meu filho Lucas Carvalho Knabben, que diariamente deixam minha vida mais alegre.

A minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Rosemeri Maurici da Silva, cujos conhecimentos e organização fizeram com que esse trabalho fluísse de forma tão leve. Finalizá-lo é muito bom, mas o caminho até aqui também foi muito agradável. Minha eterna admiração!

Aos meus colegas de trabalho do Hospital Nereu Ramos, da Somed e do Centro de Informações e Assistência Toxicológicas de Santa Catarina que me auxiliaram na coleta dos dados e ensinamentos relevantes para a execução deste trabalho.

E por último, mas não menos importante, agradeço aos meus pacientes, com quem compartilho a maior parte das minhas horas. É com alegria e realização que o faço.

## RESUMO

**Introdução:** A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a terceira causa de mortalidade no mundo. As exacerbações da doença são comuns e aumentam sua morbimortalidade, especialmente aquelas que levam a hospitalizações.

**Objetivo:** Avaliar a repercussão das vacinas pneumocócicas injetáveis polissacarídea-23 (PPV-23) e conjugada-13 (PCV-13) nas exacerbações, pneumonias adquiridas na comunidade e hospitalizações em enfermaria ou unidade de terapia intensiva (UTI) nos indivíduos portadores de DPOC, durante um período de dois anos após a imunização.

**Método:** Trata-se de um estudo de coorte histórica. A população do estudo foi composta por pacientes portadores de DPOC. Foram estudados três grupos distintos: um grupo de pacientes vacinados com PPV-23 e PCV-13 (ambas as vacinas), um segundo grupo vacinado somente com a PPV-23 e um terceiro grupo controle, representado por pacientes que nunca tomaram vacina pneumocócica. Todos os participantes estavam vacinados para influenza. O período do estudo foi de dois anos após a realização da(s) vacina(s) pneumocócica(s) ou nos dois anos anteriores à inclusão no estudo (grupo controle).

**Resultados:** Foram incluídos 122 pacientes, sendo 41 no grupo 1 (vacinados com a PPV-23 e influenza), 41 no grupo 2 (vacinados com a PCV-13, PPV-23 e influenza) e 40 no grupo controle (vacinados somente com a influenza). O grupo 3 apresentou um número maior de pacientes com tabagismo ativo em comparação aos demais grupos (35% x 9,8% e 7,3%,  $p = 0,001$ ). Em relação ao fato de experimentar ou não alguma exacerbação, não houve diferença significativa entre os grupos. No grupo 1, 63,4% dos pacientes apresentaram ao menos uma exacerbação. Nos grupos 2 e 3 esta frequência foi, respectivamente, de 80,5% e 70% ( $p = 0,226$ ). Já em relação às hospitalizações em enfermaria, o grupo 3 experimentou uma frequência maior de hospitalizações (ao menos uma hospitalização): 25%, o grupo 1: 7,3% e o grupo 2: 4,9% ( $p = 0,011$ ). Em relação a qualquer hospitalização (seja em enfermaria ou UTI), essa diferença também foi significativa: 25% no grupo 3, 7,3% no grupo 1 e 9,8% no grupo 2 ( $p = 0,046$ ).

**Conclusão:** No grupo não-vacinados, houve uma frequência maior e significativa de hospitalizações. A ausência de duas medidas preventivas (vacinação pneumocócica e cessação ao tabagismo) pode ter pesado e interferido negativamente neste desfecho.

**Palavras-chave:** Doença pulmonar obstrutiva crônica. Doença pneumocócica. Vacina pneumocócica

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of mortality worldwide. Exacerbations of this disease are frequent and increase its morbidity and mortality, especially those that lead to hospitalizations.

**Objective:** To evaluate the repercussion of two pneumococcal vaccines (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine -PPV-23 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - PCV-13) on exacerbations, community-acquired pneumonia, and hospitalizations in the ward or intensive care unit (ICU) in individuals with COPD during a period of two years after immunization.

**Method:** The study is designed as historical cohort. The study population consisted of patients with COPD. Three distinct groups were studied: a group of patients vaccinated with PPV-23 and PCV-13 (both vaccines), a second group vaccinated only with PPV-23 and a third control group, represented by patients who never received pneumococcal vaccine. All participants were vaccinated for influenza. The study period was two years after the pneumococcal vaccine(s) or in the two years prior to inclusion in the study (control group).

**Results:** 122 patients participated in the study: 41 in group 1 (vaccinated with PPV-23 and influenza), 41 in group 2 (vaccinated with PCV-13, PPV-23 and influenza) and 40 in the control group (vaccinated only with influenza). Group 3 had a higher number of patients with active smoking compared to the other groups (35% x 9.8% and 7.3%,  $p = 0.001$ ). There was no significant difference between the groups about experiencing any exacerbation. In group 1, 63.4% of patients had at least one exacerbation. In groups 2 and 3 this frequency was, respectively, 80.5% and 70% ( $p = 0.226$ ). In relation to hospitalizations in the ward, group 3 experienced a higher frequency of hospitalizations (at least one hospitalization): 25%, group 1: 7.3% and group 2: 4.9% ( $p = 0.011$ ). In relation to any hospitalization (either in ward or ICU), this difference was also significant: 25% in group 3, 7.3% in group 1 and 9.8% in group 2 ( $p = 0.046$ ).

**Conclusion:** In the unvaccinated group, there was a higher and significant frequency of hospitalizations. The absence of two preventive measures (pneumococcal vaccination and smoking cessation) may have negatively interfered with this outcome.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonar disease. Pneumococcal disease. Pneumococcal vaccine

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de seleção e inclusão no estudo.....	37
--	----

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1– Exacerbações, hospitalizações e utilizações de serviço de saúde dos grupos 1,2 e 3 .....	42
Gráfico 2– Exacerbações, hospitalizações e utilizações de serviço de saúde dos grupos vacinados e não-vacinados .....	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes do estudo.....	38
Tabela 2 – Características clínico-radiológicas.....	39
Tabela 3 – Características basais dos grupos 1, 2 e 3.....	41
Tabela 4 – Características basais dos grupos vacinados e não-vacinados.....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACIP: *Advisory Committee on Immunization Practices*

Aids: *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

AVC: Acidente vascular cerebral

BCG: *Bacilo Calmette-Guerin*

BD: Broncodilatador

BODE: Índice *body-mass index* (B), *airflow obstruction* (O), *dyspnea* (D) e *exercise capacity* (E)

CAPITA: *Community-acquired pneumonia immunization trial in adults*

CAT: *COPD Assessment Test*

CbpA: Proteína-A ligadora de colina

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CEPSH: Comitê de ética em pesquisa com seres humanos

Covid-19: *Coronavirus disease 19*

CRIEs: Centros de referência imunobiológicos especiais

CVF: Capacidade vital forçada

DALY: *Disability-adjusted life years*

DI: Desvio interquartilico

DLCO: Capacidade de difusão pulmonar

DM: *Diabetes mellitus*

DP: Desvio padrão

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

DPT: Vacina contra difteria, tétano e *Bordetella pertussis*

DPTa: Vacina acelular contra difteria, tétano e *Bordetella pertussis*

EDPOC: Exacerbação aguda da DPOC

EPIC: *Etiology of pneumonia in the community*

FDA: *Food and Drug Administration*

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HEMOSC: Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina

HiB: *Haemophilus influenzae* tipo B

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

IC: Intervalo de confiança  
ICC: Insuficiência cardíaca congestiva  
ICS: *Inhaled corticosteroid*  
IMC: Índice de massa corporal  
IRC: Insuficiência renal crônica  
IRR: *Incidence rate ratio*  
IT: Índice tabágico  
LABA: *Long-Acting B2 Agonists*  
LAMA: *Long-Acting Muscarinics Antagonist*  
LCA: *Latent class analysis*  
*lytA: Autolysin*  
MD: *Mean difference*  
mMRC: Escala *Medical Research Council* modificada  
NNT: número necessário a tratar  
OMS: Organização Mundial da Saúde  
OR: *Odds ratio*  
PAC: Pneumonia Adquirida na Comunidade  
PCR: Reação em cadeia de polimerase  
PCV-7: Vacina pneumocócica conjugada-7  
PCV-10: Vacina pneumocócica conjugada-10  
PCV-13: Vacina pneumocócica conjugada-13  
PCV-15: Vacina pneumocócica conjugada 15  
PCV-20: Vacina pneumocócica conjugada-20  
*Ply: Pneumolysin*  
PP: Pneumonia Pneumocócica  
PPV-23: Vacina polissacarídea 23-valente  
PsaA: Superfície pneumocócica adhesin A  
Rx: Raio X  
SAGE: *Strategic Advisory Group of Experts*  
SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono  
SCR: Sarampo, caxumba e rubéola  
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*  
SUS: Sistema Único de Saúde

TC: Tomografia computadorizada

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina

UTI: Unidade de terapia intensiva

VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
1.1	DOENÇA PNEUMOCÓCICA .....	15
1.2	AS VACINAS .....	18
1.3	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	25
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL .....	28
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>HIPÓTESES DO ESTUDO .....</b>	<b>29</b>
4.1	HIPÓTESE NULA ( $H_0$ ).....	29
4.2	HIPÓTESE ALTERNATIVA ( $H_1$ ) .....	29
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	29
5.2	ASPECTOS ÉTICOS .....	30
5.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	30
<b>5.3.1</b>	<b>Critérios de elegibilidade e de inclusão.....</b>	<b>30</b>
<b>5.3.1</b>	<b>Critérios de exclusão.....</b>	<b>31</b>
5.4	COLETA DOS DADOS .....	31
5.5	DEFINIÇÃO DOS TERMOS .....	33
5.6	VARIÁVEIS.....	33
5.7	DESFECHOS .....	35
<b>5.7.1</b>	<b>Desfecho primário .....</b>	<b>35</b>
<b>5.7.2</b>	<b>Desfechos secundários .....</b>	<b>35</b>
5.8	ESTIMATIVA DO TAMANHO AMOSTRAL.....	35
5.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>

7	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>45</b>
8	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>
	<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE B – Ficha de Coleta de Dados .....</b>	<b>61</b>
	<b>ANEXO 1 – Parecer do CEPESH nº 3.539.735, de 28 de agosto de 2019 .....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXO 2 – Parecer do CEPESH nº 4.089.125, de 16 de julho de 2020 .....</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXO 3 – Questionário <i>COPD Assessment Test</i> (CAT) .....</b>	<b>72</b>
	<b>ANEXO 4 – Escala de Dispneia mMRC.....</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXO 5 – Classificação da DPOC de acordo com o GOLD .....</b>	<b>74</b>

# 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 DOENÇA PNEUMOCÓCICA

*Streptococcus pneumoniae* é causador de uma infecção bacteriana aguda. Esta bactéria, também chamada de pneumococo, foi inicialmente isolada por Pasteur em 1881 (1). Trata-se de uma bactéria gram-positiva, catalase e citocromo-negativa, anaeróbia facultativa (2). Existem *in vivo*, tanto cepas não-encapsuladas como encapsuladas, entretanto as cepas virulentas em geral são as encapsuladas (3, 4).

O pneumococo frequentemente coloniza a nasofaringe de grande parte da população (5). A quebra da barreira de proteção natural, como ocorre após infecções virais, predispõe à infecção pneumocócica. O pneumococo então atinge as vias aéreas inferiores por microaspiração. Em indivíduos saudáveis, os mecanismos de defesa, tanto mecânicos (como a movimentação mucociliar, por exemplo) como a fagocitose, promovem a depuração do microrganismo. No estágio inicial da infecção, a fagocitose depende do sistema complemento para estimular citocinas e atrair polimorfonucleares (6). Na ausência de anticorpos, as células fagocitárias têm dificuldade na realização da fagocitose (6).

Doenças relacionadas a disfunções no sistema imune predispõem à doença pneumocócica. A título de exemplo, podemos citar algumas destas enfermidades: agamaglobulinemia, disgamaglobulinemia, imunodeficiência comum variável, deficiências do complemento, asplenia anatômica ou funcional, HIV/Aids, uso de corticoides, insuficiência renal, cirrose, diabetes *mellitus*, leucemia linfocítica crônica, dentre outras (7). De modo similar, condições que levam à redução nos mecanismos de defesa mecânicos, tais como o tabagismo, as infecções virais de vias aéreas superiores, as infecções por influenza, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), por exemplo, possibilitam o processo infeccioso. Em relação à gravidade da doença pneumocócica, os fatores relacionados ao hospedeiro estão mais relacionados a infecções mais graves do que propriamente os sorotipos causadores em si (8).

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma doença grave e a propedêutica clássica inicial inclui a anamnese e o exame físico, complementados pela radiografia de tórax, preferencialmente nas incidências posteroanterior e perfil (9). O diagnóstico baseia-se na presença de infiltrados radiológicos, sintomas (tosse, expectoração, febre, dispneia, dor pleurítica, alteração do estado mental), sinais de consolidação ao exame físico do sistema

respiratório e alterações laboratoriais, como a leucocitose (2). Pneumonia é a principal causa de mortalidade por causas infecciosas em países desenvolvidos (10). Entre 1996 e 2011, nos Estados Unidos, houve um total de 23.854.402 hospitalizações por pneumonia e influenza e 1.782.794 óbitos hospitalares, contando com 4% de todas as hospitalizações e 13,6% de óbitos hospitalares (11). Já em 2014, ocorreram cerca de 50.000 óbitos causados por pneumonia naquele mesmo país (12). No Brasil, em 2016, houve 82.341 óbitos por pneumonia e influenza, representando a 5ª causa de mortalidade por todas as causas (8% do total de 928.080 óbitos), atrás das neoplasias (215.217 casos), causas externas (155.861 casos), doenças isquêmicas do coração (116.133 casos) e doenças cerebrovasculares (102.965 casos) (13).

A incidência de PAC que requer hospitalização é mais elevada em idosos. O Estudo EPIC (14) encontrou uma incidência de PAC que necessitou de internação em 63 casos por 10.000 adultos no grupo entre 65-79 anos e 164,3 casos por 10.000 adultos no grupo superior ou igual a 80 anos, comprovando a vulnerabilidade destes grupos etários. Neste estudo, um patógeno foi identificado em apenas 38% dos casos. O principal patógeno identificado foi o rinovírus humano (9%), seguido do vírus Influenza A e B (6%) e *S. pneumoniae* (5%) em terceiro lugar. Em muitas situações, a reduzida frequência nas solicitações dos testes diagnósticos, sejam microbiológicos ou de outra natureza, além do uso empírico de antibioticoterapia previamente à testagem, reflete na elevada proporção de casos de PAC com etiologias desconhecidas (15).

Rodrigo *et al* (16) encontraram uma etiologia pneumocócica em 29,3% dos casos de pneumonias adquiridas na comunidade. Já em outro trabalho (17), no qual foi avaliado o rendimento da aspiração transtorácica por agulha na identificação do agente etiológico, o *S. pneumoniae* foi o responsável por 25% dos casos de PAC. Uma metanálise, que incluiu 35 estudos e cuja população foi de pacientes hospitalizados com PAC, *S. pneumoniae* foi encontrado como o agente causador em 7,5 a 26% dos casos (variando conforme a metodologia do teste diagnóstico) (18). A proporção estimada de pneumonia pneumocócica (PP) invasiva/não-invasiva foi de 1:3, 24,8% (IC 95%: 21,3%-28,9%), ou seja, para cada caso de PP invasiva estima-se que haja 3 casos de PP não-invasiva.

A doença pneumocócica invasiva é definida como o acometimento infeccioso de sítios normalmente estéreis, como o líquido pleural (causando o derrame pleural), líquido (causando a meningite) ou sangue (causando a sepse). Entretanto, como previamente

mencionado, a PP geralmente apresenta-se como uma doença não-invasiva (não-bacterêmica) na grande maioria dos casos (18).

A PP manifesta-se geralmente sucedendo uma infecção viral, com sintomas iniciais como coriza, tosse seca, febre baixa. A infecção bacteriana se instala, com calafrios, febre, tosse produtiva com escarro ferruginoso e dor pleurítica. A consolidação pulmonar então ocorre, com alterações ao exame físico que podem incluir: frêmito tóraco-vocal aumentado, crepitações ou sopro tubário à ausculta, podendo ainda haver atrito pleural (19). Complicações como choque séptico, hipoxemia, insuficiência respiratória, meningite, empiema ou óbito podem ocorrer (2).

O diagnóstico da PP é difícil e complexo, principalmente por dois motivos, o primeiro deles remete ao fato de não existir um padrão áureo para o diagnóstico (20). Hemoculturas e culturas de escarro de alta qualidade, positivas para o *S. pneumoniae*, têm sido considerados indicadores específicos da etiologia pneumocócica nas pneumonias confirmadas radiologicamente. Entretanto, somente uma pequena proporção de pacientes tem hemoculturas positivas e/ou conseguem obter um escarro de alta qualidade. O segundo motivo diz respeito à dificuldade no diagnóstico pela radiografia do tórax (20), em especial nos pacientes obesos, imunossuprimidos e com alterações radiológicas prévias, sendo que, nestes casos, a Tomografia de Tórax pode auxiliar (9).

A adição de testes sorológicos, antígenos urinários e outros testes (por exemplo a reação em cadeia de polimerase - PCR) aumentam a sensibilidade, mas a especificidade pode ser subótima (20). Jokinen *et al* (20) propuseram um teste estatístico (LCA: *latent class analysis*) nos resultados de sete testes diagnósticos para a etiologia pneumocócica nas espécimes clínicas de 323 idosos com diagnóstico de pneumonia confirmada radiologicamente, num estudo finlandês sobre PAC, realizado entre 2005 e 2007. Neste estudo, os seguintes testes diagnósticos foram realizados: - hemocultura, cultura de escarro, cultura de secreção de nasofaringe colhida por *swab*, PCR no escarro, PCR do *swab* nasofaríngeo (incluindo genes-alvo *pneumolysin – ply –* e *autolysin – lytA*), detecção do antígeno urinário (BinaxNOW), aglutinação pelo látex no escarro e reação Quellung, reação sorológica para a superfície pneumocócica adhesin A (PsaA) e proteína-A ligadora de colina (CbpA). Com base nos resultados, foi proposto como Critério Diagnóstico de PP: pneumococo encapsulado na hemocultura OU pneumococo encapsulado no escarro de alta qualidade OU pelo menos 2 dos seguintes: antígeno urinário positivo, aumento de pelo menos

2 vezes no antiPsaA e/ou antiCbpA, e cultura positiva para pneumococo encapsulado no *swab* ou *lytA* PCR.

No estudo *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* (CAPITA) (21), a definição de caso de PP foi a positividade no antígeno urinário. Entretanto este teste possui limitações: cobre apenas 13 dos mais de 90 sorotipos de pneumococo e não é comercialmente disponível (22).

## 1.2 AS VACINAS

Quando se estuda a História da Medicina, é essencial a análise do desenvolvimento e da evolução da vacinação e todo o seu impacto em termos de saúde pública, mortalidade e promoção à saúde. A primeira vacina desenvolvida no mundo foi contra a varíola, no século XVIII, mais precisamente em 1798 (23). A vacina contra a varíola foi a responsável pela erradicação deste vírus, culminando com a suspensão inclusive da necessidade desta vacinação, demonstrando todo o sucesso desta estratégia (24). Posteriormente à vacina contra a varíola, oitenta e sete anos depois, em 1885, surgiu a vacina antirrábica (23). O desenvolvimento da área da vacinologia foi progredindo e incorporando novas tecnologias, sempre objetivando uma imunogenicidade exata e um perfil de segurança adequado. Além da citada erradicação da varíola, a redução de casos de poliomielite, coqueluche, hepatite B, meningite meningocócica, difteria, sarampo, síndrome da rubéola congênita e tétano foram grandes avanços obtidos no século XX (25). Há grandes esforços no sentido de erradicar a poliomielite no mundo, com a estratégia da cobertura vacinal plena (24). Atualmente, o surgimento da pandemia COVID-19 (*coronavirus disease 19*) uniu a comunidade científica em rápidos e eficientes desenvolvimento, testagem e produção de vacinas seguras e efetivas, e a população mundial então dispõe de uma grande variedade de opções de vacinas anti-SARS-Cov-2(26).

As vacinas, de uma forma geral, são seguras. Uma vez que o principal público-alvo é de crianças e adultos saudáveis, espera-se um alto perfil de segurança (27). Podem apresentar efeitos locais transitórios ou leves, porém as reações sistêmicas são infrequentes (28). Dentre os efeitos sistêmicos graves descritos, podemos citar os casos de encefalopatia, convulsões, síndrome de Guillain-Barré, reações alérgicas graves/anafilaxia, púrpura trombocitopênica trombótica e narcolepsia, dentre outros (27).

O grupo SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts*) da Organização Mundial da Saúde (OMS) define a hesitação vacinal como “atraso na aceitação ou recusa, a despeito da disponibilidade dos serviços de vacinação”, também referindo-se à preocupação sobre a decisão de um indivíduo vacinar-se ou vacinar seu(s) filho(s) (29). Uma vez que as vacinas têm controlado diversas doenças infecciosas comuns na infância, os indivíduos não estão mais familiarizados com estas doenças.

As vacinas têm baixo custo, ao contrário das infecções pulmonares que são caras, tanto do ponto de vista de diagnóstico como de tratamento, além de levar à incapacidade laborativa, sequelas funcionais, risco de hospitalizações e óbito (10).

Até recentemente, o portfólio de vacinas na área de medicina respiratória, contra patógenos que podem cursar com acometimento pulmonar, incluía as seguintes: *S. pneumoniae*; *Haemophilus influenzae* tipo B; *Bordetella pertussis*; *Mycobacterium tuberculosis* (BCG); vírus Influenza; Sarampo e Varicela (30). Uma ressalva em relação à vacina BCG: o seu principal efeito é na proteção de formas extrapulmonares da tuberculose, em crianças, notadamente a meningite (31).

Ao final de dezembro, 2019, o mundo testemunhou o surto de uma nova doença: Covid-19, causada por um novo coronavírus (32). O início deu-se na província de Wuhan, China, e rapidamente disseminou-se por este país e arredores. A doença ganhou proporções mundiais e a OMS declarou, em 12 de março de 2020, a epidemia de Covid-19 como uma pandemia, à medida que mais e mais países iam somando-se aos demais, reportando os seus surtos de transmissão comunitária (33). Considerando-se o número exorbitante de óbitos relacionados a esta doença, aliado ao grave impacto econômico associado, a necessidade de uma estratégia vacinal contra a Covid-19 tornou-se imperativa (26). Felizmente, na atualidade, já se encontram disponíveis diversas modalidades de vacinas contra a Covid-19.

As vacinas pneumocócicas são desenvolvidas para estimular a formação protetora de anticorpos contra as cepas de *S. pneumoniae* que são comumente causadoras de doença (5). Em 1911 já há relatos de esforços para o desenvolvimento de uma vacina pneumocócica efetiva. Em 1926 houve o advento da penicilina e o interesse na vacina declinou (5). Mesmo com o uso da penicilina, muitos pacientes ainda evoluíam para óbito, fazendo renascer o interesse na vacinação (5).

Mais de 80 sorotipos de pneumococos foram identificados em 1940 e atualmente são descritos 92 no total, sendo que esta classificação dos sorotipos se baseia nas diferenças em suas cápsulas polissacarídeas (34).

No final da década de 70 foi registrada uma vacina pneumocócica polissacarídea 14-valente, a qual foi licenciada em 1977 (23, 30). Esta vacina foi substituída pela vacina polissacarídea 23-valente (PPV-23), que foi licenciada em 1983 (30), sendo ainda utilizada até o momento atual. A PPV-23 contém antígenos capsulares purificados de 23 sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F (5). Esta vacina PPV-23 induz uma resposta imune de células B, T-independente, estimulando os linfócitos B a se diferenciarem em plasmócitos. Estes plasmócitos, por sua vez, irão produzir anticorpos, porém não ocorrerá a produção de células B de memória (34). A resposta imunológica é idade e sorotipo-dependente e geralmente é reduzida em idosos. As respostas a estas vacinas não são prolongadas e nem a revacinação causaria uma resposta anamnésica (*booster*), como esperado. Bebês e crianças de até 5 anos respondem mal às vacinas pneumocócicas polissacarídeas. De contraponto, a vacina pneumocócica conjugada-7 (PCV-7) veio para prover proteção a esta população (28). Esta foi a primeira vacina pneumocócica conjugada, sendo licenciada em 2000 para uso em crianças, com cobertura para 7 sorotipos de *S. pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) (28).

As vacinas pneumocócicas conjugadas surgiram para elevar a imunogenicidade. Nestas vacinas, os antígenos polissacarídeos são quimicamente unidos a uma proteína carreadora altamente imunogênica (como o toxóide diftérico ou tetânico) (34). No desenvolvimento destas vacinas conjugadas, métodos refinados foram desenvolvidos, incluindo um tratamento químico para transformar uma toxina proteica em um toxóide (inativo) (35). Este processo induz a uma resposta B e T dependentes, assim como resulta em uma resposta de memória imunológica. Este conceito de vacinas conjugadas representou um avanço importante nesta área de estudo. Sua primeira descrição foi na década de 20 e sua primeira aplicação na década de 70 (36).

O estudo pioneiro de Black *et al* (37) comprovou a efetividade da PCV-7 em crianças pequenas na prevenção da doença pneumocócica invasiva, inclusive demonstrando um impacto significativo na prevenção da otite média. Foi um estudo randomizado, duplo-cego, realizado na Califórnia, em que 38.000 crianças participaram. Um grupo recebeu a vacina pneumocócica e o outro grupo (controle) a vacina meningocócica, aos 2, 4, 6, 12 e 15 meses de idade. Houve 40 casos de doença pneumocócica invasiva por sorotipos vacinais, sendo que 39 deles ocorreram no grupo controle. A incidência de doença pneumocócica invasiva reduziu em 90% no grupo PCV-7.

Ao contrário da PPV-23, a PCV-7 demonstrou-se efetiva na redução da transmissão da infecção pneumocócica, também reduzindo o estado de portador assintomático (carreador) e, desta forma, a vacinação em crianças reflete no benefício à população idosa (38).

A PCV-7 era disponibilizada pelo Ministério da Saúde para vacinação de crianças, sendo que no ano de 2010 foi substituída pela vacina pneumocócica conjugada-10: PCV-10 (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), que inclui 3 sorotipos a mais (5).

Em relação a seu uso em adultos, o primeiro trabalho a comparar a imunogenicidade de longo prazo (superior a um ano) entre as vacinas pneumocócicas conjugadas e polissacarídeas foi de Dransfield *et al* (39). Este estudo demonstrou que a imunogenicidade da vacina conjugada PCV-7 foi superior à vacina polissacarídea PPV-23 em pacientes com DPOC moderada a grave (40). Foram testadas as sorologias contra *S. pneumoniae* nos indivíduos com idade superior a 40 anos e com DPOC, antes e 1 mês após a vacinação, em que 52% nunca haviam recebido vacinas pneumocócicas previamente. Numa análise multivariada, as variáveis: idade jovem, virgem de vacina e vacinação com a PCV-7 foram associadas com níveis mais elevados de anticorpos. Foi demonstrado que a vacinação prévia com PPV-23 e idade avançada reduzem a resposta à vacina. Estes resultados foram posteriormente testados em outro trabalho após 1 e 2 anos da vacinação, e manteve-se a comprovação da superioridade da vacina conjugada (39).

Posteriormente à PCV-10, surgiu a vacina pneumocócica conjugada-13 (PCV-13), com cobertura para os seguintes sorotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F (28). Observamos que, com exceção do sorotipo 6A, todos os outros demais sorotipos da PCV-13 estão também incluídos na PPV-23. Esta vacina, inicialmente, estava somente disponível, no Brasil, em clínicas privadas. Entretanto, no início de 2019, de acordo com a PORTARIA Nº 14, DE 1º DE MARÇO DE 2019, publicada no Diário Oficial da União (41), a vacina PCV-13 ficou incorporada no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS - do Brasil, estando disponível para vacinação de pacientes de alto risco (pessoas vivendo com HIV/Aids, pacientes oncológicos, transplantados de medula óssea e de órgãos sólidos), acima de 5 anos de idade, nos Centros de Referência Imunobiológicos Especiais – CRIEs.

Cerca de 23% dos casos de doença pneumocócica invasiva são causados por sorotipos não cobertos pela PCV-13 (42). A produção de vacinas conjugadas é complexa e de alto custo, portanto, o número de sorotipos que poderia ser incluso a estas vacinas não é facilmente incrementado (35). Recentemente, em 2021, foram licenciadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) duas novas vacinas pneumocócicas conjugadas para o uso em

adultos com idade  $\geq 18$  anos: a vacina pneumocócica conjugada-15 (PCV-15) e a vacina pneumocócica conjugada-20 (PCV-20) (43, 44). A PCV-15 cobre os seguintes sorotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 22F e 33F, sendo que os dois últimos sorotipos adicionais (22F e 33F) são novos em relação à PCV-13 (45). Já a PCV-20 cobre os seguintes sorotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F, sendo que os adicionais à PCV-13 são: 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F (46).

Estudos de fase 3 em indivíduos adultos demonstraram que a PCV-15 e PCV-20 possuem um bom perfil de segurança e são não-inferiores à PCV-13 em relação aos sorotipos em comum (46, 47).

A vacina PCV-13 pode ser administrada contemporaneamente com qualquer uma das seguintes vacinas: vacinas contra difteria, tétano e *Bordetella pertussis* (DTP) ou difteria, tétano e *Bordetella pertussis* acelular (DPTa); *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB); vacina contra poliomielite inativada; hepatite B; vacina meningocócica C (conjugada); sarampo, caxumba e rubéola (SCR) e varicela (28).

A vacinação em massa em crianças tem um efeito protetor significativo em adultos, uma vez que as crianças podem ser carreadoras do *S. pneumoniae* (16). Pela primeira vez, um estudo de Rodrigo *et al* (16), de 2015, demonstrou que a vacinação em crianças com a PCV-13 no Reino Unido, que iniciou em 2010, reduziu de forma significativa a incidência de PP em adultos. A incidência global de PAC durante os 5 anos do estudo, foi de 79,9 casos por 100.000 pessoas (IC 95%: 76,6–83,3). Um declínio na incidência de PAC foi observado nos 5 anos, com uma redução da IRR (*incidence rate ratio*) por ano de 0,96, (IC 95%: 0,94–0,99;  $p=0,016$ ). Já a incidência global de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica durante os 5 anos do estudo, foi de 23,4 casos por 100.000 pessoas (IC 95%: 21,6–25,3). Um declínio na incidência de PP foi observado nos 5 anos, com uma redução da IRR por ano de 0,84, (IC 95%: 0,80–0,89;  $p<0,001$ ). Em ambas as situações (PAC e PP), a melhor redução relativa e absoluta deu-se no grupo de idosos com idade igual ou superior a 85 anos. Este fenômeno é chamado efeito de rebanho, ou seja, a vacinação de um número significativo de membros da população, protege aqueles não-vacinados, especialmente com uma vacina que além de reduzir a infecção, reduz também a colonização (36).

O estudo CAPITA, publicado em 2015, surgiu para avaliar a eficácia da vacina conjugada PCV-13 em prevenir pneumonia adquirida na comunidade, invasiva e não-invasiva, pelos sorotipos vacinais contemplados na PCV-13, na população de idosos com

idade igual ou superior a 65 anos (21). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com grupo paralelo e incluiu 84.492 participantes. O trabalho demonstrou eficácias de 46% na prevenção do primeiro episódio de PAC por sorotipos vacinais, 45% na prevenção de PAC não-bacterêmica e não-invasiva por sorotipos vacinais e 75% na prevenção de doença pneumocócica invasiva. Esta eficácia persistiu por pelo menos 4 anos.

Uma revisão sistemática (48) avaliou a eficácia e efetividade das vacinas pneumocócicas em adultos, na prevenção de doença pneumocócica ou morte. Foram 18 ensaios clínicos randomizados com 64.852 participantes. As vacinas pneumocócicas mostraram-se efetivas na prevenção da doença pneumocócica invasiva (OR 0,26, IC 95%: 0,14-0,45). As vacinas pneumocócicas mostraram-se eficazes contra a pneumonia por todas as causas em países em desenvolvimento (OR 0,54, IC 95%: 0,43-0,67), porém não em países desenvolvidos (OR 0,71, IC 95%: 0,45-1,12). Não foi observada mudança significativa na mortalidade por todas as causas (OR 0,90, IC 95%: 0,74-1,09).

Apesar da disponibilidade das vacinas pneumocócicas, a prevalência de doença pneumocócica, causada por sorotipos não incluídos na formulação das vacinas comercialmente disponíveis, vem aumentando (49, 50). A expansão de doença pneumocócica por sorotipos não vacinais possui relação com a implementação da vacinação e com o uso de antibioticoterapia em ampla escala (49). Em 2014, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), recomendava o uso das vacinas PPV-23 e PCV-13 para todos os adultos com idade igual ou superior a 65 anos (51). Em relação aos adultos entre 19-64 anos, a vacinação estava indicada para aqueles com algumas comorbidades ou condições clínicas associadas (alcoolismo, tabagismo, cardiopatia, hepatopatia, pneumopatia, insuficiência renal crônica, implante coclear, asplenia, fistula liquórica, diabetes *mellitus*, câncer, infecção pelo HIV, doença de Hodgkin, imunodeficiência, imunossupressão, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, síndrome nefrótica, transplante de órgãos sólidos, anemia falciforme ou outras hemoglobinopatias.) (52). De 2014 a 2018, uma revisão sistemática da literatura científica foi realizada pelos membros do CDC/ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) na análise dos efeitos diretos e indiretos da vacinação com PCV-13 em relação à doença pneumocócica invasiva, pneumonia e mortalidade. Neste período, ressalta-se o surgimento de 2 importantes ensaios clínicos randomizados, o estudo CAPITA (21) e sua análise post-hoc (53), este último sob a perspectiva de impacto em termos de saúde pública. Em 2015 também, como já previamente relatado, surgiu o trabalho de Rodrigo et al (16), que demonstrou pela

primeira vez o efeito indireto da vacinação com PCV-13 em crianças e seu impacto na redução da doença pneumocócica em adultos. Então, em 2019, uma nova publicação atualizou essas recomendações (54). Desta forma, essas recomendações do CDC removeram as indicações do uso rotineiro da PCV-13 em adultos com idade igual ou superior a 65 anos, reservando o uso para imunossuprimidos, portadores de implante coclear e pacientes com fistulas liquóricas, sendo que em outras situações ela poderia ser indicada, tendo por base a decisão médica compartilhada com o paciente (54). Ressalta-se que, na elaboração destas atuais recomendações, não houve o surgimento de nenhuma nova preocupação com o perfil de segurança da PCV-13, mas sim a evidência do efeito rebanho. Apesar dos já observados benefícios indiretos da vacinação rotineira em crianças, implantada desde 2010, a orientação de 2014 para a vacinação rotineira em todos os adultos teve pouca diferença do período 2010-2014 (54). Por último, em 20 de outubro de 2021, o ACIP modificou novamente as recomendações a fim de incluir as recentes vacinas pneumocócicas aprovadas pelo FDA (PCV-15 e PCV-20), indicando, portanto, o uso rotineiro da PCV-20 isoladamente ou a PCV-15 seguida pela PPV-23 em todos os adultos com idade  $\geq 65$  anos ou entre 19 e 64 anos com comorbidades, desde que nunca tenham recebido vacinas pneumocócicas ou em que o status vacinal seja desconhecido (55). Essas novas vacinas (PCV-15 e PCV-20) ainda não foram licenciadas no Brasil. O CDC indica ainda o uso da vacina PPV-23 para os indivíduos tabagistas (56).

Caso haja a indicação ou opção da vacinação com PCV-13, é recomendado que a PCV-13 seja administrada previamente à PPV-23 (com pelo menos um ano de diferença) (57). Esta recomendação baseia-se em estudos que demonstram uma melhor resposta aos sorotipos comuns a ambas quando a PCV-13 é administrada antes.

Já a Sociedade Brasileira de Imunizações recomenda o esquema sequencial de PCV-13 seguida pela PPV-23 (com no mínimo 6 meses de intervalo) em idosos com idade igual ou superior a 60 anos e segue indicações semelhante para os indivíduos com condições médicas associadas, acrescentando o grupo de portadores de implantes cocleares, fistulas liquóricas, doenças neurológicas incapacitantes, trissomias, doenças de depósito, imunodeficiência devida ao câncer ou à imunossupressão terapêutica (58).

De acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* 2021 (59), a vacinação pneumocócica com PCV-13 e PPV-23 está indicada para todos os indivíduos com DPOC e idade igual ou superior a 65 anos. A PPV-23 demonstrou redução da

PAC em portadores de DPOC com idade inferior a 65 anos e VEF1 inferior a 40%, e naqueles pacientes com outras comorbidades, além da DPOC (Nível de Evidência B, GOLD) (59).

### 1.3 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A DPOC é uma doença pulmonar crônica prevenível e tratável, caracterizada pela obstrução ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível, causada pela inalação significativa de partículas nocivas ou gases (59). Atualmente, ocupa a terceira posição dentre as principais causas de morte no mundo (59).

Esta doença pode evoluir com exacerbações, que são pioras agudas do quadro clínico, com agravamento da dispneia e/ou tosse, e produção de escarro e/ou piora na purulência do escarro (60). Pela primeira vez, Anthonisen realizou, na década de 80, uma definição de exacerbação aguda da DPOC (EDPOC) (61). EDPOC foi definida como: instalação ou piora do sintoma de dispneia, aumento na produção de escarro e/ou purulência do escarro, e a classificou da seguinte forma:

Exacerbação tipo 1: presença de três sintomas maiores (aumento da dispneia, aumento do volume do escarro, aumento da purulência do escarro);

Exacerbação tipo 2: presença de dois sintomas maiores; e,

Exacerbação tipo 3: presença de um sintoma maior, associado a tosse ou sibilância ou sintomas de infecção de vias aéreas superiores.

A GOLD 2021 (59) define EDPOC como uma piora aguda dos sintomas respiratórios que resultam na necessidade de terapia adicional. Este conceito mais amplo (“uma piora aguda dos sintomas respiratórios”) requer cautela na sua interpretação e deve incluir a realização de um bom diagnóstico diferencial a fim de avaliar causas não-pulmonares para as manifestações clínicas.

As EDPOC são relativamente comuns e agregam risco elevado de mortalidade, declínio transitório ou definitivo da função pulmonar, redução da tolerância aos exercícios, absenteísmo ao trabalho, hospitalizações e aumento na utilização de recursos de saúde (60). Além disso, há uma forte correlação entre o número de exacerbações e a qualidade de vida dos pacientes, e a presença de exacerbações no ano anterior é um fator preditor de um novo evento (62). Estes eventos interferem no status funcional do paciente, limitando de forma significativa suas atividades de vida diária, além do impacto emocional resultante (63).

Um trabalho de Miravittles *et al* analisou 1.001 pacientes em relação à taxa de exacerbações (64). Idade, gravidade da queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e presença de hipersecreção crônica de muco foram encontrados como fatores independentes de risco de sofrer duas ou mais exacerbações da DPOC ao ano.

O VEF1, uma variável fisiológica, é frequentemente utilizado para graduar a gravidade da DPOC e risco de exacerbações, principalmente analisando-se o seu comportamento ao longo do tempo (65). O índice BODE (*body-mass index* [B], *airflow obstruction* [O], *dyspnea* [D] e *exercise capacity* [E]), uma ferramenta que pode ser utilizada para prever o risco de morte, utiliza, além do VEF1, uma variável que analisa a percepção do paciente em relação aos seus sintomas (a escala de dispnéia *Medical Research Council modificada* - mMRC) e outras duas variáveis que expressam os efeitos sistêmicos da DPOC (o IMC – índice de massa corporal - e a distância caminhada em 6 minutos) (66).

Um dos objetivos primordiais do tratamento da DPOC é a redução da frequência das exacerbações (67), tornando o papel da vacinação neste grupo de pacientes de extrema relevância.

Uma revisão sistemática da Cochrane em 2018 (68) avaliou a vacinação contra influenza nos pacientes com DPOC, em relação à taxa de exacerbações. Foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados com 6750 pacientes, mas apenas 6 incluíram pacientes com DPOC (2469 pacientes). Os 5 estudos restantes incluíram idosos e pacientes de alto risco, alguns com pneumopatias crônicas. O grupo da intervenção com vacina anti-influenza foi comparado com injeções de vírus inativados ou vacinas intranasais com vírus atenuados. Alguns estudos compararam vacina inativada intramuscular e vacina intranasal de vírus atenuado com vacina intramuscular inativada e placebo intranasal. A vacina inativada reduziu o número total de exacerbações por participante vacinado comparado com aqueles que receberam placebo (*mean difference* -MD: -0,37; IC 95%: 0,64-0,11; p = 0,006). Nos pacientes com DPOC e nos idosos houve maiores efeitos adversos locais, mas estes foram leves e transitórios e sem nenhuma evidência de aumento nas exacerbações relacionadas à vacina. Os autores concluíram que a vacina contra influenza inativada reduz as exacerbações nos pacientes com DPOC.

Dados específicos sobre os efeitos da PCV-13 ou PPV-23 em pacientes com DPOC ainda são controversos. Uma revisão sistemática (34) avaliou as vacinas pneumocócicas em pacientes com DPOC, em que foram incluídos 12 ensaios clínicos (3 com PCV-14 e 9 com

PPV-23, todos comparados com controle ou placebo, com exceção de um estudo que comparou PPV-23 com PCV-7), sendo observada redução na incidência de PAC e exacerbações. Em 2021, foi publicado um estudo de coorte que comparou especificamente a PCV-13 com a PPV-23 em pacientes com DPOC (69). Foi um estudo prospectivo que incluiu 302 pacientes com DPOC, divididos da seguinte maneira: 123 pacientes no grupo PCV-13, 32 pacientes no grupo PPV-23 e 147 no grupo controle (não-imunizados). O desfecho primário foi o número de pneumonias e episódios de exacerbações da DPOC no período de 5 anos. A frequência de pacientes que apresentaram pelo menos uma pneumonia reduziu para 4,9% no grupo PCV-13 e 6,3% no grupo PPV-23, versus 15% no grupo controle ( $p = 0.024$  e  $p = 0.707$ , respectivamente). Além disso, ambas as vacinas pneumocócicas reduziram significativamente a taxa de exacerbações da DPOC comparativamente ao grupo controle. A administração de qualquer vacina pneumocócica reduziu em 4 vezes a chance de exacerbação no primeiro ano do estudo.

Uma meta-análise de 2019, com análise de meta-regressão, incluiu 55 estudos e demonstrou que está acontecendo uma tendência temporal na redução das EDPOC (67). Analisando-se o grupo placebo, encontrou-se uma redução significativa na taxa anual de exacerbações de 6,7% (95% IC 4,4 – 9,0,  $p < 0,001$ ) e 50% (95% IC 36-61) por década. Os resultados sugerem que terapias adjuvantes no tratamento da DPOC como, por exemplo, vacinação, exercícios físicos, o tratamento adequado das comorbidades e menor exposição à poluição ambiental, podem estar impactando nestes números.

Estudos comparando as vacinas pneumocócicas, especificamente a PCV-13 com a PPV-23, são escassos, principalmente na população de pacientes com DPOC. Além disso, os desfechos clínicos destes estudos seriam mais bem avaliados comparando-se pacientes vacinados e não-vacinados (um grupo controle). Portanto, devido à escassez de estudos acerca deste tema e à importância já reconhecida das estratégias vacinais, este estudo pretende avaliar se o fato de os pacientes com DPOC estarem imunizados com vacina(s) pneumocócica(s) interferiria na frequência de eventos agudos relacionados a essa enfermidade nesses indivíduos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a repercussão das vacinas pneumocócicas injetáveis PPV-23 e PCV-13 nas exacerbações e hospitalizações em enfermaria ou unidade de terapia intensiva (UTI) nos indivíduos portadores de DPOC, durante um período de dois anos após a imunização.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Classificar os pacientes de acordo com as categorias de GOLD
- Comparar os pacientes com DPOC vacinados com a(s) vacina(s) pneumocócica(s) a um grupo controle (sem vacinação pneumocócica), em relação aos dados basais (idade, sexo, uso de oxigenoterapia domiciliar, índice tabágico, tratamento da DPOC, IMC, CAT, mMRC e estágio GOLD).
- Comparar os pacientes com DPOC vacinados com a(s) vacina(s) pneumocócica(s) a um grupo controle (sem vacinação pneumocócica), em relação aos seguintes desfechos clínicos: exacerbações da DPOC, hospitalizações por exacerbações da DPOC e se ocorreram em enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e utilização de serviços de saúde.
- Avaliar o relato de efeitos adversos às vacinas pneumocócicas e influenza.

## 3 JUSTIFICATIVA

Pacientes com DPOC apresentam risco aumentado de infecções respiratórias, incluindo a doença pneumocócica. As vacinas pneumocócicas podem ser efetivas em reduzir o crescimento bacteriano nas vias aéreas dos pacientes com DPOC, além de evitar o desenvolvimento da doença pneumocócica quando estes indivíduos forem expostos ao *S. pneumoniae*, uma vez que já apresentam anticorpos contra este agente (70). Desta forma, hipotetizamos que esta intervenção tem o potencial de reduzir a incidência das exacerbações da DPOC. Existem poucos estudos avaliando a eficácia das vacinas em pacientes com DPOC (71). O adoecimento por DPOC repercute em várias esferas: sociais, econômicas e no cuidado à saúde (72). A DPOC foi a terceira principal causa de mortalidade mundial em 2010 (73) e a

nona causa de DALYs (*Disability-adjusted life years*) (74), que representa o número de anos de vida perdidos ajustado por incapacidade, naquele mesmo ano. As exacerbações são comuns e aumentam a morbimortalidade nesta população de indivíduos (60). Os pacientes com DPOC apresentam uma média de duas exacerbações ao ano (75). As exacerbações são consideradas fatores de risco independentes para a mortalidade por todas as causas e, principalmente, aquelas frequentes e/ou as graves que levam a hospitalizações (72). Estima-se uma mortalidade de 50% após 3,6 anos de uma exacerbação grave que necessite hospitalização (76).

Desta forma, torna-se importante o conhecimento acerca desta estratégia de prevenção que é a vacinação.

## **4 HIPÓTESES DO ESTUDO**

### **4.1 HIPÓTESE NULA ( $H_0$ )**

A hipótese nula do estudo é de que os pacientes com DPOC imunizados com vacinas pneumocócicas não diferem dos não imunizados em relação a exacerbações, pneumonias adquiridas na comunidade e hospitalizações em enfermaria ou UTI.

### **4.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA ( $H_1$ )**

A hipótese alternativa do estudo é de que os pacientes com DPOC imunizados com vacinas pneumocócicas diferem dos não imunizados em relação a exacerbações, pneumonias adquiridas na comunidade e hospitalizações em enfermaria ou UTI.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Foi realizado um estudo de coorte histórica.

## 5.2 ASPECTOS ÉTICOS

Foram cumpridas todas as exigências éticas nacionais e internacionais para a pesquisa com seres humanos, baseadas na Declaração de Helsinki e na Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012.

Todos os pacientes incluídos neste estudo leram, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

O estudo foi realizado após a análise e aprovação deste projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), sob número CAAE 13620419.6.0000.0110, parecer nº 3.539.735, de 28 de agosto de 2019 (Anexo 1). Em 16 de junho de 2020, em decorrência do prejuízo aos atendimentos ambulatoriais presenciais devido à pandemia Covid-19, foi aprovada uma nova versão do projeto, parecer nº 4.089.125 (Anexo 2), que incluía a possibilidade de teleconsultas (inicialmente a programação da coleta dos dados e aplicação dos questionários seria durante somente consultas presenciais).

## 5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

### 5.3.1 Critérios de elegibilidade e de inclusão

Foram elegíveis para o estudo os seguintes pacientes:

- Portadores de diagnóstico confirmado de DPOC (espirometria com relação  $VEF_1/CVF$  pós BD  $< 0,70$  e história de tabagismo com índice-tabágico superior a 10 maços-ano);
- Adultos, com idade igual ou superior a 40 anos;
- Vacinados para Influenza nos dois anos anteriores;
- Em tratamento desta enfermidade (DPOC) no ambulatório de Pneumologia Geral do Hospital Nereu Ramos ou no ambulatório de Pneumologia Geral de uma Clínica Privada de Medicina Respiratória, ambos localizados na cidade de Florianópolis – SC;
- Em acompanhamento médico regular no período da análise dos desfechos, ou seja, nos 2 anos após a realização da(s) vacinas pneumocócicas ou 2 anos prévios à inclusão no estudo (grupo controle, não-vacinado).

Foram incluídos no estudo:

- Indivíduos com suas vacinas pneumocócicas em dia (PCV-13 e/ou PPV-23 em período igual ou inferior a 5 anos), seguindo as indicações do CDC, da GOLD e da Sociedade Brasileira de Imunizações;
- Os pacientes que nunca tomaram vacinas pneumocócicas foram incluídos no estudo no grupo controle, desde que preenchessem os demais critérios;
- Indivíduos em tratamento medicamentoso para a DPOC.
- Indivíduos que assinaram o TCLE (Apêndice A).

### 5.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes:

- Com diagnóstico de asma;
- Somente vacinados com a PCV-13 isoladamente;
- Portadores de doenças pulmonares supurativas crônicas, uma vez que poderiam ter uma incidência mais elevada de infecções respiratórias;
- Com condições clínicas que sabidamente poderiam reduzir a resposta vacinal, como imunossupressão (infecção pelo vírus HIV, uso de medicações imunossupressoras, neoplasias hematológicas, pacientes em tratamento ou diagnóstico recente de neoplasias, dentre outras que o pesquisador julgou que pudesse interferir na resposta vacinal).

## 5.4 COLETA DOS DADOS

Os pacientes foram divididos em 3 grupos:

Grupo 1 – Pacientes vacinados somente com a vacina pneumocócica 23, tendo sido aplicada em período igual ou inferior a 5 anos à inclusão no estudo;

Grupo 2 - Pacientes vacinados com ambas as vacinas pneumocócicas (13 e 23), independente da sequência (com intervalo mínimo de 6 meses a 1 ano entre elas), sendo a última vacina aplicada em período igual ou inferior a 5 anos à inclusão no estudo;

Grupo 3 – Pacientes que nunca receberam vacina pneumocócica.

Todos os pacientes deveriam estar com a vacina Influenza atualizada no período do estudo (duas doses anuais e consecutivas).

O período das análises do desfecho primário e dos desfechos secundários foi considerado da seguinte maneira: nos dois anos subsequentes à realização da única ou última vacina pneumocócica (grupos 1 e 2, respectivamente) ou nos dois anos anteriores à inclusão no estudo e coleta dos dados (grupo 3).

Foi obtida a lista de pacientes com diagnóstico de DPOC atendidos em um dos dois locais do estudo, através de análise de prontuário. Estes prontuários foram analisados, considerando as consultas médicas realizadas no período de 01/02/2014 a 01/03/2021. Uma vez elaborada a lista dos pacientes elegíveis, estes foram convidados a participar do estudo, no momento de suas consultas ambulatoriais de rotina. Os pacientes que não estiveram em acompanhamento médico regular no período da análise dos desfechos (seja por motivo de mudança de cidade, mudança de equipe médica, abandono do tratamento, falecimento, dentre outras situações) foram excluídos. No momento da consulta presencial ou por telemedicina, foram avaliados critérios de inclusão no estudo, concordância em participar e preenchimento do TCLE (Apêndice A), confirmação de dados do prontuário e preenchimento de informações faltantes. No momento da consulta, foi preenchida a ficha de coleta de dados (Apêndice B), aplicado o questionários *COPD Assesment Test* (CAT) (77) (Anexo 3) e a escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) (Anexo 4) e foram analisadas todas as variáveis e os desfechos primário e secundários do estudo, foi checada a carteirinha de vacinação dos pacientes e os seus exames complementares.

A confirmação da realização da vacina pneumocócica foi obrigatória e realizada através de alguma das seguintes maneiras: confirmação através da carteira de vacinação, confirmação de registro no Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Hospital Infantil Joana de Gusmão ou confirmação do registro da Sala de Vacina da Clínica Privada (prontuário eletrônico) ou através de acesso pessoal da pesquisadora principal ao site do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (<http://sipni.datasus.gov.br/>).

Estes dois grupos de pacientes vacinados com a(s) vacina(s) pneumocócica(s) foram comparados a um terceiro grupo controle, representado por aqueles pacientes com DPOC que por algum motivo não tomaram as vacinas pneumocócicas no período do estudo.

Foi registrada a presença ou não de efeitos adversos às vacinas e quais foram eles. Dentre os pacientes que exacerbaram, foram analisadas as hospitalizações por EDPOC (enfermaria ou UTI), necessidade de utilização de serviços de saúde (hospitalização, pronto-atendimento ou emergência) – por qualquer causa.

## 5.5 DEFINIÇÃO DOS TERMOS

**Pneumonia:** diagnosticada pelo médico assistente, expresso no prontuário, e laudo de radiografia ou tomografia com surgimento de novo infiltrado pulmonar.

**Consumo tabágico:** quantificado através de maços-ano (número de maços consumidos por dia multiplicado pelo número de anos de tabagismo).

**Imunossupressão:** infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, uso de qualquer imunossupressor não-esteróide (para doenças autoimunes, transplantes, dentre outros), e tratamento quimioterápico atual para neoplasia, neoplasias malignas hematológicas e imunodeficiências primárias.

**Exacerbação da DPOC:** uma piora aguda dos sintomas respiratórios que resultam na necessidade de terapia adicional.

**Obesidade:** indivíduos cujo IMC seja superior a 30.

**DPOC:** para o presente estudo, foi considerado para o diagnóstico de DPOC o paciente com idade superior a 40 anos, com relação VEF<sub>1</sub>/CVF pós-broncodilatador < 0,70 à espirometria e história de tabagismo com índice-tabágico superior a 10 maços-ano.

## 5.6 VARIÁVEIS

**Idade:** em anos completos

**Sexo:** feminino ou masculino.

**Estatura:** em centímetros.

**Raça:** caucasiana e não-caucasiana

**Peso real**

**Índice de Massa Corpórea (IMC)**

**Comorbidades significativas:** de acordo com informações contidas no prontuário e/ou, se disponíveis, exames complementares de interesse.

Insuficiência cardíaca;

Insuficiência renal crônica;

Cardiopatía isquêmica;

Obesidade;

Desnutrição;

Osteoporose;  
 Hepatopatia Crônica;  
 Diabetes *mellitus* (DM), em uso ou não de insulina;  
 Alcoolismo;  
 Drogadição;  
 Acidente Vascular Encefálico;  
 Demência;  
 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)  
 Outros: qualquer diferente dos acima.

**Consumo tabágico:** anotado em maços-ano

**Tabagismo atual ou ex-tabagista**

**Medicações em uso para a DPOC:** serão agrupadas de acordo com as classes medicamentosas e presença ou não de combinações entre elas

1 – Broncodilatadores B2-agonistas de longa ação (*Long-Acting B2 Agonists* = LABAs)

2 – Broncodilatadores Antagonistas Muscarínicos de longa ação (*Long-Acting Muscarinics Antagonist* = LAMAs)

3 – Corticóides Inalatórios (*inhaled corticosteroids* = ICS)

4 – Roflumilast

5 – Azitromicina

6 – Combinação LAMA + LABA

7 – Combinação LAMA + LABA + ICS

8 – Combinação LABA + ICS

9 – Combinação LAMA + ICS

10 – Combinação LAMA + LABA + ICS + Roflumilast

11 - Combinação LABA + ICS + Roflumilast

12 – Outras

**Oxigenoterapia Domiciliar**

**Classificação da DPOC:** de acordo com GOLD (59) em grupos A B C e D e função pulmonar (estádios I, II, III e IV) (Anexo 5)

**Escala de Dispneia mMRC** (1, 2, 3, 4) (Anexo 4)

**Provas de Função Pulmonar:** VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador, Capacidade Vital Forçada  
**Questionário COPD Assessment Test (CAT)** (Anexo 3)

## 5.7 DESFECHOS

### 5.7.1 Desfecho primário

Exacerbações da DPOC no período do estudo (dois anos após a realização da única ou última vacina pneumocócica nos grupos vacinados e nos dois anos anteriores à coleta dos dados no grupo não-vacinado).

### 5.7.2 Desfechos secundários

Hospitalizações em Enfermaria;

Hospitalizações em UTI;

Utilização de serviços de saúde (hospitalização, pronto-atendimento, emergência) – por qualquer causa;

Classificação da DPOC de acordo com GOLD;

Efeitos adversos das vacinas: fadiga, cefaleia, febre, dor, vermelhidão ou descoloração local  $\leq 15$  cm, vermelhidão ou descoloração local  $> 15$  cm, edema localizado, limitação da movimentação do membro.

## 5.8 ESTIMATIVA DO TAMANHO AMOSTRAL

Considerando-se um nível de significância bilateral (1-alpha) de 95%, poder (1-beta, % probabilidade de detecção) de 80%, uma razão de tamanho da amostra (expostos/não expostos) de 1, uma porcentagem de 80% de não-expostos positivos, uma porcentagem de 50% de expostos positivos, *odds ratio* de 0,25, razão de risco/prevalência de 0,63 e uma diferença de risco/prevalência de -30%, estima-se um tamanho amostral de 40 pacientes (Kelsey) em cada um dos três grupos (total de 120 pacientes).

## 5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

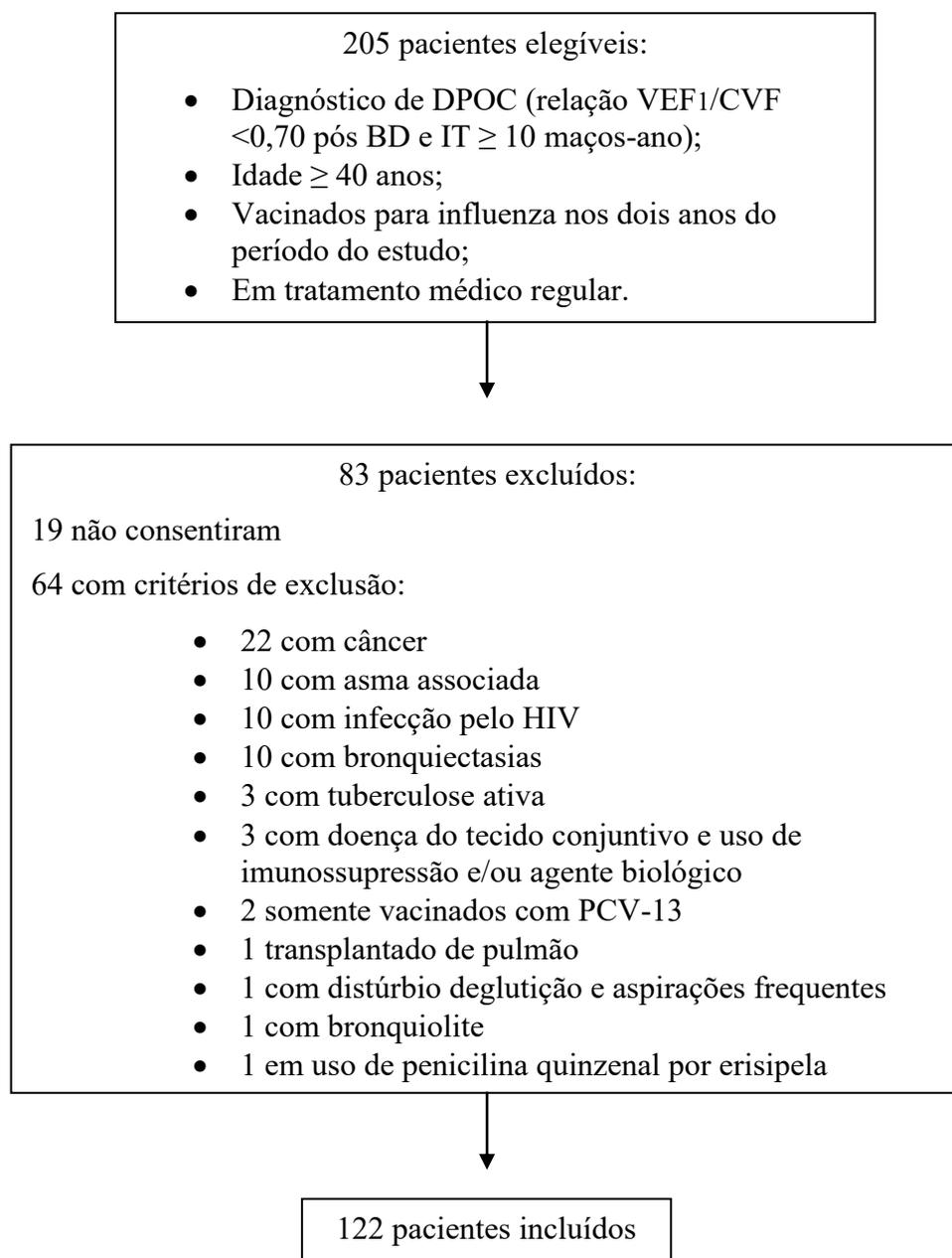
As informações colhidas foram digitadas em base de dados no programa Microsoft® Excel versão 2110, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 28.0.0.0 (190).

Os resultados foram sumarizados como números absolutos e percentuais, média  $\pm$  desvio padrão (DP). As associações foram avaliadas por intermédio do teste de qui quadrado ( $\chi^2$ ) ou teste exato de Fisher, em um nível de significância de 5%.

## 6 RESULTADOS

Durante o período do estudo, de 01/02/2014 a 01/03/2021, 379 pacientes foram avaliados durante os atendimentos ambulatoriais, e 205 foram elegíveis. Destes, foram incluídos 122 pacientes. O fluxograma a seguir demonstra os processos de seleção e inclusão no estudo (Figura 1):

Figura 1 – Processo de seleção e inclusão no estudo



## CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES

Dos 122 pacientes incluídos, a média de idade foi de  $70,5 \pm 9,5$  anos, havendo um predomínio do sexo masculino (61,5%). A média de idade da primeira ou única vacina pneumocócica foi de  $67,7 \pm 9$  anos, variando de 46 a 86 anos, sendo que 19 pacientes foram vacinados com idade igual ou superior a 75 anos. A média da carga tabágica foi de 53,4 maços-ano e a maioria (82,8%) era ex-tabagista – Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos participantes do estudo

	n (%)	Média ( $\pm$ DP)
Idade		$70,5 \pm 9,5$
Idade na Vacina Pneumocócica		$67,7 \pm 9$
Sexo		
Masculino	75 (61,5)	
Feminino	47 (38,5)	
Etnia		
Caucasiano	100 (82,6)	
Não-caucasiano	21 (17,4)	
Local de Atendimento		
Clínica privada	59 (48,4)	
Hospital Nereu Ramos	63 (51,6)	
Tabagismo		
Atual	21 (17,2)	
Prévio	101 (82,8)	
Índice Tabágico		$53,48 \pm 29,9$
IMC		$26,17 \pm 4,5$
mMRC		
< 2	35 (28,7)	
$\geq 2$	87 (71,3)	
CAT		
< 10	46 (37,7)	
$\geq 10$	70 (57,4)	
Espirometria		
CVF		$72,23\% \pm 16,3$
VEF <sub>1</sub>		$51,4\% \pm 16$
GOLD		
A	32 (26,2)	
B	30 (24,6)	
C	16 (13,1)	
D	44 (36,1)	

Abreviações: n: número de pacientes; DP: desvio padrão; IMC=índice de massa corpórea (Kg/m<sup>2</sup>); mMRC: escala *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

15 pacientes não possuíam nenhuma comorbidade além da DPOC e, dentre os 107 com doenças associadas, as principais foram: HAS (64,4%) e DM (29,9%) Apenas 2 pacientes (1,8%) não faziam tratamento regular para a(s) comorbidade(s). As principais manifestações clínicas foram dispneia (107 pacientes, 87,7%), tosse (84 pacientes, 68,8%), expectoração (62 pacientes, 50,8%) e sibilos (20 pacientes, 16,3%).

A terapia para a DPOC mais comumente em uso foi a combinação de ICS com LABAs (45,9%), seguida da terapia tripla com ICS, LABAs e LAMAs (44,2%). As demais terapias incluíam dupla broncodilatação LAMAs + LABAs (5,7%), seguida de terapia tripla mais roflumilast (2,4%), LABA isolado (0,8%) e LAMA isolado (0,8%). Apenas 2 pacientes faziam uso continuado de azitromicina 3 vezes na semana (1 no grupo da terapia tripla e outro no grupo LAMA + LABA).

A radiografia de tórax foi normal em 28,5% dos casos. A principal alteração apresentada foi hiperinsuflação pulmonar (59,8%). Já sobre os achados tomográficos, enfisema foi encontrado em 60% dos casos, seguido de nódulos ou micronódulos (26,1%), broncopatia inflamatória (12,6%) e bronquiectasias (7,2%). Apenas 11 pacientes não haviam realizado tomografia de tórax no período do estudo. A tabela 2 demonstra as características clínico-radiológicas dos pacientes.

Tabela 2 – Características clínico-radiológicas

	n (%)
<b>Comorbidades</b>	
HAS	69 (64,4)
DM	32 (29,9)
Dislipidemia	19 (17,7)
Cardiopatía isquêmica	10 (9,3)
ICC	8 (6,5)
Hipotireoidismo	7 (5,7)
Osteoporose	6 (4,9)
DRGE	4 (3,2)
Depressão	4 (3,2)
Arritmias	3 (2,4)
SAOS	2 (1,6)
IRC	2 (1,6)
Alcoolismo	2 (1,6)
Outros	7 (5,7)
<b>Sinais e Sintomas</b>	
Dispneia	107 (87,7)
Tosse	84 (68,8)
Expectoração	62 (50,8)
Sibilos	20 (16,3)
Hemoptise	3 (2,4)

Terapia Medicamentosa	
ICS + LABAs	56 (45,9)
ICS + LABAs + LAMAs	54 (44,2)
LABAs + LAMAs	7 (5,7)
ICS + LABAs + LAMAs + Roflumilast	3 (2,4)
LABA	1 (0,8)
LAMA	1 (0,8)
Oxigenoterapia domiciliar	
Sim	6 (5)
Não	116 (95)
Radiografia de tórax	
Normal	32 (28,5)
Hiperinsuflação pulmonar	67 (59,8)
Granulomas	9 (8,0)
Nódulos ou micronódulos	3 (2,6)
Outros (derrame pleural, infiltrado pulmonar ...)	4 (3,5)
Tomografia de tórax	
Enfisema	60 (54)
Nódulos ou micronódulos	29 (26,1)
Broncopatia inflamatória	14 (12,6)
Bronquiectasias	8 (7,2)
Outros (derrame pleural, infiltrado pulmonar...)	4 (3,6)

Abreviações: n: número de pacientes; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes *mellitus*; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; IRC: insuficiência renal crônica; ICS: *Inhaled Corticosteroid*; LABA: *Long-Acting B2 Agonists*; LAMA: *Long-Acting Muscarinics Antagonist*

## REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS

A maioria dos pacientes (85,2%) não reportou nenhum efeito adverso às vacinas recebidas. Dentre aqueles que relataram efeitos adversos, 15 (12,2%) apresentaram sinais ou sintomas *flu-like*, 2 (1,6%) relataram dor no local da aplicação e um deles (0,8%) apresentou limitação transitória à movimentação do membro.

## ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS 1, 2 E 3

Dos 122 pacientes do estudo, 41 foram do grupo 1 (vacinação com a PPV-23 e influenza), 41 do grupo 2 (vacinação com a PCV-13, PPV-23 e influenza) e 40 do grupo 3, controle (vacinação somente com a influenza). Em relação aos dados basais de raça, sexo, uso de oxigenoterapia domiciliar, pontuação do CAT e classificação categórica do GOLD (A, B, C e D) não houve diferença significativa entre os grupos. O grupo 3 apresentou um número maior de pacientes com tabagismo ativo em comparação aos demais grupos (35% x 9,8% e 7,3%,  $p = 0,001$ ). A presença de comorbidades foi menor no grupo 3 (77,5% x 90,2% x 95,1%,  $p = 0,045$ ). Em relação à dispneia, avaliada pela escala mMRC, o grupo 3 foi

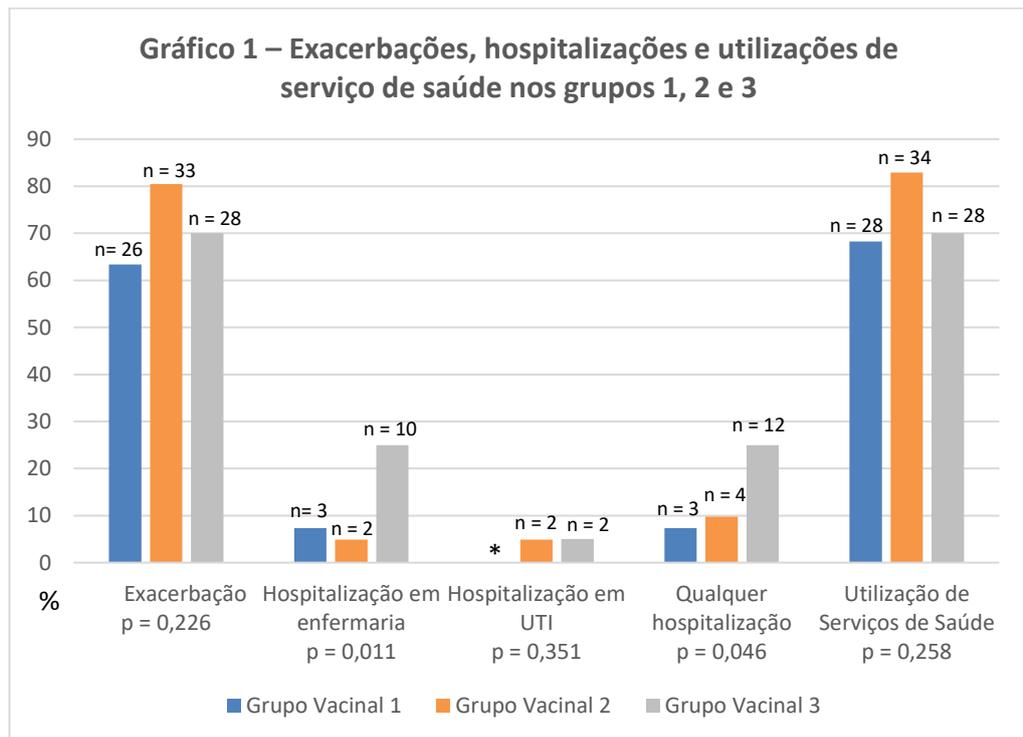
composto por pacientes menos sintomáticos, com graduação na escala  $< 2$  (42,5% x 26,8% x 17,1%,  $p = 0,039$ ). No estadiamento GOLD pela espirometria, o grupo 3 foi composto por pacientes com menor comprometimento funcional, com 17,5% de pacientes em estágio 1 (leve), *versus* 2,4% do grupo 1 e 2,4% do grupo 2 e 5% de pacientes em estágio 4 (muito grave) no grupo 3, *versus* 9,8% no grupo 1 e 17,1% no grupo 2 ( $p = 0,019$ ) – Tabela 3.

Tabela 3 – Características basais dos grupos 1, 2 e 3

	Grupo Vacinal			p (IC 95%)
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	
Raça				
Caucasiana	32 <sub>a</sub> (78)	37 <sub>a</sub> (90)	31 <sub>a</sub> (77,5)	0,198
Não-caucasiana	9 <sub>a</sub> (22)	3 <sub>a</sub> (7,3)	9 <sub>a</sub> (22,5)	
Sexo				
Feminino	17 <sub>a</sub> (41,5)	18 <sub>a</sub> (43,9)	12 <sub>a</sub> (30)	0,391
Masculino	24 <sub>a</sub> (58,5)	23 <sub>a</sub> (56,1)	28 <sub>a</sub> (70)	
Tabagismo				
Atual	4 <sub>a</sub> (9,8)	3 <sub>a</sub> (7,3)	14 <sub>b</sub> (35)	0,001
Prévio	37 <sub>a</sub> (90,2)	38 <sub>a</sub> (92,7)	26 <sub>b</sub> (65)	
Comorbidades				
Sim	37 <sub>a</sub> (90,2)	39 <sub>a</sub> (95,1)	31 <sub>a</sub> (77,5)	0,045
Não	4 <sub>a</sub> (9,8)	2 <sub>a</sub> (4,9)	9 <sub>a</sub> (60)	
Oxigenoterapia				
Sim	2 <sub>a</sub> (4,9)	4 <sub>a</sub> (9,8)	0 <sub>a</sub> (0)	0,127
Não	39 <sub>a</sub> (95,1)	37 <sub>a</sub> (90,2)	40 <sub>a</sub> (100)	
mMRC				
$< 2$	11 <sub>a, b</sub> (26,8)	7 <sub>b</sub> (17,1)	17 <sub>a</sub> (42,5)	0,039
$\geq 2$	30 <sub>a, b</sub> (73,2)	34 <sub>b</sub> (82,9)	23 <sub>a</sub> (57,5)	
CAT				
$< 10$	13 <sub>a</sub> (31,7)	14 <sub>a</sub> (34,1)	19 <sub>a</sub> (47,5)	0,133
$\geq 10$	28 <sub>a</sub> (68,3)	23 <sub>a</sub> (56,1)	19 <sub>a</sub> (47,5)	
Estádio do GOLD				
1 - Leve	1 <sub>a</sub> (2,4)	1 <sub>a</sub> (2,4)	7 <sub>a</sub> (17,5)	0,019
2 - Moderado	16 <sub>a</sub> (39)	19 <sub>a</sub> (46,3)	22 <sub>a</sub> (55)	
3 - Grave	20 <sub>a</sub> (48,8)	13 <sub>a, b</sub> (31,7)	9 <sub>a, b</sub> (22,5)	
4 - Muito grave	4 <sub>a</sub> (9,8)	7 <sub>a</sub> (17,1)	2 <sub>a</sub> (5)	
GOLD				
A	12 <sub>a</sub> (29,3)	9 <sub>a</sub> (22)	11 <sub>a</sub> (27,5)	0,375
B	14 <sub>a</sub> (34,1)	9 <sub>a</sub> (22)	7 <sub>a</sub> (17,5)	
C	2 <sub>a</sub> (4,9)	7 <sub>a</sub> (17,1)	7 <sub>a</sub> (17,5)	
D	13 <sub>a</sub> (31,7)	16 <sub>a</sub> (39)	15 <sub>a</sub> (37,5)	

Abreviações: n: número de pacientes; mMRC: escala *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*  
Cada letra de subscrito indica um subconjunto de Grupo Vacinal – categorias, cujas proporções da coluna não se diferem significativamente umas das outras no nível ,05.

Em relação ao fato de experimentar ou não alguma exacerbação, de forma categórica, não houve diferença significativa entre os grupos. No grupo 1, 63,4% dos pacientes apresentaram ao menos uma exacerbação. Nos grupos 2 e 3 esta frequência foi, respectivamente, de 80,5% e 70% ( $p = 0,226$ ). Já em relação às hospitalizações em enfermaria, o grupo 3 experimentou uma frequência maior de hospitalizações (ao menos uma hospitalização): 25%, o grupo 1: 7,3% e o grupo 2: 4,9% ( $p = 0,011$ ). Em relação a qualquer hospitalização (seja em enfermaria ou UTI), essa diferença também foi significativa: 30% no grupo 3, 7,3% no grupo 1 e 9,8% no grupo 2 ( $p = 0,046$ ). A utilização de serviços de saúde, seja por exacerbação da DPOC ou descompensação de outras comorbidades, não diferiu significativamente entre os grupos.



Abreviações: n: número de pacientes; UTI = unidade de terapia intensiva.

\*: não houve hospitalizações em UTI ( $n = 0$ ) no grupo 1

## ANÁLISE COMPARATIVA SIMPLIFICADA ENTRE VACINADOS E NÃO-VACINADOS

Se comparamos o grupo vacinados (os 82 pacientes dos grupos 1 e 2) *versus* não-vacinados (os 40 pacientes do grupo 3), não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere à raça, sexo, uso de oxigenoterapia domiciliar, pontuação do CAT e classificação da DPOC pelo GOLD (A, B, C e D). O grupo não-vacinados era composto por maior número de pacientes em tabagismo ativo (35% x 8,5%,  $p < 0,001$ ) e por menor número de pacientes com comorbidades, em relação ao grupo vacinados (77,5% x 92,7%,  $p = 0,017$ ). Em relação à dispneia, pela escala mMRC, o grupo não-vacinados foi composto por pacientes menos sintomáticos, com graduação na escala  $< 2$  (42,5% x 22%,  $p = 0,018$ ). No estadiamento do GOLD pela espirometria, o grupo não-vacinados foi composto por pacientes com menor comprometimento funcional, com 17,5% de pacientes em estadio 1 (leve), *versus* 2,4% do grupo de não-vacinados e 5% de pacientes em estágio 4 (muito grave) *versus* 13,4% no grupo não-vacinados ( $p = 0,019$ ). – Tabela 4.

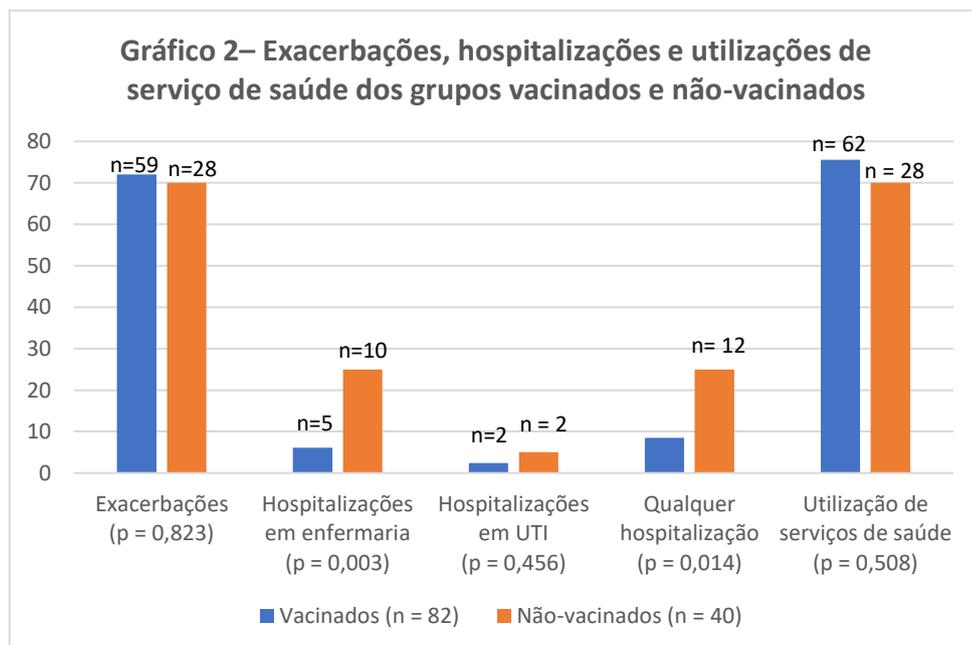
Tabela 4 - Características basais dos grupos vacinados e não-vacinados

	Grupo Vacinal		p (IC 95%)
	Vacinados n (%)	Não-vacinados n (%)	
Raça			
Caucasiana	69 <sub>a</sub> (84,1)	31 <sub>a</sub> (77,5)	0,450
Não-caucasiana	12 <sub>a</sub> (14,6)	9 <sub>a</sub> (22,5)	
Sexo			
Feminino	35 <sub>a</sub> (42,7)	12 <sub>a</sub> (30)	0,177
Masculino	47 <sub>a</sub> (57,3)	28 <sub>a</sub> (70)	
Tabagismo			
Atual	7 <sub>a</sub> (8,5)	14 <sub>b</sub> (35)	0,000
Prévio	75 <sub>a</sub> (91,5)	26 <sub>b</sub> (65)	
Comorbidades			
Sim	76 <sub>a</sub> (92,7)	31 <sub>b</sub> (77,5)	0,017
Não	6 <sub>a</sub> (7,3)	9 <sub>b</sub> (22,5)	
Oxigenoterapia			
Sim	6 <sub>a</sub> (7,3)	0 <sub>a</sub> (0)	0,079
Não	76 <sub>a</sub> (92,7)	40 <sub>a</sub> (100)	
mMRC			
$< 2$	18 <sub>a</sub> (22)	17 <sub>b</sub> (42,5)	0,018
$\geq 2$	64 <sub>a</sub> (78)	23 <sub>b</sub> (57,5)	
CAT			
$< 10$	27 <sub>a</sub> (32,9)	19 <sub>a</sub> (47,5)	0,283
$\geq 10$	51 <sub>a</sub> (62,2)	19 <sub>a</sub> (47,5)	

Estadio do GOLD			
1 - Leve	2 <sub>a</sub> (2,4)	7 <sub>b</sub> (17,5)	0,008
2 - Moderado	35 <sub>a</sub> (42,7)	22 <sub>a</sub> (55)	
3 - Grave	33 <sub>a</sub> (40,2)	9 <sub>a</sub> (22,5)	
4 - Muito grave	11 <sub>a</sub> (13,4)	2 <sub>a</sub> (5)	
GOLD			
A	21 <sub>a</sub> (25,6)	11 <sub>a</sub> (27,5)	0,540
B	23 <sub>a</sub> (28)	7 <sub>a</sub> (17,5)	
C	9 <sub>a</sub> (11)	7 <sub>a</sub> (17,5)	
D	29 <sub>a</sub> (35,4)	15 <sub>a</sub> (37,5)	

Abreviações: n: número de paciente; mMRC: escala *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*  
Cada letra de subscrito indica um subconjunto de Grupo Vacinal – categorias, cujas proporções da coluna não se diferem significativamente umas das outras no nível ,05.

Em relação ao fato de experimentar ou não alguma exacerbação, de forma categórica, não houve diferença significativa entre os grupos. No grupo vacinados, 72% dos pacientes apresentaram ao menos uma exacerbação. No grupo não-vacinados, esta frequência foi de 70% ( $p = 0,823$ ). Já em relação às hospitalizações (seja em enfermaria ou UTI), o grupo não-vacinados experimentou uma frequência maior de hospitalizações (ao menos uma hospitalização): 30% e o grupo não-vacinados 8,5% ( $p = 0,014$ ). A utilização de serviços de saúde, seja por exacerbação da DPOC ou descompensação de outras comorbidades, não foi diferente significativamente entre os grupos – Gráfico 2.



Abreviações: n: número de pacientes; UTI = unidade de terapia intensiva.

## 7 DISCUSSÃO

No presente estudo, pode-se observar um predomínio do sexo masculino. A DPOC, historicamente, é considerada uma doença cuja incidência predomina no sexo masculino, apesar de, progressivamente, essa diferença vir reduzindo, em virtude do aumento do tabagismo em mulheres (78, 79). Em uma revisão sistemática e meta-análise de 2018, com mais de 150 trabalhos epidemiológicos de base populacional cujo objetivo foi analisar a prevalência global da DPOC, o resultado foi de 9,2% para homens e 6,2% para mulheres, numa razão de 1/0,67 (78). Entretanto, apesar desta diferença de prevalência, observa-se que as mulheres tem um risco maior de desenvolver DPOC com a exposição à mesma carga tabágica dos homens (80). Um estudo de Dransfield *et al*, de 2006, avaliou 330 pacientes com DPOC e o desfecho primário foi o índice de susceptibilidade, definido como a perda de função pulmonar (VEF<sub>1</sub>, %) por maço-ano exposto (80). No estudo, 39% eram mulheres e 84,7% caucasianos. Foram feitas análises comparativas entre caucasianos e afro-americanos e sexo masculino e feminino. Os caucasianos tiveram menor perda de função pulmonar por maço-ano exposto em comparação aos afro-americanos (-1,02%/maço-ano *versus* -1,34%/maço-ano,  $p = 0,007$ ) e o sexo masculino teve menor perda de função pulmonar em relação ao sexo feminino (-0,98%/maço-ano *versus* -1,21%/maço-ano,  $p = 0,001$ ). Sørheim *et al* avaliaram 954 pacientes com DPOC, 39,8% eram mulheres (81). O sexo feminino esteve relacionado a um VEF 5,7% menor do que o sexo masculino ( $p = 0,012$ ), mesmo com baixa exposição ao cigarro (< 20 maços-ano), sugerindo que as mulheres seriam mais susceptíveis aos efeitos do tabaco do que os homens. Comparativamente, nestes trabalhos a prevalência do sexo feminino (39% e 39,8%, respectivamente) foi semelhante ao encontrado no presente estudo (38,5%).

Seria limitado supor que, na DPOC, os grupos teriam manifestações homogêneas, sem variação em relação a sexo ou raça. É conhecida a influência do sexo sobre as pneumopatias (82). Algumas doenças pulmonares, como a asma na idade adulta e a linfangioleiomiomatose, são mais prevalentes em mulheres (83). Esta última, na verdade, ocorre quase que exclusivamente no sexo feminino (84). Entretanto, até o momento, os resultados de diversos estudos sobre o tema são divergentes, variando conforme os critérios diagnósticos adotados para a definição de DPOC (85). Na DPOC, para uma melhor compreensão das possíveis relações entre sexo, etnia e outros dados demográficos sobre a

função pulmonar, evolução da doença, exacerbações e outros desfechos, mais estudos, com foco em subgrupos e fenótipos, tornam-se necessários.

No presente estudo, a média de idade da primeira ou única vacina pneumocócica foi de 67,7 anos e isso variou de 46 a 86 anos. 19 pacientes (15,5%) foram vacinados com idade igual ou superior a 75 anos, com, pelo menos, mais de 10 anos de atraso em relação às recomendações atuais (58, 59, 86). Um estudo transversal de base populacional de Ochoa-Gondar *O et al* avaliou os registros de histórias clínicas de mais de 2.000.000 de indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos, na Catalunha, em relação ao status vacinal para a PPV-23 e/ou PCV-13 (87). Foram estratificados em alto risco (asplenia funcional ou anatômica, imunodeficiência ou imunossupressão), intermediário (imunocompetentes com cardiopatias, pneumopatias, hepatopatias, diabetes *mellitus*, alcoolismo ou tabagismo) e baixo (imunocompetentes sem fatores de risco). No total, 789.098 indivíduos (38,8%) haviam recebido a PPV-23 e 5.031 (0,2%) a PCV-13. A cobertura pela PPV-23 foi de 4,8% no grupo de 50 a 59 anos, 35,5% no grupo de 60-69 anos, 71,9% no grupo de 70 a 79 anos e 79,5% no grupo com idade  $\geq 80$  anos ( $p < 0,001$ ). Em relação aos grupos de risco, a cobertura pela PPV-23 foi de 59,2% no grupo de alto risco, 48,3% no grupo intermediário e 28,1% no grupo de baixo risco ( $p < 0,001$ ). A cobertura pela PCV-13 foi muito baixa em todos os grupos etários (0,1% 50-59 anos, 0,2% 60-69 anos e 0,4% em pessoas com  $\geq 70$  anos;  $p < 0,001$ ), assim como por grupos de risco (1,3%, 0,3% e 0,1% nos grupos de alto, intermediário e baixo riscos, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Os autores concluem que a cobertura vacinal pela PPV-23 foi intermediária na população global estudada e alta nos grupos de risco e de maior idade. Pela PCV-13, esta cobertura foi muito baixa, apesar de estar disponível no programa de imunizações do governo desta localidade. Comparativamente, McCarthy H *et al*, em sua coorte de 133 pacientes com DPOC em Dublin, Irlanda, encontraram uma cobertura vacinal da PPV-23 de apenas 61%.

Neste estudo, o grupo 3, não-vacinados, era composto por maior número de pacientes em tabagismo ativo (35%, contra 8,5% nos vacinados;  $p < 0,001$ ). Apesar de não ter havido diferença significativa em relação às exacerbações, o grupo não-vacinados apresentou uma diferença estatisticamente significativa em relação às hospitalizações: 30%, contra 8,5% nos vacinados ( $p = 0,014$ ).

Já está bem estabelecida a relação entre tabagismo e infecções respiratórias. Tabagistas possuem um risco maior de doença pneumocócica invasiva e influenza, além do risco de tuberculose pulmonar, um problema de saúde pública (88). Os mecanismos pelos

quais isso ocorre incluem alterações estruturais do trato respiratório e comprometimento do sistema imunológico, tanto humoral como celular, com redução dos níveis de imunoglobulinas, reduzida resposta de anticorpos a alguns antígenos e reduzida capacidade fagocitária (88). Almirall *et al*, em seu estudo de caso-controle, avaliaram a proporção de casos de PAC atribuídos ao tabagismo. O risco em tabagistas ativos sem DPOC foi de 1,68 (1,02-2,80; IC 95%). A cessação do tabagismo esteve relacionada a uma redução de 50% em 5 anos na chance de desenvolver PAC (89).

P. Pastor *et al* avaliaram 432 pacientes com doença pneumocócica invasiva no Texas. Nos indivíduos saudáveis, com idade entre 30-64 anos ( faixa etária que geralmente não está contemplada nas recomendações para vacinação pneumocócica), o tabagismo esteve fortemente associado à DPI e a razão de chances foi de 2,6 (1,9-3,5; IC95%) (90). 59% dos pacientes tinham condições clínicas que indicavam a vacinação pneumocócica, porém o registro documentado da vacinação foi encontrado em apenas 2%.

A implementação de ambientes livres de tabaco, conforme as legislações vigentes, é comprovadamente benéfica, e isso repercute em várias esferas. Uma metanálise com 45 estudos avaliou a associação entre a adoção destas leis e as hospitalizações por doenças cardíacas, cerebrovasculares e respiratórias (91). Houve uma redução significativa nos índices de hospitalizações por eventos coronarianos, acidentes cerebrovasculares e doenças respiratórias, sendo que nesta última o risco relativo foi de 0,76 (IC 95%).

As evidências atuais mostram que, na DPOC, há inúmeros fatores de risco independentes para maior risco de exacerbações, hospitalizações e mortalidade, e o grau de dispneia e o VEF1 são alguns destes. A dispneia é a principal queixa dos pacientes com DPOC e o seu grau de percepção, reportado pelo paciente, deve ser utilizado no estadiamento, segundo os critérios do GOLD, seja pela escala mMRC ou pelo CAT (59).

O trabalho que criou o índice BODE, baseado em uma escala com quatro variáveis importantes (IMC, obstrução ao fluxo aéreo, dispneia e capacidade de exercício) e que demonstrou que o comprometimento nestes quesitos foi associado a uma maior mortalidade, já foi previamente citado (66). Este aumento de mortalidade não foi somente por causas respiratórias, mas por todas as causas. Trabalhos posteriores que adotaram e estudaram esse índice demonstraram que uma pontuação mais elevada no índice BODE também esteve relacionada a um maior risco de hospitalizações e estas hospitalizações foram mais prolongadas (92).

O estudo de L. McGarvey *et al*, que avaliou os fatores associados com o fenótipo exacerbador frequente na DPOC, incluiu 2.612 pacientes no Reino Unido (93). Os fatores de risco independentes para duas ou mais exacerbações foram: maior grau de dispneia pela escala mMRC (mMRC grau 4: OR 4,37 [2,64-7,23]), menor VEF1 (VEF1 < 30%: OR 2,42 [1,61-3,65]), comorbidades cardiovasculares (OR 1,42 [1,19-1,68]), depressão (OR 1,56 [1,22-1,99]), osteoporose (OR 1,54 [1,19 -2,01]) e sexo feminino (OR 1,20 [1,01e1,43]). Quanto ao risco de necessitar de internação, os fatores: idade maior que 75 anos, baixo IMC (< 20kg/m<sup>2</sup>), menor VEF1, maior grau de dispneia e mais comorbidades estiverem significativamente associados.

Divo M *et al*, em sua coorte de 1.664 pacientes com DPOC, encontraram 79 tipos de comorbidades afetando estes pacientes, com uma média de 6 ± 3,5 comorbidades por paciente (94). O número de comorbidades foi maior naqueles que evoluíram a óbito, em comparação aos sobreviventes (6,5 ± 3,8 e 5,8 ± 3,3, respectivamente; p < 0,001). As principais comorbidades que estiverem fortemente associadas a maior mortalidade nesta coorte foram: neoplasias, fibrose pulmonar, fibrilação ou *flutter* atrial, insuficiência cardíaca congestiva, doença coronariana, úlceras pépticas, cirrose hepática, diabetes *mellitus* e ansiedade.

Um estudo observacional, com 121 pacientes e 18 meses de seguimento, avaliou a vacinação com PCV-13 e seu impacto nas exacerbações da DPOC (95). Não houve diferença significativa entre o grupo vacinado e não-vacinado em relação à taxa de exacerbações, porém, na análise logística multivariada, a ausência de vacinação com PCV-13 praticamente triplicou o risco de hospitalizações nestes pacientes. Houve 32% de hospitalizações no grupo não-vacinado contra 18% no grupo não-vacinado (OR<sub>ajustado</sub> 2,77; p = 0,044).

Os benefícios da vacinação pneumocócica são bem reconhecidos. Griffin, M. R. *et al* avaliaram as hospitalizações por pneumonia nos Estados Unidos, uma década após a introdução da vacinação com PCV-7 no ano 2000 (96). A taxa de redução anual global, ajustada por idade, foi de 54.8 hospitalizações por 100.000 (41 a 68,5%, IC 95%), o que refletiu em 168.000 hospitalizações a menos no ano de 2009. Essa redução foi mais significativa em idosos com mais de 85 anos. Ignatova *et al*, em uma coorte de 302 pacientes com DPOC, demonstraram que a administração de PPV-23 ou PCV-13 reduziu em 4 vezes a chance de exacerbação no primeiro ano do estudo, em comparação ao grupo não-imunizado, além de reduzir as hospitalizações e ter impacto de forma indireta sobre outros desfechos, como a qualidade de vida e parâmetros funcionais (69). Entretanto, somente a PCV-13

manteve esses resultados de forma sustentada após este período inicial, possivelmente pela formação de células de memória (34).

A última revisão sistemática da Cochrane, de 2017, que avaliou as vacinas pneumocócicas na prevenção de pneumonia na DPOC, demonstrou que o grupo vacinal teve uma menor probabilidade de desenvolver PAC (OR 0,59; 0,41-0,85; IC 95%) (34). O número necessário a tratar (NNT) para prevenir um episódio de PAC foi 19 (13 – 52; IC 95%). Não houve diferença em relação a mortalidade por causas cardiorrespiratórias ou por todas as causas, porém a vacinação reduziu de forma significativa a probabilidade de uma exacerbação da DPOC (OR 0,60; 0,39 – 0,93; IC 95%). O NNT para prevenir uma exacerbação foi 8 (5 – 58; IC 95%).

Numa análise post-hoc do estudo CAPITA, o NNT para prevenir um episódio de PAC (com diagnóstico clínico e radiológico) e um episódio de doença pneumocócica invasiva foi 535 e 1016, respectivamente (53).

No presente estudo, a maioria dos pacientes (85,24%) não reportou nenhum efeito adverso às vacinas e não houve relato de reações graves. O estudo CAPITA, que avaliou muitos pacientes (n = 84.496), incluiu um subgrupo de segurança para monitorar os efeitos adversos à PCV-13 (21). As frequências de reações no grupo da PCV-13 foram as seguintes: 38,4% de reações locais (8,4% no grupo placebo,  $p < 0,001$ ) e 39,5% de eventos sistêmicos (34,7% no grupo placebo;  $p = 0,04$ ). Foi reportada uma frequência de 0,8% de eventos sistêmicos graves no grupo da intervenção, porém sem diferença significativa em relação ao grupo placebo (0,7%;  $p=0,606$ ).

O grupo não-vacinados tinha menos comorbidades, menos dispneia e foi melhor funcionalmente (estádios do GOLD pelo VEF1 aferido na espirometria) e, esperar-se-iam melhores desfechos no presente estudo, o que não foi o encontrado. Todos tinham acesso e faziam uso regular das medicações para a DPOC. As exacerbações foram semelhantes entre os grupos, porém, como já referido, houve diferença significativa em relação às hospitalizações. Chama a atenção que uma importante medida preventiva, a cessação ao tabagismo, foi significativamente menos adotada nos não-vacinados. A cessação ao tabagismo é um item fundamental no acompanhamento e tratamento de pacientes com DPOC. Além disso, esse grupo não estava imunizado com nenhuma vacina pneumocócica.

Mesmo com o grupo não-vacinados tendo outras variáveis menos alteradas, a ausência destas duas medidas preventivas (vacinação pneumocócica e cessação ao tabagismo) pode ter pesado e interferido negativamente no desfecho hospitalizações.

Como previamente exposto, a vacinação pneumocócica, seja com a PPV-23 ou a PCV-13, reduz a incidência de doença pneumocócica invasiva, aquele que acomete sítios normalmente estéreis (sangue, pleura, meninges) e são quadros de bastante gravidade e invariavelmente necessitam de hospitalização para o tratamento.

Ao analisar-se o presente estudo, cuja hipótese alternativa é de que as vacinas pneumocócicas reduzem as exacerbações, hospitalizações em enfermaria ou UTI por DPOC e utilização de serviços de saúde, podemos concluir que:

- 1 – Os grupos não diferiram significativamente em relação às exacerbações da DPOC (desfecho primário);
- 2 – Houve diferença significativa em relação às hospitalizações em enfermaria ou qualquer hospitalização, porém não em UTI (desfechos secundários);
- 3 – Não houve diferença em relação à utilização dos serviços de saúde e classificação da DPOC de acordo com o GOLD (desfechos secundários);
- 4 – Pode-se reportar os efeitos adversos às vacinas, relatados pelos pacientes (desfecho secundário).

Um aspecto a ser ressaltado do presente estudo é o seu delineamento. Pelo fato de ser uma coorte histórica, pode-se analisar um grupo controle, não imunizado com vacina(s) pneumocócica(s). Caso fosse prospectivo, considerações éticas deveriam ser discutidas. Um outro quesito relevante refere-se à participação de dois centros, o que permitiu a inclusão de pacientes tanto da rede pública e privada.

Este trabalho possui algumas limitações. Em primeiro lugar, houve a exclusão de pacientes infectados pelo HIV, imunossuprimidos e oncológicos, que representam um grupo de alto risco para doença pneumocócica e cuja resposta vacinal pode ser variável de indivíduo para indivíduo. Também há as limitações pelo fato de ser uma coorte histórica. Os desfechos do estudo eram referidos e confirmados pelos pacientes e por registro do prontuário, o que pode levar a viés de memória ou de informação. Entretanto, considera-se que os desfechos estudados são de extrema relevância e é bastante provável que sejam recordados pelos pacientes. Devido às dificuldades no diagnóstico etiológico das infecções respiratórias de uma forma geral, não se pode confirmar se os pacientes do estudo foram acometidos ou não pela doença pneumocócica e existem inúmeros outros agentes possíveis além do *S. pneumoniae*. Por último, a coorte foi composta apenas por pacientes ambulatoriais, não incluindo informações sobre os pacientes hospitalizados e seus *status* vacinais.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na realidade brasileira, as melhores opções de vacinas pneumocócicas seriam a PCV-13 e a PPV-23. Num futuro próximo, é bastante provável que ocorra a disponibilidade da PCV-15 e PCV-20, como acontece nos EUA. No momento atual de pandemia Covid-19, questionamentos sobre indicações das vacinas ganharam força, especialmente no Brasil que, historicamente, possuía um baixo índice de hesitação vacinal, em comparação a Europa ou EUA. Este estudo reforça que as medidas preventivas (cessação ao tabagismo e vacinação) são de extrema relevância e considerações acerca de incorporações destas vacinas estudadas no âmbito do SUS ou operadoras de saúde deveriam ser discutidas.

## REFERÊNCIAS

1. Bordenave G. Louis Pasteur (1822–1895). *Microbes and Infection*. 2003;5(6):553-60.
2. Maraqa NF. Pneumococcal infections. *Pediatrics in review*. 2014;35(7):299-310.
3. Marsh R, Smith-Vaughan H, Hare KM, Binks M, Kong F, Warning J, et al. The nonserotypeable pneumococcus: phenotypic dynamics in the era of anticapsular vaccines. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(3):831-5.
4. Pearce BJ, Iannelli F, Pozzi G. Construction of new unencapsulated (rough) strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Research in microbiology*. 2002;153(4):243-7.
5. van Werkhoven CH, Huijts SM. Vaccines to Prevent Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 2018;39(4):733-52.
6. Sorensen RU, Edgar JDM. Overview of antibody-mediated immunity to *S. pneumoniae*: pneumococcal infections, pneumococcal immunity assessment, and recommendations for IG product evaluation. *Transfusion*. 2018;58 Suppl 3:3106-13.
7. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. [Pneumococcal disease in adults: Risk levels and vaccine recommendations]. *Atencion primaria*. 2017;49(2):111-7.
8. Alane SR, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(1):46-51.
9. Corrêa RdA, Costa AN, Lundgren F, Michelin L, Figueiredo MR, Holanda M, et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44:405-23.
10. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *Jama*. 1999;281(1):61-6.
11. Chang DH, Bednarczyk RA, Becker ER, Hockenberry JM, Weiss PS, Orenstein WA, et al. Trends in U.S. hospitalizations and inpatient deaths from pneumonia and influenza, 1996-2011. *Vaccine*. 2016;34(4):486-94.
12. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Tejada-Vera B. Deaths: Final Data for 2014. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2016;65(4):1-122.
13. Saúde Md. Informações de Saúde. Informações epidemiológicas e morbidade. <http://www.datasus.gov.br> [
14. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine*. 2015;373(5):415-27.
15. Bartlett JG. Decline in Microbial Studies for Patients with Pulmonary Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(2):170-2.
16. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, McKeever TM, Trotter CL, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *The European respiratory journal*. 2015;45(6):1632-41.
17. Ruiz-González An, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? a microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *The American journal of medicine*. 1999;106(4):385-90.
18. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PloS one*. 2013;8(4):e60273.
19. Epstein Oea. *Exame Clínico: ArtMed*; 1999. 424 p.

20. Jokinen J, Snellman M, Palmu AA, Saukkoriipi A, Verlant V, Pascal T, et al. Testing Pneumonia Vaccines in the Elderly: Determining a Case Definition for Pneumococcal Pneumonia in the Absence of a Gold Standard. *American journal of epidemiology*. 2018;187(6):1295-302.
21. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(12):1114-25.
22. Wunderink RG, Self WH, Anderson EJ, Balk R, Fakhran S, Courtney DM, et al. Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia Detected by Serotype-Specific Urinary Antigen Detection Assays. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;66(10):1504-10.
23. Plotkin S. History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(34):12283-7.
24. O'Hagan DT, Rappuoli R. The safety of vaccines. *Drug Discov Today*. 2004;9(19):846-54.
25. Folb PI, Bernatowska E, Chen R, Clemens J, Dadoo ANO, Ellenberg SS, et al. A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health*. 2004;94(11):1926-31.
26. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021;222:108634.
27. Destefano F, Offit PA, Fisher A. Vaccine Safety. *Plotkin's Vaccines*. 2018:1584-600.e10.
28. Esposito S, Principi N. Safety and tolerability of pneumococcal vaccines in children. *Expert opinion on drug safety*. 2016;15(6):777-85.
29. Salmon DA, Dudley MZ, Glanz JM, Omer SB. Vaccine hesitancy: Causes, consequences, and a call to action. *Vaccine*. 2015;33 Suppl 4:D66-71.
30. Grippi MA. Fishman's pulmonary diseases and disorders 2015.
31. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995;96(1 Pt 1):29-35.
32. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):401-2.
33. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic: World Health Organization; 2020 [Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>].
34. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;1:CD001390.
35. Josefsberg JO, Buckland B. Vaccine process technology. *Biotechnol Bioeng*. 2012;109(6):1443-60.
36. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(5):633-40.
37. BLACK S, SHINEFIELD H, FIREMAN B, LEWIS E, RAY P, HANSEN JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(3):187-95.
38. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(18):1737-46.
39. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(5):e35-44.

40. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(6):499-505.
41. Diário Oficial da União Seção 1, Nº 44, quarta-feira, 6 de março de 2019. Imprensa Nacional; 2019.
42. Browall S, Backhaus E, Naucner P, Galanis I, Sjöstrom K, Karlsson D, et al. Clinical manifestations of invasive pneumococcal disease by vaccine and non-vaccine types. *The European respiratory journal*. 2014;44(6):1646-57.
43. U.S. PI. FDA Approves PREVNAR 20™, Pfizer's Pneumococcal 20-valent Conjugate Vaccine for Adults Ages 18 Years or Older 2021 [Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-prevnar-20tm-pfizers-pneumococcal-20-valent>].
44. Dohme MS. Merck Announces U.S. FDA Approval of VAXNEUVANCE™ (Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine) for the Prevention of Invasive Pneumococcal Disease in Adults 18 Years and Older Caused by 15 Serotypes 2021 [Available from: <https://www.merck.com/news/merck-announces-u-s-fda-approval-of-vaxneuvance-pneumococcal-15-valent-conjugate-vaccine-for-the-prevention-of-invasive-pneumococcal-disease-in-adults-18-years-and-older-caused-by-15-serot/>].
45. Ermlich SJ, Andrews CP, Folkerth S, Rupp R, Greenberg D, McFetridge RD, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥50 years of age. *Vaccine*. 2018;36(45):6875-82.
46. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, Caldwell N, Xu X, Scully IL, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*. 2021;39(38):5428-35.
47. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine*. 2022;40(1):162-72.
48. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1):CD000422.
49. Wyres KL, Lambertsen LM, Croucher NJ, McGee L, von Gottberg A, Liñares J, et al. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. *J Infect Dis*. 2013;207(3):439-49.
50. Masomian M, Ahmad Z, Gew LT, Poh CL. Development of Next Generation Streptococcus pneumoniae Vaccines Conferring Broad Protection. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1):132.
51. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2014;63(37):822-5.
52. Bennett NM, Whitney CG, Moore M, Pilishvili T, Dooling KL. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2012.
53. Gessner BD, Jiang Q, Van Werkhoven CH, Sings HL, Webber C, Scott D, et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. *Vaccine*. 2019;37(38):5777-87.
54. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2019;68(46):1069-75.
55. Kobayashi M. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among US Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices—United States, 2022. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2022;71.
- 56.<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf> 2019 [
- 57.Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2015;64(34):944-7.
- 58.GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIm/SBPT – PNEUMOLOGIA 2018-2019 <https://sbim.org.br/images/files/guia-pneumologia-sbim-2018-2019.pdf>2018 [
- 59.GOLD GfCOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2022 Report <https://goldcopd.org2022> [
- 60.Kim V, Aaron SD. WHAT IS A COPD EXACERBATION? CURRENT DEFINITIONS, PITFALLS, CHALLENGES AND OPPORTUNITIES FOR IMPROVEMENT. European Respiratory Journal. 2018.
- 61.Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Annals of internal medicine. 1987;106(2):196-204.
- 62.Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
- 63.Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. European Respiratory Journal. 2007;30(5):907.
- 64.Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. Respiration; international review of thoracic diseases. 2000;67(5):495-501.
- 65.Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002;57(10):847.
- 66.Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. The New England journal of medicine. 2004;350(10):1005-12.
- 67.Andreas S, Röver C, Heinz J, Straube S, Watz H, Friede T. Decline of COPD exacerbations in clinical trials over two decades – a systematic review and meta-regression. Respiratory Research. 2019;20(1):186.
- 68.Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The Cochrane database of systematic reviews. 2018;6:CD002733.
- 69.Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. Scientific reports. 2021;11(1):15948.
- 70.Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, Shoji Y, Yoshida M, Ballan B, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. Human vaccines & immunotherapeutics. 2015;11(9):2198-206.
- 71.Schenkein JG, Nahm MH, Dransfield MT. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. Chest. 2008;133(3):767-74.
- 72.Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60(11):925.
- 73.Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2012;380(9859):2095-128.

74. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
75. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. EOLO Group. Estudio Observacional de la Limitación Obstructiva al Flujo a Ereo. *Respiratory medicine*. 1999;93(3):173-9.
76. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-63.
77. Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhaes CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2013;39(4):402-8.
78. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1507-14.
79. Doney B, Hnizdo E, Syamlal G, Kullman G, Burchfiel C, Martin CJ, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among US working adults aged 40 to 70 years. National Health Interview Survey data 2004 to 2011. *J Occup Environ Med*. 2014;56(10):1088-93.
80. Dransfield MT, Davis JJ, Gerald LB, Bailey WC. Racial and gender differences in susceptibility to tobacco smoke among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2006;100(6):1110-6.
81. Sørheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010;65(6):480-5.
82. Han MK, Arteaga-Solis E, Blenis J, Bourjeily G, Clegg DJ, DeMeo D, et al. Female sex and gender in lung/sleep health and disease. Increased understanding of basic biological, pathophysiological, and behavioral mechanisms leading to better health for female patients with lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(7):850-8.
83. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *European Respiratory Review*. 2021;30(162):210067.
84. Xu KF, Xu W, Liu S, Yu J, Tian X, Yang Y, et al. Lymphangiomyomatosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(2):256-68.
85. Jordan RE, Miller MR, Lam K-bH, Cheng K, Marsh J, Adab P. Sex, susceptibility to smoking and chronic obstructive pulmonary disease: the effect of different diagnostic criteria. Analysis of the Health Survey for England. *Thorax*. 2012;67(7):600-5.
86. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61(3):189-95.
87. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, de Diego C, Satue E, Blade J, et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(11):2953-8.
88. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette Smoking and Infection. *Archives of internal medicine*. 2004;164(20):2206-16.
89. Almirall J, González CA, Balanzó X, Bolívar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest*. 1999;116(2):375-9.
90. Pastor P, Medley F, Murphy TV. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26(3):590-5.
91. Tan CE, Glantz SA. Association Between Smoke-Free Legislation and Hospitalizations for Cardiac, Cerebrovascular, and Respiratory Diseases. *Circulation*. 2012;126(18):2177-83.
92. Bu XN, Yang T, Thompson MA, Hutchinson AF, Irving LB. Changes in the BODE index, exacerbation duration and hospitalisation in a cohort of COPD patients. *Singapore Med J*. 2011;52(12):894-900.
93. McGarvey L, Lee AJ, Roberts J, Gruffydd-Jones K, McKnight E, Haughney J. Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population. *Respiratory medicine*. 2015;109(2):228-37.

94. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(2):155-61.
95. Figueira-Goncalves JM, Bethencourt-Martin N, Perez-Mendez LI, Diaz-Perez D, Guzman-Saenz C, Vina-Manrique P, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction. *Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*. 2017;30(4):269-75.
96. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *The New England journal of medicine*. 2013;369(2):155-63.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE FUNDAÇÃO DE APOIO AO HEMOSC E CEPON – FAHECE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA – HEMOSC CENTRO DE ESTUDOS MÁRIO ROBERTO KAZNIAKOWSKI – CEMARK COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DE SERES HUMANOS/ HEMOSC – CNPJ 72 347 982/0001-61 E-mail: <a href="mailto:cep_hsu@hemosc.org.br">cep_hsu@hemosc.org.br</a> Telefone: (48)3251-9826		
	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>FLN.01.03.13</b>

Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC)

**Estudo: Eficácia das Vacinas Pneumocócicas Polissacarídea-23 e Conjugada-13 na Prevenção das Exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

Eu, **Adriana de Siqueira Carvalho Knabben** (pesquisadora principal), mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e a Prof. Dra. **Rosemeri Maurici da Silva** (professora orientadora e pesquisadora responsável), estamos desenvolvendo a seguinte pesquisa: **Eficácia das Vacinas Pneumocócicas Polissacarídea-23 e Conjugada-13 na Prevenção das Exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**. Serão estudados os pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em três situações: um grupo de pacientes que realizou as duas vacinas pneumocócicas preconizadas (a polissacarídea-23, conhecida com Pneumo 23, e a vacina pneumocócica conjugada-13, conhecida como Pneumo 13), um segundo grupo que realizou somente a vacina pneumocócica polissacarídea-23 e um terceiro grupo que nunca tomou nenhuma vacina pneumocócica.

O objetivo principal desta pesquisa é avaliar a taxa de exacerbações da DPOC. Os objetivos secundários são: avaliar o número de pneumonias adquiridas na comunidade, as hospitalizações por exacerbações de DPOC (enfermaria ou UTI), a utilização de serviços de saúde por qualquer causa e os efeitos adversos às vacinas. Será feita uma análise comparativa entre os três grupos.

Você foi selecionado(a) para esta pesquisa pois possui o diagnóstico de DPOC e se enquadra em um destes três grupos. Será feita uma revisão de seu prontuário e que incluirá uma entrevista presencial de poucos minutos (em torno de 5 minutos) pela pesquisadora responsável. No momento da entrevista presencial, iremos confirmar algumas informações, como o número de exacerbações, se houve diagnóstico de pneumonia, se houve hospitalizações ou necessidade de atendimento em serviços de saúde por qualquer motivo, iremos confirmar a realização das vacinas (pneumocócica e influenza), conferir exames complementares previamente realizados (principalmente a radiografia de tórax) e iremos aplicar o questionário CAT (COPD Assessment Test), que ajuda o seu profissional de saúde a medir o impacto que a DPOC causa no seu bem-estar e no seu dia a dia. Este é um questionário simples que irá tomar poucos minutos e que será assinalado pela pesquisadora principal. O(a) senhor(a) não irá preencher nenhum tipo de formulário ou questionário. O formulário completo da pesquisa será preenchido pela pesquisadora principal ao final desta breve entrevista, quando o(a) senhor(a) já tiver sido liberado.

Os benefícios esperados com esta pesquisa é de que, comprovada a eficácia das vacinas pneumocócicas e o baixo número de reações, as indicações da vacinação possam ser ampliadas para um maior número de pacientes na comunidade geral, inclusive com respaldo para incorporação da vacina pneumocócica-13 junto à rede pública para um grupo maior de pacientes do que os atualmente contemplados.

Existe a possibilidade de o(a) participante estar incluso em um grupo controle, que por algum motivo

	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE FUNDAÇÃO DE APOIO AO HEMOSO E CEPON – FANHECE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA – HEMOSO CENTRO DE ESTUDOS MÁRIO ROBERTO KAZNIAKOWSKI – CEMARK COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DE SERES HUMANOS/ HEMOSO – CNPJ 72.347.982/0001-01 E-mail: <a href="mailto:cep_hsu@hemocac.org.br">cep_hsu@hemocac.org.br</a> Telefone:(48)3251-6626		
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;"><b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b></td> <td style="text-align: center; padding: 5px;"><b>FLN.01.03.13</b></td> </tr> </table>	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>FLN.01.03.13</b>
<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>FLN.01.03.13</b>		

não recebeu a(s) vacina(s) pneumocócicas. Caso o(a) senhor(a) se inclua neste grupo, suas informações serão colhidas da mesma forma, retrospectivamente, e o(a) senhor(a) será orientado e encaminhado para a(s) vacinação(s) específica(s), baseando nas últimas recomendações de Consensos Nacionais e Internacionais, pois isso não irá interferir no nosso trabalho.

Os riscos para os participantes seriam os seguintes: invasão de privacidade, responder a questões sensíveis, divulgação de dados confidenciais, cansaço ao responder as perguntas, sentir tosse, falta de ar ou outro sintoma respiratório durante os minutos da entrevista ou tomar o tempo do sujeito ao responder às perguntas.

As informações colhidas serão usadas somente para os propósitos do estudo e o sigilo está garantido. Os resultados do estudo serão divulgados para fins acadêmicos e científicos, sem a sua identificação. Afirmamos que seu anonimato será mantido e que todas as informações serão mantidas em sigilo. Quando da divulgação dos resultados nos meios científicos nos deteremos apenas aos resultados encontrados por este estudo. Não haverá custos adicionais a(o) participante, bem como não receberá nenhum recurso financeiro. Mas, caso haja despesas comprovadamente vinculadas à sua participação na pesquisa, estaremos à sua disposição para eventuais ressarcimentos. Como previamente explicado, a vacinação já ocorreu no passado por indicação do seu médico. A coleta das informações ocorrerá no momento de sua consulta médica de rotina, não havendo custos adicionais em relação ao transporte. A participação no estudo não envolve nenhum custo para o(a) senhor(a) ou para o sistema de saúde. Está garantido que o (a) participante terá suas dúvidas esclarecidas em todos os períodos da pesquisa. Se ocorrer algum dano à saúde, devidamente comprovado, em decorrência à participação no estudo, nós pesquisadores assumimos o compromisso de indenizá-lo e tomaremos as condutas necessárias (assistência médica, fornecimento de medicação, encaminhamentos para serviços de saúde...) para o seu pleno reestabelecimento.

Sua recusa não trará nenhum prejuízo. O(a) participante possui total liberdade de recusar ou retirar o consentimento a qualquer momento, sem penalização, sem qualquer tipo de constrangimento, sem prejuízo no seu cuidado e sem necessidade de justificativa. Caso isso ocorra, não haverá qualquer prejuízo ao seu atendimento ambulatorial, que está garantido.

Caso concorde com os esclarecimentos realizados acima solicitamos que assine este Termo no espaço reservado apresentado a seguir, bem como rubrique cada página deste documento. Você receberá todas as vias deste termo rubricadas em todas as suas páginas. Uma cópia do termo será arquivada pelo (a) pesquisador (a) principal por cinco anos, de acordo com os preceitos legais e será incinerada posteriormente a este período. Pedimos que você também guarde uma cópia do Termo consigo. Fica assegurada a assistência durante toda pesquisa. Caso necessite de mais alguma informação em relação à pesquisa, dúvidas e/ou novos esclarecimentos, bem como no caso de você optar por sair deste estudo, ou seja, revogar sua participação, você poderá entrar em contato pelos telefones e endereço eletrônico das pesquisadoras apresentados neste documento, ou ainda, você poderá fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina que aprovou o desenvolvimento deste estudo. Este documento segue as Resoluções 466/2012, 510/2016 que define as diretrizes para o desenvolvimento de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Este documento e a atividade da pesquisa aqui apresentada

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE FUNDAÇÃO DE APOIO AO HEMOSC E CEPON – FAHCE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA – HEMOSC CENTRO DE ESTUDOS MÁRIO ROBERTO KAZNIAKOWSKI – CEMARK COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DE SÉRIES HUMANOS/ HEMOSC – CNPJ 72 347 982/0001-01 E-mail: <a href="mailto:cep_fns@hemosc.org.br">cep_fns@hemosc.org.br</a> Telefone:(48)3251-9826		
	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>FLN.01.03.13</b>

seguem estas diretrizes.

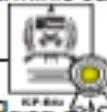
Agradecemos antecipadamente a sua colaboração.

Pesquisadora principal: Adriana de Siqueira Carvalho Knabben

Fone: (48) 3029-8900 e-mail: [adriana@institutosomed.com.br](mailto:adriana@institutosomed.com.br)

Rua Professor Hermínio Jacques 135, Centro, Florianópolis-SC CEP 88015-180

Assinatura: \_\_\_\_\_



Documento assinado digitalmente  
 Adriana de Siqueira Carvalho  
 Data: 16/12/2021 08:33:49 -0300  
 CPF: 087.694.829-60

Comitê de Ética em Pesq. \_\_\_\_\_ Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina – CEP SH/HEMOSC

Av. Prof. Othon Gama Deça, 756, Centro – Florianópolis - SC Fone: (48)3251-9826 – e-mail: [cep\\_fns@hemosc.org.br](mailto:cep_fns@hemosc.org.br) 88035-001

#### TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que fui informado sobre todos os procedimentos da pesquisa e, que recebi de forma clara e objetiva todas as explicações pertinentes ao estudo e, que todos os dados a meu respeito serão sigilosos. Eu fui informado de que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Nome por extenso: \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## APÊNDICE B – Ficha de Coleta de Dados

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Raça: ( ) caucasiana ( ) negra ( ) mongolóide

Sexo: 1.F ( ) 2.M ( ) Idade: \_\_\_\_\_ anos Idade na realização da vacina: \_\_\_\_\_ anos DN \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1. ( ) Tabagismo Atual 2. ( ) Ex-tabagista IT \_\_\_\_\_ maços-ano

Data da vacina pneumocócica 13:

Data da vacina pneumocócica 23:

Data da vacina influenza:

Data da inclusão no estudo:

Estatura (cm):Peso real:Peso ideal:IMC:

Local do Atendimento: 1. ( ) Clínica Privada 2. ( ) Hospital Nereu Ramos

Grupos Vacinais:

1 ( ) Pacientes vacinados somente com a vacina pneumocócica 23, tendo sido aplicada em período igual ou inferior a 5 anos

2 ( ) Pacientes vacinados com ambas as vacinas pneumocócicas (13 e 23), independente da sequência (com intervalo mínimo de 6 meses a 1 ano entre elas), sendo a última vacina aplicada em período igual ou inferior a 5 anos à inclusão no estudo

3 ( ) Pacientes que nunca receberam nenhuma vacina pneumocócica

Comorbidades:

1. Nenhuma, além da DPOC ( ) 2. DM ( ) 3. Osteoporose . ( ) 4. ICC ( ) 5. Hepatopatia crônica ( )

6. IRC ( )

7. Cardiopatia Isquêmica ( ) 8. Obesidade ( ) 9. Sobrepeso ( )

10. Desnutrição ( ) 11. Alcoolismo ( ) 12. Drogadição ( )

13. Sequela de AVC . ( ) 14. Demência 15. Outras ( )

Acompanhamento regular e tratamento para a(s) comorbidade(s)

1. ( ) Sim 2. ( ) Não

Tratamento Medicamentoso para a DPOC:

1 ( ) LABA 2 ( ) LAMA 3 ( ) ICS 4 ( ) Roflumilast

5 ( ) Azitromicina 6 ( ) LAMA + LABA

7 ( ) LAMA + LABA + ICS 8 ( ) LABA + ICS 9 ( ) LAMA + ICS 10 ( ) LAMA + LABA + ICS + Roflumilast

11 ( ) LABA + ICS + Roflumilast 12 ( ) Outras

Oxigenoterapia Domiciliar: 1.( ) Sim 2. ( ) Não

Manifestações Clínicas:

1.Tosse ( ) 2. Expectoração ( ) 3.Dispneia ( ) 4.Hemoptise ( ) 5. Baqueteamento digital ( )  
6.Creptantes ( ) 7. Sibilos ( ) 9. Emagrec ( ) 10.Febre ( ) 11.Outros ( )

Dispneia MMRC 0 ( ) MMRC 1 ( ) MMRC 2 ( ) MMRC 3 ( ) MMRC 4 ( )

### **ESCALA DE DISPNEIA MRC MODIFICADO**

0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.

1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.

2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.

3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.

4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

(Modificado de: Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. Ann Intern Med 1997;127:1072-9)

**Efeitos adversos das vacinas:** fadiga, cefaleia, febre, dor, vermelhidão ou descoloração local  $\leq 15$  cm, vermelhidão ou descoloração local  $> 15$  cm, edema localizado, limitação da movimentação do membro

Raio X de Tórax: 1. ( ) Hiperinsuflação pulmonar 2. ( ) Nódulos

3. ( ) Granulomas 4. ( ) Cardiomegalia 5. ( ) Derrame pleural

TC de tórax: 1.Sim ( ) 2.Não ( )

Alta-resolução? 1.Sim ( ) 2.Não ( )

Manifestações Radiológicas à TC :

1. Bronquiectasias ( ) 2. Cistos ( ) 3. Enfisema ( ) 4. Faveolamento ( )

5. Espes. de septos ( ) 6. Nódulos ( ) 7. Micronódulos ( ) 8.Nódulos centrolobulares ( ) 9.Mosaico ( ) 10.

Derrame pleural 11. Outros ( )

## Provas de Função Pulmonar (primeira):

CVF posBD \_\_\_\_\_%\_\_\_\_\_ VEF1posBD \_\_\_\_\_%\_\_\_\_\_ CEF1\_\_\_\_\_DLCO\_\_\_\_\_%\_\_\_\_\_CPT\_\_\_\_\_%  
 \_\_\_\_\_VR\_\_\_\_\_%\_\_\_\_\_

## Provas de Função Pulmonar (segunda):

CVF posBD \_\_\_\_\_%\_\_\_\_\_ VEF1posBD \_\_\_\_\_%\_\_\_\_\_ CEF1\_\_\_\_\_DLCO\_\_\_\_\_%\_\_\_\_\_CPT\_\_\_\_\_%  
 \_\_\_\_\_VR\_\_\_\_\_%\_\_\_\_\_

## Classificação da DPOC:

1. ( ) A2. ( ) B3. ( ) C4. ( ) D

1. ( ) Estadio 12. ( ) 23. ( ) 34. ( )

## Vacinas:

1.( ) Pneumo23 2.( ) Pneumo13 3.( ) Influenza

## Confirmação da Realização da Vacina:

1.( ) Carteira de Vacinação2.( ) CRIE3.( ) Prontuário da Clínica de Vacinação

## Número de exacerbações da DPOC no período do estudo

PAC

Hospitalizações em Enfermaria

Hospitalizações em UTI

Utilização de serviços de saúde (hospitalização, PA/emergência) – por qualquer causa.

## Comportamento da Função Pulmonar no período do estudo:

CVF

VEF1

CPT

DLCO

VR

**Anexo 1 – Parecer do CEP SH nº 3.539.735, de 28 de agosto de 2019**

**CENTRO DE HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DE SANTA  
CATARINA - HEMOSC**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA DAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS POLISSACARÍDEA-23 E CONJUGADA -13 NA PREVENÇÃO DAS EXACERBAÇÕES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

**Pesquisador:** ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 13820419.6.0000.0110

**Instituição Proponente:** Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.539.735

**Apresentação do Projeto:**

Conforme previamente apresentado, o estudo apresentado se propõe a avaliar a eficácia das vacinas pneumocócicas injetáveis PPV-23 e PCV-13 na prevenção de exacerbações nos indivíduos portadores de DPOC. O estudo, retrospectivo, analisará dados dos últimos dois anos de três grupos de indivíduos portadores de DPOC (controle; vacinado com PCV-13 e PPV-23; vacinado apenas com PPV-23).

**Objetivo da Pesquisa:**

O estudo tem por objetivo avaliar a eficácia das vacinas pneumocócicas injetáveis PPV-23 e PCV-13 em prevenir exacerbações nos indivíduos portadores de DPOC.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os benefícios esperados com esta pesquisa é de que, comprovada a eficácia das vacinas pneumocócicas e o baixo número de reações adversas, as indicações da vacinação possam ser ampliadas para um maior número de pacientes na comunidade geral, inclusive com respaldo para incorporação da vacina pneumocócica-13 junto à rede pública para um

**Endereço:** Avenida Othon Gama D'Eça, Praça Dom Pedro I, 756  
**Bairro:** Centro **CEP:** 88.015-240  
**UF:** SC **Município:** FLORIANÓPOLIS  
**Telefone:** (48)3251-9826

**E-mail:** cep.fns@hemosc.org.br

**CENTRO DE HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DE SANTA  
CATARINA - HEMOSC**



Continuação do Parecer: 3.539.735

grupo maior de pacientes do que os atualmente contemplados.

Os riscos para os participantes seriam os seguintes: invasão de privacidade, responder a questões sensíveis, divulgação de dados confidenciais, cansaço ao responder as perguntas ou tomar o tempo do sujeito ao responder o questionário/entrevista.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto apresenta de forma clara e objetiva a justificativa e hipótese do estudo. A descrição da coleta ainda precisa de detalhamento, conforme indicado nas pendências.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos foram devidamente apresentados. O TCLE foi modificado de acordo com o modelo disponibilizado pelo CEP-HEMOSC e necessita mais alguns ajustes.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisadora adequou o projeto de acordo com as pendências emitidas, podendo, conforme decisão do colegiado, ser aprovado ad referendum.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A pesquisadora adequou o projeto de acordo com as pendências emitidas, podendo, conforme decisão do colegiado, ser aprovado ad referendum.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1344738.pdf	18/08/2019 23:44:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP_versao3.pdf	18/08/2019 23:30:42	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao3.pdf	18/08/2019 21:51:46	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao2.pdf	06/05/2019 16:03:55	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO	Aceito

Endereço: Avenida Othon Gama D'Eça, Praça Dom Pedro I, 756  
 Bairro: Centro CEP: 88.015-240  
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS  
 Telefone: (48)3251-9626 E-mail: cep.fns@hemosc.org.br

**CENTRO DE HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DE SANTA  
CATARINA - HEMOSC**



Continuação do Parecer: 3.539.735

Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao2.pdf	06/05/2019 16:03:55	KNABBEN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao1.pdf	06/05/2019 16:03:38	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	06/05/2019 16:01:09	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

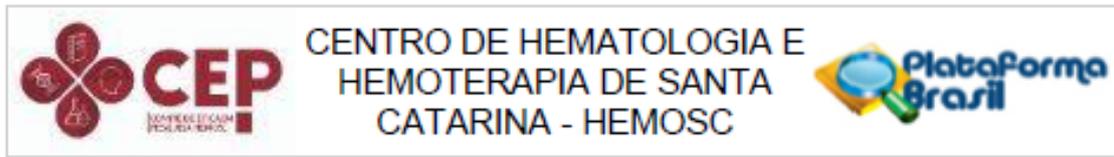
FLORIANOPOLIS, 28 de Agosto de 2019

---

**Assinado por:  
Jussara Carginin Ferreira  
(Coordenador(a))**

Endereço: Avenida Othon Gama D'Eça, Praça Dom Pedro I, 756  
 Bairro: Centro CEP: 88.015-240  
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
 Telefone: (48)3251-9826 E-mail: cep.fns@hemosc.org.br

Anexo 2 - Parecer do CEP SH nº 4.089.125, de 16 de junho de 2020



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA DAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS POLISSACARÍDEA-23 E CONJUGADA -13 NA PREVENÇÃO DAS EXACERBAÇÕES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

**Pesquisador:** ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 13620419.6.0000.0110

**Instituição Proponente:** Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.089.125

**Apresentação do Projeto:**

O Protocolo apresenta-se como a submissão de EMENDA e foi anteriormente apreciado por este Comitê de Ética, em 28/AGO/2019, recebendo APROVAÇÃO do colegiado.

Trata-se de um estudo de coorte histórica. A população do estudo é composta por pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). O objetivo principal é avaliar as exacerbações da DPOC em três grupos distintos: um grupo de pacientes vacinados somente com a vacina pneumocócica polissacarídea 23, um segundo grupo de pacientes vacinados com as vacinas pneumocócicas conjugada 13 e a vacina pneumocócica polissacarídea 23 (ambas as vacinas, com um intervalo mínimo de 6 meses a 1 ano entre elas, independente da sequência) e um terceiro grupo controle, representado por pacientes que nunca tomaram nenhuma vacina pneumocócica.

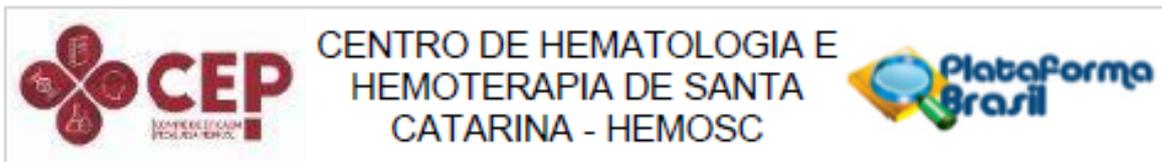
Os dados serão obtidos em dois locais: Hospital Nereu Ramos e Clínica Somed – Instituto do Sono e Medicina Respiratória. Nestes dois serviços a Pesquisadora Principal atua como médica assistente e dispõe de acesso aos prontuários, além de já possuir autorização dos responsáveis de ambas as Instituições para a realização desta pesquisa.

**Tamanho da Amostra:** 120

**Objetivo da Pesquisa:**

OBJETIVO PRINCIPAL

**Endereço:** Avenida Othon Gama D'Eça, Praça Dom Pedro I, 756  
**Bairro:** Centro **CEP:** 88.015-240  
**UF:** SC **Município:** FLORIANÓPOLIS  
**Telefone:** (48)3251-9826 **E-mail:** cep.fns@hemosc.org.br



Continuação do Parecer: 4.089.125

- Avaliar a eficácia das vacinas pneumocócicas injetáveis PPV-23 e PCV-13 em prevenir exacerbações nos indivíduos portadores de DPOC.

#### OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar os pacientes com DPOC vacinados com a(s) vacina(s) pneumocócica(s) a um grupo controle (sem vacinação pneumocócica).
- Determinar o número de exacerbações da DPOC.
- Determinar o número de PACs.
- Determinar o número de hospitalizações por exacerbações da DPOC e se ocorreram em enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI).
- Determinar a necessidade de utilização de serviços de saúde (hospitalização, pronto-atendimento ou emergência) – por qualquer causa (descompensação de outras comorbidades).
- Avaliar o comportamento das provas de função pulmonar no início e no final do período do estudo.
- Avaliar o relato de efeitos adversos às vacinas pneumocócicas e influenza.
- Classificar os pacientes de acordo com as categorias de GOLD.

Os objetivos estão de acordo com o item III da Resolução nº466/2012, do Conselho Nacional de Saúde; e não foram alterados conforme o Projeto de Pesquisa inicialmente apresentado a este CEP.

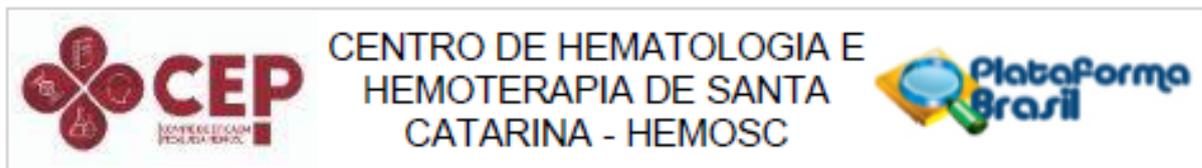
#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### RISCOS

Como se trata de um estudo de coorte histórica, a intervenção (vacinação) já ocorreu conforme indicação do médico assistente dos participantes não havendo riscos em relação aos efeitos colaterais no momento da pesquisa.

Os riscos: invasão de privacidade, responder a questões sensíveis, divulgação de dados confidenciais, cansaço ao responder as perguntas, sentir tosse, falta de ar ou outro sintoma respiratório durante os minutos da entrevista ou tomar o tempo do sujeito ao responder às perguntas.

Endereço: Avenida Othon Gama D'Eça, Praça Dom Pedro I, 756  
 Bairro: Centro CEP: 88.015-240  
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
 Telefone: (48)3251-9826 E-mail: cep.fns@hemosc.org.br



Continuação do Parecer: 4.089.125

## BENEFÍCIOS

Pacientes com DPOC apresentam risco aumentado de infecções respiratórias, incluindo a doença pneumocócica. Esta intervenção (vacinas pneumocócicas) pode ser efetiva em reduzir o crescimento bacteriano nas vias aéreas dos pacientes com DPOC, além de evitar o desenvolvimento da doença pneumocócica quando estes indivíduos forem expostos ao *Streptococcus Pneumoniae*, uma vez que já apresentam anticorpos contra este agente. Desta forma, acredita-se que a vacina irá reduzir a incidência das exacerbações da DPOC. Existem poucos estudos avaliando a eficácia das vacinas em pacientes com DPOC. As exacerbações da DPOC são comuns e aumentam a morbimortalidade nesta população de indivíduos. A DPOC foi a terceira principal causa de mortalidade mundial em 2010 e a nona causa de DALYs (Disability-adjusted life years), que representa o número de anos de vida perdidos ajustado por incapacidade, naquele mesmo ano. Desta forma, torna-se importante o conhecimento acerca desta estratégia de prevenção que é a vacinação.

Os RISCOS e BENEFÍCIOS estão descritos de acordo com o item V da Resolução nº466/2012, do Conselho Nacional de Saúde e não foram alterados conforme o Projeto de Pesquisa inicialmente apresentado a este CEP.

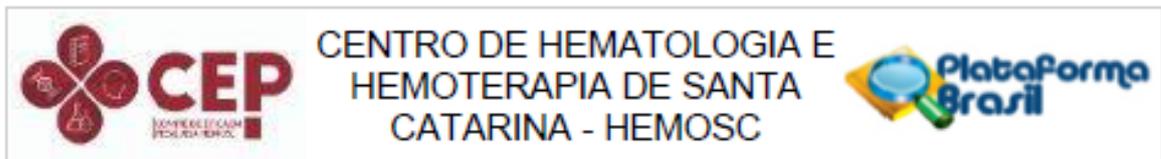
### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foram informadas as seguintes CONSIDERAÇÕES, referente à Submissão de Emenda ao Protocolo de Pesquisa:

Em decorrência da pandemia Covid-19, momento em que as consultas ambulatoriais estão suspensas, prejudicando a coleta dos dados (paralisada nos últimos 45 dias, sem previsão de normalização dos atendimentos), faz-se necessária uma nova solicitação a este projeto, acrescentando-se a modalidade de consulta a distância (consulta por vídeo, telemedicina) para a aplicação dos questionários e o preenchimento da ficha de coleta de dados, além da confirmação da situação vacinal, após autorização do paciente (TCLE).

Solicita-se também a prorrogação do período da análise dos prontuários a partir do período de 01/02/2014 até 31/12/2020, podendo ser prorrogado caso não se obtenha o número amostral pré-definido.

Endereço: Avenida Othon Gama D'Eça, Praça Dom Pedro I, 756  
 Bairro: Centro CEP: 88.015-240  
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
 Telefone: (48)3251-9826 E-mail: cep.fns@hemosc.org.br



Continuação do Parecer: 4.089.125

Tais medidas fazem-se necessárias pois trata-se de uma Dissertação de Mestrado, com prazo a ser cumprido.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Toda a documentação obrigatória, constante na Resolução nº466/2012 e Regimento Interno do CEP-HEMOSC, já foi apresentada anteriormente, quando da apresentação inicial do Protocolo de Pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O colegiado aprovou a emenda apresentada e ratifica a inexistência de PENDÊNCIAS ou INADEQUAÇÕES no protocolo de pesquisa em tela.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

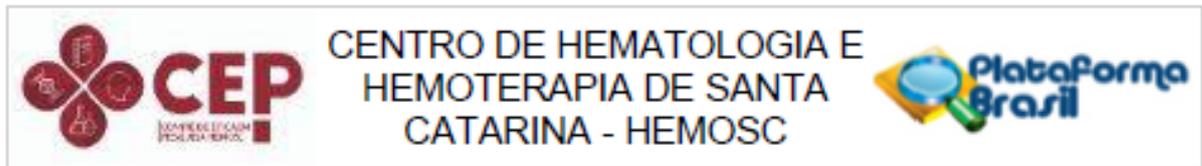
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1552011_E1.pdf	12/05/2020 18:35:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP_versao3.pdf	18/08/2019 23:30:42	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao3.pdf	18/08/2019 21:51:46	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao2.pdf	06/05/2019 16:03:55	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao1.pdf	06/05/2019 16:03:38	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	06/05/2019 16:01:09	ADRIANA DE SIQUEIRA CARVALHO KNABBEN	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Avenida Othon Gama D'Eça, Praça Dom Pedro I, 756  
 Bairro: Centro CEP: 88.015-240  
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS  
 Telefone: (48)3251-9826 E-mail: cep.fns@hemosc.org.br



Continuação do Parecer: 4.089.125

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 16 de Junho de 2020

---

**Assinado por:**  
**Jussara Carginin Ferreira**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Avenida Othon Gama D'Eça, Praça Dom Pedro I, 756  
**Bairro:** Centro **CEP:** 88.015-240  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3251-9826 **E-mail:** cep.fns@hemosc.org.br

### Anexo 3 – Questionário *COPD Assessment Test* (CAT)

O seu nome:

Data de hoje:



## Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™–CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) causa no seu bem-estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz       Estou muito triste

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tenho tosse o tempo todo	<input type="text"/>
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma pressão no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto uma grande pressão no peito	<input type="text"/>
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	<input type="text"/>
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Durmo profundamente	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Tenho muita energia (disposição)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	<input type="text"/>
			<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b> <input type="text"/>

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logótipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.  
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

**Anexo 4 – Escala de Dispneia mMRC****ESCALA DE DISPNEIA MRC MODIFICADO**

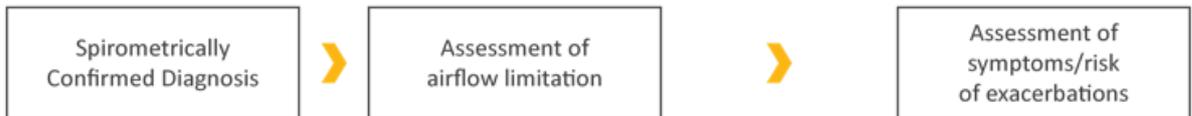
- 0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
- 1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
- 2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
- 3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
- 4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

---

(Modificado de: Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9)

**Anexo 5 – Classificação da DPOC: de acordo com GOLD (59) em grupos A B C e D e função pulmonar (estádios I, II, III e IV)**

**▶ THE REFINED ABCD ASSESSMENT TOOL**



Post-bronchodilator  $FEV_1/FVC < 0.7$

Grade	$FEV_1$ (% predicted)
<b>GOLD 1</b>	$\geq 80$
<b>GOLD 2</b>	50-79
<b>GOLD 3</b>	30-49
<b>GOLD 4</b>	$< 30$

**Moderate or Severe Exacerbation History**

- $\geq 2$  or  $\geq 1$  leading to hospital admission
- 0 or 1 (not leading to hospital admission)

<b>C</b>	<b>D</b>
<b>A</b>	<b>B</b>

mMRC 0-1    mMRC  $\geq 2$   
 CAT  $< 10$     CAT  $\geq 10$

**Symptoms**