



Mortalidade e custos da pneumonia pneumocócica em adultos: um estudo transversal

Lessandra Michelin^{1,a}, Fernanda M. Weber^{1,b}, Bruna W. Scolari^{2,c},
Bruna K. Menezes^{1,d}, Maria Carolina Gullo^{3,e}

1. Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS), Brasil.
 2. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS), Brasil.
 3. Departamento de Ciências Econômicas, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS), Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-2169-792X>
b. <http://orcid.org/0000-0001-8297-1190>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9019-7000>
d. <http://orcid.org/0000-0003-0503-750X>
e. <http://orcid.org/0000-0002-3835-8222>

Recebido: 30 novembro 2018.
Aprovado: 14 março 2019.

Trabalho realizado no Hospital Geral, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A pneumonia pneumocócica é uma causa significativa de morbimortalidade entre adultos. Desta maneira, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a mortalidade intra-hospitalar e os custos relacionados à doença adquirida em adultos. **Métodos:** Este estudo transversal utilizou prontuários de pacientes adultos com pneumonia pneumocócica internados em um hospital universitário no Brasil, de outubro de 2009 a abril de 2017. Todos os pacientes com idade ≥ 18 anos e diagnosticados com pneumonia pneumocócica foram incluídos. Dados como os fatores de risco, a internação em unidade de terapia intensiva, o tempo de internação, a mortalidade hospitalar e os custos diretos e indiretos foram analisados. **Resultados:** No total, 186 pacientes foram selecionados. A taxa média de mortalidade intra-hospitalar foi de 18% para adultos com idade < 65 anos e 23% para os idosos (≥ 65 anos). A pneumonia pneumocócica bacterêmica acometeu 20% dos pacientes em ambos os grupos, principalmente por doença respiratória crônica (OR ajustada: 3,07; IC95%: 1,23-7,65; $p < 0,01$). Após levantamento das internações ocorridas no período de sete anos de tratamento, verificou-se que os custos diretos e indiretos totais anuais foram de US\$ 28.188 para adultos < 65 anos (US\$ 1.746 per capita) e US\$ 16.350 para os idosos (US\$ 2.119 per capita). **Conclusão:** A pneumonia pneumocócica continua sendo uma importante causa de morbimortalidade entre adultos, afetando significativamente os custos diretos e indiretos. Esses resultados sugerem a necessidade de estratégias de prevenção para todos os adultos, especialmente para pacientes com doenças respiratórias crônicas.

Descritores: Pneumocócica; Doença pneumocócica; Pneumonia; Custos hospitalares; Mortalidade.

INTRODUÇÃO

A infecção pneumocócica é uma causa significativa de morbimortalidade em todo o mundo. O *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumococo, é o principal agente etiológico da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças e adultos.^(1,2) Idosos e pacientes com condições crônicas (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica, doença cardiovascular crônica, doença cerebrovascular, doença renal crônica, hepatopatia crônica ou diabetes mellitus) e pessoas imunodeprimidas correm risco de Pneumonia Pneumocócica (PP) e Pneumonia Pneumocócica Bacterêmica (PPB).⁽³⁻⁷⁾

Ruiz et al. realizaram um estudo publicado em 2017, comparando adultos de 18 a 64 anos e idosos (com idade ≥ 65 anos) diagnosticados com PP, e constataram que pacientes com idade ≥ 65 anos apresentavam uma taxa de mortalidade maior em 30 dias de internação; entretanto, os idosos que foram internados com menor frequência em unidades de terapia intensiva (UTIs) tiveram menor tempo de internação hospitalar.⁽⁸⁾ Dados epidemiológicos da Europa revelaram 21.118 casos confirmados de doença pneumocócica em 2015, com uma taxa de mortalidade de 14% (1.312 pacientes) e com

custos hospitalares para PP e PPB de aproximadamente 13.611 euros (EUR) por paciente hospitalizado.⁽⁹⁾

As hospitalizações de pacientes com mais de 50 anos têm um impacto econômico maior, comparado com hospitalizações de indivíduos com 18 anos ou menos (custo médio por episódio de 5.000 euros contra 2.750 euros, respectivamente).^(10,11) Essas taxas de mortalidade e esses custos são maiores nos países em desenvolvimento, entretanto os dados publicados sobre PP em adultos e seu impacto nos sistemas de saúde ainda são escassos.⁽¹¹⁾ Assim, o presente estudo complementa a literatura que trata da mortalidade intra-hospitalar por PP e dos custos diretos e indiretos relacionados à doença, comparando pacientes idosos e jovens adultos, em um hospital universitário no Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Este estudo transversal utilizou os prontuários de pacientes adultos com diagnóstico de PP hospitalizados no Hospital Geral de Caxias do Sul, Brasil. O período do estudo foi de outubro de 2009 a abril de 2017 e foram

Endereço para correspondência:

Lessandra Michelin. Diretoria Hospital Geral, Universidade de Caxias do Sul, Rua Prof Antonio Vignolli, 255, CEP 95070-561, Caxias do Sul, RS, Brasil.
Tel.: +55 54 9 9163-6437. E-mail: lessandra@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

incluídos todos os pacientes com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de PP ou PPB. A aprovação ética para análise dos registros hospitalares foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul (n.º 2.360.724).

Diagnóstico clínico e microbiológico de PP e PPB

A PAC foi diagnosticada com base em achados radiográficos (outros tipos de infiltrados que são compatíveis com o diagnóstico de pneumonia na radiografia de tórax, tomografia ou ressonância magnética) e em achados clínicos (sintomas clínicos de início agudo que sugeriam infecção do trato respiratório inferior, como tosse, produção de expectoração, febre, dor torácica pleural ou dispneia). Foram utilizados também métodos, como microscopia e testes fenotípicos, para identificar *Streptococcus pneumoniae*.⁽¹²⁾ A PP foi definida com pelo menos um resultado positivo para *S. pneumoniae* no escarro, no aspirado traqueal e/ou no Lavado Broncoalveolar (LBA) associado às características clínicas e radiográficas da PAC. Espécimes de escarro com < 10 células epiteliais escamosas, > 25 polimorfonucleares por campo de baixa potência (aumento, $100\times$) e presença predominante de diplococos Gram-positivos foram considerados suficientes para o diagnóstico. Foram consideradas significativas para PP culturas semiquantitativas de $> 10^5$ colônias/mL para amostras de aspiração traqueal e $> 10^4$ colônias/mL para amostras de LBA. A PPB foi diagnosticada com base no isolamento de *S. pneumoniae* de hemoculturas obtidas antes na administração parenteral de antibióticos em um paciente com PAC.

Variáveis analisadas e covariáveis

O impacto da mortalidade associada à PP em adultos (com idade < 65 anos e idade ≥ 65 anos) foi avaliado pelas características demográficas (gênero, idade, ocupação e renda) e características clínicas. Os pacientes que foram categorizados como "dependentes" foram aqueles que relataram não ter fonte de renda própria (desempregados, estudantes e pessoas morando com parentes); os pacientes de baixa renda foram aqueles que declararam ganhos mensais de US\$ 1.190 ou menos; os pacientes de renda média foram aqueles que ganharam até US\$ 2.975 mensais, e os pacientes de alta renda foram aqueles que relataram mais de US\$ 2.975 de renda mensal.⁽¹³⁾ As seguintes covariáveis clínicas foram analisadas: diagnóstico de pneumonia bacteriana e não bacterêmica, internação e tempo de internação para tratamento na UTI, tempo total de internação e óbitos relacionados, bem como as comorbidades da doença cardiovascular crônica (cardiopatias isquêmicas, doença coronariana, insuficiência cardíaca, arritmia), doença respiratória crônica (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica), doença hepática crônica (cirrose, hepatite viral crônica), insuficiência renal (lesão renal aguda, doença renal crônica), doença neurológica crônica (acidente vascular cerebral, demência), imunossupressão (alteração na imunidade causada por medicação ou

doença diferente da síndrome da imunodeficiência adquirida), diabetes mellitus, tabagismo, vírus da imunodeficiência humana (HIV, vivendo com vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida e $CD4 \leq 200$ células/mm³) e abuso de álcool (ingestão diária de álcool de 80 g para homens ou 60 g para mulheres, durante pelo menos os 12 meses anteriores à inclusão no estudo).^(1,4,5)

Análise de custos diretos e indiretos

O custo por internação hospitalar foi analisado como custo direto ao Sistema Único de Saúde (SUS) e definido pelos seguintes fatores: tempo de permanência hospitalar, medicamentos, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos cirúrgicos e broncoscopia, custo diário da UTI, custos médicos e outros gastos com saúde. Já os custos indiretos consistiram nas despesas do paciente e/ou do cuidador e foram associados à ausência no trabalho e ao impacto relacionado a este fator. O custo total foi definido da seguinte forma: custo total = custos diretos + custos indiretos.⁽¹⁴⁾

Os pacientes dependentes tinham um cuidador principal com um período de acompanhamento mais longo no hospital, cujas horas de ausência relacionadas ao trabalho foram consideradas na análise como custo indireto. A média da taxa salarial nacional foi obtida do Cadastro Geral de Empregados e Desemprego do Ministério do Trabalho e Emprego.⁽¹⁵⁾ Note-se que os valores em reais (BRL) foram convertidos em dólares norte-americanos (USD) à taxa de 1 USD = BRL 3,18.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas em relação às variáveis demográficas e clínicas, e os resultados foram apresentados como frequências e porcentagens, médias e desvios padrão (DP), ou medianas e intervalos interquartis. As características dos pacientes foram comparadas entre os dois grupos (adultos mais jovens e pacientes idosos), assim como as variáveis relacionadas a PP, comorbidades, tempo de internação, admissão na UTI e desfechos. Os métodos utilizados foram o de Kaplan-Meier, para determinar associações entre grupos etários e sobrevida, os Testes de qui-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para a comparação de variáveis qualitativas e o teste T de Student, para variáveis quantitativas. As análises multivariadas foram relatadas como razão de possibilidades (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC), e tiveram os pacientes mais jovens (idade < 65 anos) como o grupo de referência. O modelo estatístico foi estimado por meio de regressão logística com o teste de Wald. Os modelos finais foram criados para prever morte hospitalar e bacteremia, avaliando o desempenho geral dos modelos, ou seja, a variação do desfecho previsto explicado pelas variáveis independentes, utilizando os valores de Cox e Snell R-quadrado (R² ajustado). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. É importante ressaltar que todas as análises estatísticas foram realizadas com o software R, versão 3.3.3 para Windows.

RESULTADOS

No total, 186 pacientes com critérios PP ou PPB foram incluídos no estudo e nenhum foi previamente vacinado com qualquer vacina pneumocócica. Destes pacientes, 127 eram adultos com idade entre 18 e 64 anos, e 59 eram idosos com 65 anos ou mais. A idade média para adultos com idade < 65 anos foi de 46 ± 11,5 anos e a média de idade para o grupo de idosos foi de 70 ± 4,8 anos. A maioria dos pacientes idosos era dependente ou de baixa renda. A Tabela 1 resume todas as características dos pacientes, estratificadas por idade.

O protocolo institucional de tratamento antimicrobiano para PAC foi baseado na diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), obtendo-se a adesão plena por meio da verificação do Serviço de Controle de Infecção. Todos os casos clínicos foram discutidos diariamente com essa equipe, tanto nas unidades de terapia intensiva como nos departamentos clínico e de emergência. A terapia hospitalar empírica para PAC, ajustada para epidemiologia local, inclui o uso de penicilinas com inibidores de betalactamases ou cefalosporinas de terceira geração, com ou sem associação com macrolídeos, dependendo da gravidade do paciente. Todas as cepas de pneumococo foram isoladas de ambas as vias respiratórias e as hemoculturas

foram sensíveis a penicilinas, cefalosporinas, quinolonas e vancomicina. No entanto, observou-se nas cepas do trato respiratório 12% de resistência à eritromicina e 33% de resistência ao sulfametoxazol/trimetoprim. Assim, o tratamento antimicrobiano empírico não mostrou impacto na taxa de mortalidade das diferentes faixas etárias da população estudada, devido à baixa taxa de resistência bacteriana ao tratamento padrão para PP e PPB.

A PPB acometeu 20% dos pacientes selecionados, sem diferença entre os dois grupos etários (p = 0,86). No entanto, comorbidades, como cardiopatia crônica, doença respiratória crônica e imunossupressão, foram mais frequentes na população idosa (p < 0,01), enquanto doença hepática crônica, doença renal crônica e infecção pelo HIV foram observadas com maior frequência na população de adultos mais jovens (p < 0,01). Além disso, doenças de natureza neurológica crônica, diabetes mellitus, tabagismo e abuso de álcool não diferiram significativamente entre os dois grupos etários.

Um total de 25,6% dos pacientes com menos de 65 anos e 28,8% dos idosos foram internados na UTI, e o tempo médio de permanência foi de três dias para ambos os grupos. Já o tempo médio total de permanência hospitalar foi de 10 dias para os adultos mais jovens e de 14 dias para os idosos. Durante o

Tabela 1. Características dos pacientes com pneumonia pneumocócica.

Característica	Idade < 65 anos (n = 127)	Idade ≥ 65 anos (n = 59)	Valor de P
Homens, n (%)	78 (62.4)	40 (67.8)	0.40
Idade (anos), média (DP)	46 (36-55)	70 (67-72)	0.001
Renda média, n (%)			
Dependente	38 (30)	17 (29)	0.30
Baixa	80 (63)	42 (71)	
Média	9 (7)	0 (0)	
Alta	0 (0)	0 (0)	
Pneumonia, n (%)			
Pneumonia pneumocócica	102 (80)	48 (81)	0.86
Pneumonia pneumocócica bacterêmica	25 (20)	11 (19)	
Comorbidades, n (%)			
Doença cardíaca crônica	36 (28.3)	31 (52.5)	< 0.01
Doença respiratória crônica	47 (37.0)	35 (59.3)	< 0.01
Doença hepática crônica	11 (8.6)	0 (0)	< 0.01
Doença renal crônica	11 (8.6)	3 (5.0)	< 0.01
HIV	29 (22.8)	0 (0)	< 0.01
Doença neurológica crônica	8 (6.3)	5 (8.5)	0.60
Imunossupressão	19 (14.9)	17 (28.8)	0.02
Diabetes mellitus	6 (4.7)	4 (6.7)	0.50
Tabagismo	46 (36.2)	24 (40.6)	0.60
Abuso de álcool	25 (19.7)	10 (16.9)	0.60
Admissão na UTI, n (%)	33 (25.6)	17 (28.8)	0.10
Tempo médio de permanência (dias)			
Total	10 (7-15)	14 (5-22)	0.46
UTI	3 (0-5)	2 (0-3)	0.40
Óbitos, n (%)	23 (18.1)	14 (23.7)	0.34

DP: desvio padrão, HIV: vírus da imunodeficiência humana, UTI: unidade de terapia intensiva.

período do estudo, 37 pacientes morreram (19,9%), o que representa 18,1% dos adultos jovens e 23,7% dos idosos. A curva de Kaplan-Meier apresentada na Figura 1 mostra a curva de sobrevida dos pacientes de acordo com a idade e o tempo de internação hospitalar. Ambos os grupos tiveram resultados semelhantes até

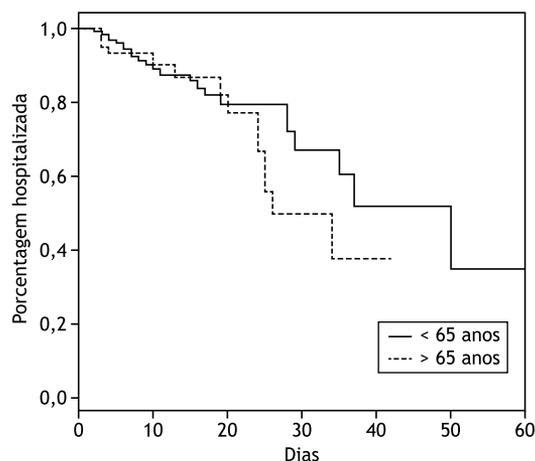


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier sobre análise de sobrevida hospitalar de pacientes adultos (< 65 anos) e idosos (> 65 anos) com doença pneumocócica pulmonar.

o 20.º dia de internação, porém, após este período, houve diminuição na sobrevida dos pacientes idosos.

Quanto ao risco de morte intra-hospitalar por PP, a admissão na UTI estava associada à maior taxa de mortalidade (OR: 156,3; IC95%: 34,1-715,9, $p < 0,001$), sem diferença significativa entre as taxas dos dois grupos etários (OR: 1,41, IC 95%: 0,66-2,98, $p = 0,40$), como mostra a Tabela 2. Em relação às comorbidades avaliadas para PPB, em ambas as faixas etárias, apenas a doença respiratória crônica teve impacto (OR ajustada: 3,07; IC95%: 1,23-7,65; $p < 0,01$) (Tabela 3).

Os custos relacionados com PP e PPB foram descritos na Tabela 4. O valor médio gasto com custos diretos e indiretos anuais foi de USD 28.188 para doentes adultos com idade < 65 anos e USD 16.350 para doentes com idade ≥ 65 anos. Durante o período de sete anos de estudo, o custo direto anual total para PP foi de US\$ 24.458 para adultos com idade < 65 anos e US\$ 14.676 para idosos. Os custos por paciente hospitalizado, considerando os custos diretos e indiretos, foram de US\$ 1.746 para adultos com idade < 65 anos e US\$ 2.119 para idosos. O Ministério da Saúde brasileiro gastou US\$ 1.515 em custos diretos para cada adulto hospitalizado com idade < 65 anos com PP e US\$ 1.902 com custos diretos por paciente com idade ≥ 65 anos.

Tabela 2. Análise de regressão logística multivariada prevendo mortalidade hospitalar associada à pneumonia pneumocócica.

Fator de risco	OR	IC 95%	Valor de P
Idade ≥ 65 anos	1.41	0.66-2.98	0.40
Doença respiratória crônica	0.40	0.18-0.88	0.02
Doença cardíaca crônica	1.10	0.52-2.32	0.80
Doença hepática crônica	1.56	0.39-6.20	0.50
Doença renal crônica	2.43	0.76-7.74	0.15
HIV	0.60	0.20-1.85	0.35
Doença neurológica crônica	1.89	0.55-6.50	0.31
Imunossupressão	0.97	0.39-2.52	0.94
Tabagismo	1.17	0.56-2.43	0.70
Abuso de álcool	1.52	0.60-3.60	0.35
Diabetes mellitus	0.43	0.05-3.52	0.40
Pneumonia pneumocócica bacterêmica	0.57	0.25-1.32	0.20
Mortalidade na UTI	156.3	34.1-715.9	< 0.001

HIV: vírus da imunodeficiência humana, UTI: unidade de terapia intensiva, OR: odds ratio, IC: intervalo de confiança.

Tabela 3. Análise de regressão logística multivariada prevendo fatores de risco associados à pneumonia pneumocócica bacterêmica.

Fator de risco	OR ajustada	IC 95%	Valor de P
Idade ≥ 65 anos	0.77	0.32-1.90	0.58
Doença respiratória crônica	3.07	1.23-7.65	0.01
Doença cardíaca crônica	0.88	0.36-2.16	0.77
Doença hepática crônica	0.76	0.16-3.23	0.68
HIV	1.16	0.37-3.64	0.80
Doença neurológica crônica	1.87	0.35-9.89	0.43
Imunossupressão	2.55	0.80-8.18	0.09
Diabetes mellitus	0.60	0.13-2.81	0.53

HIV: vírus da imunodeficiência humana, OR: odds ratio, IC: intervalos de confiança.

Tabela 4. Custos relacionados à hospitalização por pneumonia pneumocócica.

Custos	Idade < 65 anos	Idade ≥ 65 anos
Custos diretos per capita	USD 1,515	USD 1,902
Custos indiretos per capita	USD 231	USD 216
Custo total per capita	USD 1,746	USD 2,119
Custo anual total	USD 28,188	USD 16,350

USD: dólar norte-americano.

DISCUSSÃO

A doença pneumocócica tem alta incidência entre adultos com idade < 65 anos e entre os idosos, contribuindo com custos diretos e indiretos significativos para o sistema público de saúde. Embora a PP acometa principalmente pacientes com comorbidades, não foi observada diferença na taxa de mortalidade entre os pacientes com idade < 65 anos e aqueles com idade ≥ 65 anos. No entanto, pacientes com doenças respiratórias crônicas têm maior risco de pneumonia bacteriana, mas o risco de mortalidade desses pacientes não foi maior, em comparação com pacientes sem essa comorbidade.

A população estudada foi estratificada em um grupo formado por adulto mais jovem (com idade entre 18 e 64 anos) e outro por idosos (com idade ≥ 65 anos). Não foram encontradas diferenças estatísticas para taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os dois grupos, demonstrando a significância desta doença para pacientes adultos de todas as idades. Em um estudo realizado em 2017, os pacientes idosos apresentaram maior mortalidade em 30 dias (OR: 6,83; IC95%: 1,22-38,22; $p = 0,028$) que os adultos mais jovens, e esse desfecho pode estar relacionado à imunossenescência, pois os participantes foram idosos saudáveis e funcionais.⁽⁸⁾

A presença de doenças crônicas influencia tanto a chance de adquirir PP devido a alterações na resposta imune quanto a gravidade da doença e seus desfechos. Por isso, pacientes com comorbidades têm uma alta taxa de mortalidade relacionada a doenças pneumocócicas em períodos curtos (30 dias) e em longo prazo (um ano). As comorbidades associadas à PP são doenças cardíacas, respiratórias e hepáticas crônicas; insuficiência renal aguda ou crônica; imunossupressão; doenças neurológicas crônicas (entre pacientes institucionalizados); HIV; diabetes mellitus; tabagismo, e abuso de álcool.^(16,17)

No presente estudo, a cardiopatia ocorreu em 52,5% dos idosos ($p < 0,01$) e não teve impacto na taxa de mortalidade em nenhuma das faixas etárias (OR: 1,1; IC95%: 0,52-2,32; $p = 0,8$). Musher et al. demonstraram que 19,4% dos pacientes internados no hospital com PP tiveram mais de um evento cardíaco durante a hospitalização.⁽¹⁸⁾ Segundo Corrales-Medina et al., pacientes acometidos por cardiopatia representam um quarto dos pacientes com PAC e têm um risco de 60% de mortalidade em 30 dias, especialmente em casos de insuficiência cardíaca (OR: 4,3), arritmia (OR: 1,8) ou doença coronariana (OR: 1,5).⁽¹⁹⁾

Torres et al., em um trabalho sobre revisão de fatores de risco para doença pneumocócica, mostraram que a doença pulmonar crônica era um fator de risco independente para a PAC pneumocócica, especialmente em idosos,⁽¹⁶⁾ uma vez que a doença pulmonar obstrutiva crônica e a asma brônquica foram as comorbidades mais prevalentes encontradas em ambos os grupos etários da população estudada, com risco aumentado de pneumonia bacterêmica (OR ajustada: 3,07; IC95%: 1,23-7,65; $p < 0,01$). Assim, os pacientes têm alterações na arquitetura do pulmão que os predispõem a infecções respiratórias e os adultos com asma têm um risco atribuível de 12% a 17% de adquirir infecções pneumocócicas invasivas, especialmente se houver frequente exacerbação da asma.^(20,21)

A doença pneumocócica foi previamente identificada como uma causa significativa de morbidade em pacientes cirróticos. No entanto, neste estudo, apenas 11 pacientes com idade < 65 anos tinham doença hepática e não houve impacto dessa condição na mortalidade (OR: 1,56; IC 95%: 0,39-6,20, $p = 0,5$). Um estudo publicado em 2011 mostrou que pacientes cirróticos tinham um risco maior de PAC (46,3% vs. 33%, $p = 0,007$).⁽²²⁾ Já em um estudo espanhol, pacientes com idade entre 18 e 64 anos portadores de hepatopatia apresentaram maior índice de internação por PP (OR: 56,3; IC95%: 49,1-64,6) do que pacientes com idade ≥ 65 anos (OR: 15,0, IC95%: 13,1-17,2).⁽²³⁾

Em relação à doença renal crônica, ressalta-se que esta é uma importante causa de mortalidade em todo o mundo e que a incidência de pneumonia em pacientes em diálise é de 27,9/100 pessoas/ano, com uma taxa de sobrevida em de 0,51 ao ano.⁽²⁴⁾ No presente estudo, a insuficiência renal crônica foi mais prevalente na população com idade < 65 anos ($p < 0,01$), mas não houve impacto dessa condição na mortalidade ($p = 0,15$). Vários estudos sugeriram uma relação entre doença renal crônica e PP, embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não sejam ainda compreendidos inteiramente.⁽²⁵⁾

Inúmeros estudos existentes sugeriram que um alto risco de doença pneumocócica está associado à imunodeficiência primária devida a defeitos de células B.⁽²⁶⁾ Tumores sólidos e malignidades hematológicas também predispõem os indivíduos a infecções, especialmente por bactérias gram-positivas.⁽²⁷⁾ Na população estudada, a imunossupressão foi mais prevalente nos idosos ($p = 0,02$).

A infecção por HIV também foi um fator de risco relevante para PP ($p < 0,01$) no grupo de adultos mais jovens, sem impacto na mortalidade ou na PPB. O risco de doença pneumocócica invasiva tem se mostrado elevado em pacientes acometidos por HIV, especialmente aqueles com molécula CD4 < 200 células/mm³, mesmo com o uso adequado de terapia antirretroviral.^(28,29) Estudos avaliaram a relação entre tabagismo e doença pneumocócica em adultos, como, por exemplo, um estudo realizado em 2015 por Chun et al., em que os autores não encontraram associação direta entre o tabagismo passivo e a doença pneumocócica invasiva em 171 crianças e também nenhuma associação com a PP.⁽³⁰⁾ Já Nuorti et al. constataram que o tabagismo ativo era um forte fator de risco para doença invasiva em adultos imunocompetentes (OR: 4,1, IC 95%: 2,4-7,3).⁽³¹⁾ Em outro estudo publicado em 2017, o tabagismo foi associado à diminuição do risco de mortalidade (OR 0,52, IC 0,31-0,87).⁽³²⁾ No entanto, no presente estudo, o uso de tabaco não teve impacto sobre PP ou PPB entre as faixas etárias avaliadas.

O abuso do álcool tem sido associado ao risco independente de adquirir a PAC;⁽³³⁾ segundo um estudo com 19.000 indivíduos acompanhados por 10 anos, a mortalidade geral atribuída à PP entre os usuários de álcool foi de 30%, em comparação com 17% entre os não usuários de álcool.⁽³⁴⁾ No presente estudo, 25 adultos (19,7%) com idade < 65 anos e 10 idosos (16,9%) foram classificados na categoria "abuso de álcool". Não foi encontrado nenhum impacto em relação ao abuso de álcool na taxa de mortalidade durante a internação hospitalar ($p = 0,35$). Doenças neurológicas crônicas e diabetes mellitus também não tiveram impacto na taxa de mortalidade. Enquanto as doenças neurológicas crônicas têm uma incidência maior nos idosos, a diabetes mellitus mostra-se mais associada à PP em pacientes com idade < 40 anos, com um risco maior de pneumonia bacterêmica (ORs: 1,4 a 4,6).⁽¹⁶⁾

Dessa maneira, observou-se que a PPB afetou 20% dos pacientes selecionados, sem diferença entre os grupos etários ($p = 0,86$), e que não houve impacto no tempo de internação ou na taxa de mortalidade intra-hospitalar. Essa incidência de PPB corresponde a dados publicados anteriormente mostrando que 25% a 30% dos pacientes com PP tinham bacteremia concomitante e que aproximadamente 75% de todas as doenças pneumocócicas eram PP não bacterêmicas.⁽³⁵⁾ O tempo de internação por PP ou PPB foi maior em pacientes idosos (média: 14 dias), assim como a taxa de admissão na UTI (28,8% entre idosos vs. 25,6% entre os adultos mais jovens). Um estudo realizado

na Holanda em 2016 teve resultados semelhantes, com tempo médio de internação de 12 dias.⁽¹⁰⁾ Já Ruiz et al. identificaram risco de mortalidade na UTI de 4,2 ($p = 0,10$);⁽⁸⁾ no entanto, no presente estudo, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi maior (OR: 156,3), porque todos os 37 pacientes que morreram estavam na UTI.

Em termos de custos relacionados com PP e PPB, o valor médio gasto anualmente em custos diretos e indiretos foi superior na população com idade < 65 anos (USD 28.188 para adultos mais jovens vs. USD 16.350 para idosos), devido ao número de adultos de faixa etária mais jovem matriculados e aos custos indiretos relacionados à hospitalização da população economicamente ativa. Já na análise per capita, no entanto, o custo foi maior para a população idosa (US\$ 2.119 contra US\$ 1.746 para adultos com idade < 65 anos), devido aos custos diretos da hospitalização prolongada e à incidência de comorbidades. Um estudo europeu mostrou que os custos diretos médios do tratamento da PAC eram de EUR\$ 196 no cenário ambulatorial e de EUR\$ 1.553 no ambiente hospitalar, e um estudo japonês demonstrou um custo médio de tratamento hospitalar de US\$ 4.851.^(36,37)

É preciso citar as limitações do presente trabalho, que incluíram falta de dados sobre a mortalidade ambulatorial dos pacientes que não foram internados no período de 30 dias, além da relação de associação entre a mortalidade e os sorotipos pneumocócicos e o status da vacina contra influenza nos pacientes. Dados sobre acompanhamento ambulatorial seriam relevantes para avaliar a qualidade de vida após a alta hospitalar, assim como a associação do sorotipo e o impacto da vacinação pneumocócica nessa população. Apesar da falta de dados sobre a vacinação contra influenza, nenhuma coinfeção com o vírus foi diagnosticada na população do estudo.

Em conclusão, apesar de ser um estudo monocêntrico, os resultados demonstram um importante impacto no custo e na mortalidade entre a população adulta analisada. A incidência de doença e a mortalidade foram semelhantes nas duas faixas etárias estudadas, independentemente das comorbidades, com discreto aumento de PP na população com doenças respiratórias crônicas. O impacto econômico pode afetar tanto o sistema público de saúde em custos diretos quanto a sociedade por meio de custos indiretos. Portanto, medidas preventivas devem ser urgentemente encorajadas em todas as faixas etárias e estudos de custo-efetividade devem ser realizados para avaliar o possível impacto de estratégias preventivas, como a vacina pneumocócica, para toda a população adulta.

REFERÊNCIAS

- Vila-Corcoles A, Aguirre-Chavarría C, Ochoa-Gondar O, Diego C, Rodríguez-Blanco T, Gomez F, et al. Influence of chronic illnesses and underlying risk conditions on the incidence of pneumococcal pneumonia in older adults. *Infection*. 2015;43(6):699-706. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-015-0801-y>. PMID:26037386.
- Corrêa RA, José BPS, Malta DC, Passos V, França EB, Teixeira RA, et al. Carga de doença por infecções do trato respiratório inferior no Brasil, 1990 a 2015: estimativas do estudo Global Burden of Disease 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Supl. 1):171-81. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050014>. PMID:28658381.

3. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, Peyrani P, Uriarte SM, Arnold FW, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43(6):729-38. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-015-0837-z>. PMID:26424683.
4. Cillóniz C, Torres A, Manzardo C, Gabarrus A, Ambrosioni J, Salazar A, et al. Community-acquired pneumococcal pneumonia in virologically suppressed HIV-infected adult patients. *Chest*. 2017;152(2):295-303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.007>. PMID:28302496.
5. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(8):e022344. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022344>. PMID:30135186.
6. Garrouste-Orgeas M, Azoulay E, Ruckly S, Schwebel C. Diabetes was the only comorbidity condition of invasive pneumococcal infection in ICU patients: a multicenter observational study from the Outcomerea research group. *Infection*. 2018;46(5):669-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-018-1169-6>. PMID: 29974388.
7. Song JY, Choi JY, Lee JS, Bae I-G, Kim YK, Sohn JW, et al. Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease in adults: a multicenter hospital-based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):202. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-202>. PMID:23641904.
8. Ruiz LA, España PP, Gómez A, Bilbao A, Jaca C, Aramburu A, et al. Age-related differences in management and outcomes in hospitalized healthy and well-functioning bacteremic pneumococcal pneumonia patients: a cohort study. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):130. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-017-0518-0>. PMID:28633626.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015 [Internet]. ECDC; 2015 [cited 2018 Oct 5]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2015>
10. Vissink CE, Huijts SM, Wit GA, Bonten MJM, Mangen MJJ. Hospitalization costs for community acquired pneumonia in Dutch elderly: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):466. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1783-9>. PMID:27589847.
11. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: a nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine*. 2015;33(28):3193-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.001>. PMID:25981488.
12. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus*. In: American Society of Microbiology. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington: ASM; 2011. p. 383-384.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Renda domiciliar per capita [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2018 [cited 2018 Oct 5]. Available from: https://www2.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pnad_continuo/default_renda_per capita.shtm
14. Cupurdija V, Lazic Z, Petrovic M, Mojsilovic S, Cekerevac I, Rancic N, et al. Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-à-vis clinical severity. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):48-57. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000100007>. PMID:25750674.
15. Brasil. Ministério do Trabalho. General register of employees and unemployment [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 5]. Available from: <http://portalafat.mte.gov.br/programas-e-acoes-2/caged-3/>
16. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206780>. PMID:26219979.
17. Adamuz J, Viasus D, Jiménez-Martínez E, Isla P, García-Vidal C, Dorca J, et al. Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2014;68(6):534-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.02.006>. PMID:24534605.
18. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):158-65. <http://dx.doi.org/10.1086/518849>. PMID:17578773.
19. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125(6):773-81. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766>. PMID:22219349.
20. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3457-68. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S140378>. PMID:29255353.
21. Dodd KE, Mazurek JM. Pneumococcal vaccination among adults with work-related asthma. *Am J Prev Med*. 2017;53(6):799-809. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.022>. PMID:28964578.
22. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):110-8. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318210504c>. PMID:21358441.
23. Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Alvaro-Meca A, Gil-De-Miguel A. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(7):1900-5. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1143577>. PMID:26901683.
24. Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015;8(3):318-24. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv030>. PMID:26034594.
25. Huang ST, Lin CL, Chang YJ, Shen YP, Wu MJ, Shu KH, et al. Pneumococcal pneumonia infection is associated with end-stage renal disease in adult hospitalized patients. *Kidney Int*. 2014;86(5):1023-30. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.79>. PMID:24694991.
26. Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(6):451-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00130832-200312000-00006>. PMID:14612669.
27. Cardoso NT, Santos BA, Barbosa AV, Superti SV, Teixeira LM, Neves FPG. Serotypes, antimicrobial resistance and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* associated with infections in cancer patients in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;87(3):281-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.11.017>. PMID:27939287.
28. Marcus JL, Baxter R, Leyden WA, Muthulingam D, Yee A, Horberg MA, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-infected and HIV-uninfected adults in a large integrated healthcare system. *AIDS Patient Care STDS*. 2016;30(10):463-70. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2016.0165>. PMID:27749111.
29. Munier AL, Lastours V, Porcher R, Donay JL, Pons JL, Molina JM. Risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV infected adults in France in the highly active antiretroviral therapy era. *Int J STD AIDS*. 2014;25(14):1022-8. <http://dx.doi.org/10.1177/0956462414528316>. PMID:24676129.
30. Chun CS, Weinmann S, Riedlinger K, Mullooly JP. Passive cigarette smoke exposure and other risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a case-control study. *Perm J*. 2015;19(1):38-43. <http://dx.doi.org/10.7812/TPP/14-010>. PMID:25431997.
31. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med*. 2000;342(10):681-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003093421002>. PMID:10706897.
32. Morton JB, Morrill HJ, La Plante KL, Caffrey AR. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with *Streptococcus pneumoniae* infections. *Vaccine*. 2017;35(13):1692-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.026>. PMID:28245940.
33. Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, Garcia E, Ewig S, Mensa J, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community acquired pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1219-25. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1219>. PMID:16685012.
34. Bhatti M, Pruett SB, Swiatlo E, Nanduri B. Alcohol abuse and *Streptococcus pneumoniae* infections: consideration of virulence factors and impaired immune responses. *Alcohol*. 2011;45(6):523-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.02.305>. PMID:21827928.
35. Isturiz RE, Hall-Murray C, McLaughlin JM, Snow V, Schmoele-Thoma B, Webber C, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use for the prevention of pneumococcal disease in adults <50 years of age. *Expert Rev Vaccines*. 2017;17(1):45-55. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1411196>. PMID:29183235.
36. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(11):71-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.129502>. PMID:20729232.
37. Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia*. 2017;9(1):19. <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-017-0042-1>. PMID:29226070.