
Resumo

Distribuição de sorotipos, perfil de suscetibilidade antimicrobiana e caracterização molecular de cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de doença pneumocócica invasiva nos períodos pré e pós a introdução da vacina pneumocócica 10-valente no Brasil

Samanta Cristine Grassi Almeida; Maria Cristina de Cunto Brandileone (orientadora)

Programa de Pós-Graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil – 2018

RESUMO

A doença pneumocócica invasiva (DPI) é uma das principais causas de morbidade e letalidade afetando especialmente crianças e idosos, resultando em um problema de saúde pública. O Brasil introduziu a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) no programa nacional de imunização infantil em 2010. Os estudos de efetividade e de impacto da PCV10 no Brasil foram realizados 3 a 5 anos após a introdução da vacina e mostraram redução nos casos de DPI causada pelos sorotipos vacinais e aumento de sorotipos não incluídos na vacina. Portanto, estudos realizados em um período de tempo mais longo após vacinação são fundamentais para se observar a sustentabilidade do aumento dos sorotipos não vacinais ao longo dos anos. O objetivo deste estudo foi investigar as características de *S.pneumoniae* (distribuição de sorotipos, perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos e identificação das linhagens genéticas dos sorotipos prevalentes) nos períodos pré-PCV10 (2005-2009), pós-PCV10-imediato (2010-2013) e pós-PCV10-tardio (2014-2017), sendo o período pós-PCV10 composto de 7 anos de avaliação. Isolados de DPI foram obtidos através da vigilância laboratorial nacional para *S. pneumoniae*. Os isolados foram encaminhados ao Instituto Adolfo Lutz pelos LACENs e por outras instituições públicas e privadas. Os isolados foram sorotipados por Quellung, o perfil de suscetibilidade antimicrobiana foi determinado pelos testes de disco-difusão e concentração inibitória mínima por microdiluição e a caracterização molecular foi realizada por MLST. A % change foi utilizada para calcular as diferenças na prevalência dos sorotipos e da resistência antimicrobiana por período de estudo. As sequências-tipo foram determinadas na página da web MLST e os complexos clonais pelo programa eBURST. Um total de 11.136 isolados invasivos foi estudado fenotipicamente. Uma amostragem de 688 isolados foi selecionada para a identificação das linhagens genéticas. No período pós-PCV10-tardio foi observada uma redução de 69,6% de DPI pelos sorotipos vacinais e, em paralelo, um aumento de 105,8% dos sorotipos não incluídos na PCV10. O aumento dos sorotipos não-PCV10 foi relacionado principalmente aos sorotipos 3, 6C, 8, 12F e 19A. Detectamos uma elevação de 304,6% na resistência à eritromicina no período pós-PCV10-tardio. O estudo molecular identificou 33 CC e 182 STs. No período pós-PCV10, clones internacionalmente disseminados foram identificados [ST180 (Clone Holanda3-31), ST53-12574 (Clone Holanda833) e ST218 (Clone Dinamarca12F-34)], e duas principais STs foram relacionadas à resistência aos antimicrobianos, a citar a ST320/19A, presente desde o pré-PCV10 e a ST386/6C detectada no pós-PCV10. O monitoramento das características de *S. pneumoniae* em um período de tempo longo após a introdução da PCV10 confirmou a proteção da vacina contra a DPI pelos sorotipos vacinais e detectou a alta prevalência de sorotipos não incluídos na PCV10. O estudo molecular identificou uma disseminação de clones internacionais no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: *Streptococcus pneumoniae*. Isolamento e purificação. Resistência microbiana a antibióticos. Vacina pneumocócica.

Distribuição de sorotipos, perfil de suscetibilidade antimicrobiana e caracterização molecular de cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de doença pneumocócica invasiva nos períodos pré e pós a introdução da vacina pneumocócica 10-valente no Brasil/Almeida SCG e Brandileone MCC (orientadora)

Abstract

Serotype distribution, antimicrobial susceptibility profile and molecular characterization of strains of Streptococcus pneumoniae isolated from invasive pneumococcal disease in the periods before and after the introduction of the 10-valent pneumococcal vaccine in Brazil

Samanta Cristine Grassi Almeida; Maria Cristina de Cunto Brandileone (orientadora)

Programa de Pós-Graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil – 2018

ABSTRACT

Invasive pneumococcal disease (IPD) is one of the leading causes of morbidity and lethality affecting especially children and the elderly, resulting in a public health problem. Brazil introduced the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in the national program of childhood immunization in 2010. The effectiveness and impact studies of PCV10 in Brazil were carried out 3 to 5 years after the introduction of the vaccine and showed a reduction in cases of IPD caused by vaccine serotypes and increase in non-vaccine serotypes. Therefore, studies conducted over a longer period of time after vaccination is essential to observe the sustainability of the increase in non-vaccine serotypes over the years. The aim of this study was to investigate the characteristics of *S. pneumoniae* (distribution of serotypes, antimicrobial susceptibility profile and genetic lineages identification of prevalent serotypes) in the pre-PCV10 (2005-2009), immediate-postPCV10 (2010-2013) and late-post-PCV10 (2014-2017) periods, the postPCV10 period being composed of 7 years of evaluation. Isolated of DPI were obtained through national laboratory surveillance for *S. pneumoniae*. The isolates were sent to the Institute Adolfo Lutz by LACENs and other public and private institutions. The isolates were serotype by Quellung, the antimicrobial susceptibility profile was determined by disc-diffusion and minimum inhibitory concentration microdilution assays and the molecular characterization were performed by MLST. %change was used to calculate differences in the prevalence of serotypes and antimicrobial resistance per study period. The sequences-type were determined at MLST website and clonal complexes were defined by the program eBURST. A total of 11,136 invasive isolates were phenotypically studied. A sample of 688 isolates was selected for the identification of the genetic lineages. In the latepost-PCV10 period, a 69.6% reduction in IPD was observed by vaccine serotypes and, in parallel, a 105.8% increase in non-PCV10 serotypes. The increase in non-PCV10 serotypes was mainly related to serotypes 3, 6C, 8, 12F and 19A. We detected a 304.6% increase in resistance to erythromycin in the late-post-PCV10 period. The molecular study identified 33 CC and 182 STs. In the post-PCV10 period, internationally disseminated clones were identified [ST180 (Clone Netherlands3-31), ST53-12574 (Clone Netherlands8-33) and ST218 (Clone Denmark12F34)], and two major STs were related to antimicrobial resistance, to be cited the ST320/19A, present since the pre-PCV10 and the ST386/6C detected post-PCV10. Monitoring the characteristics of *S. pneumoniae* a long-term period after the introduction of PCV10 confirmed the protection of the vaccine against IPD by the vaccine serotypes and detected the high prevalence of non-PCV10 serotypes. The molecular study identified the great spread of international clones in Brazil.

KEYWORDS: *Streptococcus pneumoniae*. Isolation and purification. Microbial resistance to antibiotics. Pneumococcal vaccine.