

DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA: TREZE ANOS DE EXPERIÊNCIA NUM HOSPITAL DO GRUPO II

INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE: THIRTEEN YEARS OF EXPERIENCE IN A HOSPITAL CENTRE

Helena Pereira, Clara Preto, Marisa Sousa, Fátima Dias, Eurico Gaspar
 Serviço de Pediatria do Centro Hospital de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE, Unidade de Vila Real
Acta Paediatr Port 2014;45:193-197

ABSTRACT

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of bacteraemia and pneumonia, and the second most frequent cause of bacterial meningitis in paediatric age-groups. Invasive pneumococcal disease (IPD) is associated with high morbidity and mortality. The aim of this study was to determine the frequency of IPD in the area of Vila Real Hospital, to identify factors related to the disease and to discuss the impact of anti-pneumococcal vaccination.

Methods: We performed a retrospective study of the medical records of children with IPD from 1 January 2000 to 31 December 2012. Sociodemographic, epidemiological, clinical and laboratory data were analyzed.

Results: Thirty-two children had IPD in this period, 59.4% during the first year of life, and 28.1% were vaccinated against *Streptococcus pneumoniae*. There was an identifiable risk factor in 15.6%. Males were the most affected. The main diagnosis was pneumonia with bacteraemia (50%). In 90.6% of cases, the agent was found in blood culture and in 9.4% in both blood and CSF culture. The antibiotic resistance rate was 15.6%. The most frequent serotype was 1, followed by 19A. Eight children had acute complications and two suffered sequelae. No deaths were recorded.

Conclusions: The results obtained are in agreement with the literature. Non-vaccine serotypes predominated in our study. Identification of antibiotic resistance patterns and epidemiological characterization of the most frequent serotypes in Portugal are of particular importance in the management of a child with IPD.

Keywords: Invasive pneumococcal disease; Risk groups; Serotype; Anti-pneumococcal vaccine; Epidemiological surveillance.

RESUMO

Introdução: O *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais frequente de bacteriemia e pneumonia e a segunda causa de meningite bacteriana em idade pediátrica. A doença pneumocócica invasiva permanece uma importante causa de morbimortalidade.

O presente estudo avaliou a frequência de doença pneumocócica invasiva na área de influência de um hospital do grupo II, bem como aspetos relacionados com a patologia e o impacto da vacinação antipneumocócica.

Métodos: Análise retrospectiva dos processos de crianças admitidas com doença pneumocócica invasiva no período compreendido entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2012. Analisaram-se características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e microbiológicas.

Resultados: Identificaram-se 32 casos de doença pneumocócica invasiva, 59,4% no primeiro ano de vida. Dos casos analisados, 28,1% tinham vacinação antipneumocócica e 15,6% pertenciam a grupos de risco. O sexo masculino foi o mais afetado. O diagnóstico mais frequente foi pneumonia com bacteriemia (50%). Em 90,6% dos casos, o microrganismo foi isolado em hemocultura e em 9,4% em hemocultura e cultura de liquor simultaneamente, tendo-se verificado resistências em 15,6%. O serotipo mais frequente foi o 1, seguido do 19A. Oito crianças apresentaram complicações precoces e duas

evoluíram com sequelas. Não se verificaram óbitos.

Conclusões: Os dados obtidos são concordantes com o descrito na literatura. No nosso estudo, verificámos predominância de serótipos não vacinais. A identificação do padrão de resistência aos antimicrobianos e a caracterização epidemiológica dos serótipos mais frequentes em Portugal assumem particular interesse na abordagem da criança com doença pneumocócica invasiva.

Palavras-chave: Doença pneumocócica invasiva; Grupos de risco; Vacina antipneumocócica; Vigilância epidemiológica.

INTRODUÇÃO

A doença pneumocócica invasiva (DPI) é uma importante patologia em idade pediátrica, pela morbidade e mortalidade a ela associadas, sendo a causa mais frequente de bacteriemia e pneumonia. Desde a introdução da vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, é também a segunda causa de meningite bacteriana nesta faixa etária¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que todos os anos morram de DPI 700000 a um milhão de crianças com menos de 5 anos de idade². Estima-se que na Europa a incidência desta patologia varie entre 0,4 - 20/100000³.

O agente responsável pela DPI é o *Streptococcus pneumoniae*, um agente potencialmente patogénico que coloniza a nasofaringe de indivíduos saudáveis (aproximadamente 50% das crianças e 8% dos adultos), podendo ser assintomático ou causar infeções invasivas ou não invasivas no ser humano. A transmissão ocorre através de gotículas de saliva, contacto oral direto ou de modo indireto através de objetos contaminados⁴. Foram identificados cerca de noventa serotipos do *Streptococcus pneumoniae*, com base na composição dos polissacarídeos capsulares, os quais constituem um importante mecanismo de virulência⁵.

A primeira vacina antipneumocócica comercializada no nosso país foi a vacina polissacarídea 23-valente (Pneumo 23®), em 1985. A sua utilização destina-se a crianças com idade superior a 2 anos e, dado o seu mecanismo de ação ser a estimulação de resposta imunológica independente dos linfócitos T, não induz imunidade em crianças com idade inferior e não diminui a prevalência de portadores⁶.

A vacina heptavalente (Prevenar®) surgiu no ano 2001 e engloba os serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Induz memória imunológica em crianças com mais de 2 meses de idade e reduz a prevalência de portadores para serotipos vacinais. A vacina decavalente (Synflorix®), de características sobreponíveis à anterior e disponível desde 2009, confere proteção adicional contra os serótipos 1, 5 e 7F^{6,7}.

Disponível desde 2010, a vacina 13-valente (Prevenar 13®) apresenta, relativamente à heptavalente, proteção adicional contra os serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A; estes serotipos adicionais são responsáveis por 63,4% dos casos de DIP em crianças com menos de 5 anos de idade. No nosso país, os serotipos englobados na vacina 13-valente são responsáveis por 76,7% dos casos de DIP nas crianças com menos de 2 anos e por 86,9% dos casos nas crianças com menos de 5 anos de idade. Atualmente, os serotipos 1, 7F e 19A são os mais frequentemente envolvidos em casos de DPI pediátrica em Portugal⁸.

As taxas de cobertura vacinal são variáveis. Segundo dados oficiais, em países nos quais a vacina faz parte do programa de vacinação, as taxas variam entre 60% na França, 80% na Alemanha, 88% no Reino Unido e 93% em Itália⁹⁻¹³.

Em Portugal, a vacina conjugada contra o *Streptococcus pneumoniae* não faz parte do Programa Nacional de Vacinação, estando disponível apenas mediante prescrição médica. A partir de 2010 passou a ser disponibilizada gratuitamente aos grupos de risco.

O presente trabalho teve como objetivo conhecer a frequência de DPI na área de influência de um hospital do grupo II no norte do país, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2012. Pretendeu-se identificar aspetos relacionados com a

patologia e discutir o impacto da vacinação antipneumocócica na epidemiologia da DPI.

MÉTODOS

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos de crianças internadas no Serviço de Pediatria do hospital com diagnóstico de DPI, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2012. O diagnóstico de DPI foi considerado perante obtenção de cultura positiva para *Streptococcus pneumoniae* em fluidos orgânicos estéreis (sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido pleural).

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, distribuição anual, padrão sazonal, presença de fatores de risco para DPI¹⁴ (incluindo estado vacinal), avaliação dos grupos de risco, local de isolamento do *Streptococcus pneumoniae*, serotipo envolvido, diagnóstico, resistências antibióticas, complicações precoces, evolução, período médio de internamento e mortalidade. Foram ainda comparados os dados obtidos com a taxa de cobertura vacinal da área de Vila Real.

RESULTADOS

No período analisado, foram diagnosticados 32 casos de DPI na área de influência do hospital.

Os anos de 2005 e 2007 foram os que registaram maior número de casos (n = 6); nos anos de 2000, 2003 e 2010 não se verificaram casos de DPI. A partir de 2007, verificou-se uma tendência decrescente do número de casos, com uma discreta inflexão no ano de 2011, em que se registaram dois casos (Figura 1).

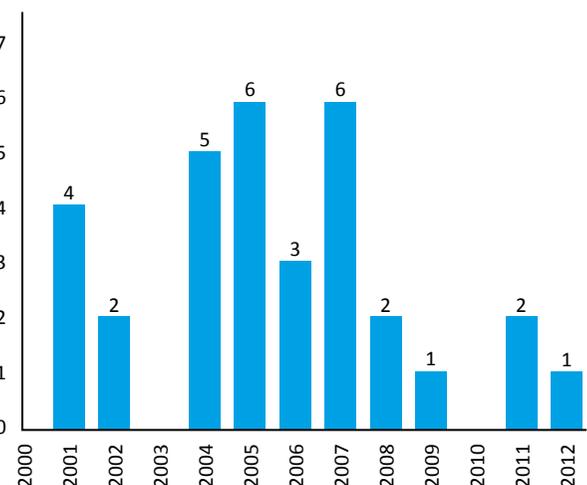


Figura 1. Distribuição anual dos casos de DPI (2000 - 2012).

Verificou-se um predomínio desta entidade clínica nos meses de inverno (40,6% dos casos).

Todas as crianças eram caucasianas. O sexo masculino foi o mais afetado (68,8%).

No que diz respeito à distribuição por escalão etário, a idade das crianças admitidas variou entre 3 meses e 13 anos, com uma média de 35 meses e uma mediana de 11 meses. Verificou-se que 59,4% dos casos ocorreram no primeiro ano de vida, 65,6% nas crianças com menos de 2 anos e 81,3% nas crianças com menos de 5 anos de idade.

Quanto à presença de fatores de risco para DPI, 60% das crianças tinham pelo menos um irmão; neste indicador foi considerado um número total de 30 crianças, uma vez que duas crianças estavam com famílias de acolhimento. Do total de casos registados, 46,9% beneficiaram de um curto período de aleitamento materno (inferior a quatro meses) e 53,1% frequentavam o infantário ou a escola. Dos 32 casos, dez (31,2%) tinham antecedentes de patologia respiratória no mês anterior à admissão, verificando-se a utilização de antibioterapia no mês prévio em cinco casos (15,6%). Cinco crianças (15,6%) pertenciam a grupos de risco para DPI¹⁵: duas crianças tinham doença pulmonar crónica, uma tinha imunodeficiência, uma tinha síndrome polimalformativa e uma tinha com paralisia cerebral. Nove (28,1%) crianças tinham recebido vacinação antipneumocócica: sete com vacina heptavalente, uma com vacina 13-valente e uma com vacina 13-valente e 23-valente.

Relativamente aos diagnósticos de DPI encontrados, verificou-se a existência de oito casos de sépsis com foco (cinco com quadro de pneumonia e três com meningite) e dois casos de sépsis sem foco, três casos de bacteriemia oculta e 18 casos de bacteriemia com foco (16 de pneumonia, um de sinusite, um de osteomielite e um de artrite do punho) (Figura 2).

O *Streptococcus pneumoniae* foi isolado em 29 (90,6%) casos em hemocultura e em três (9,4%) casos em hemocultura e cultura do liquor, simultaneamente.

Foi possível obter a serotipagem em 13 (40,6%) casos; o serótipo mais frequentemente isolado foi o serótipo 1 (seis casos), seguido do 19A (três casos). Os seis casos associados ao serótipo 1 corresponderam a quadros clínicos de pneumonia, enquanto os três casos associados ao 19A relacionaram-se com clínica de sépsis e bacteriemia oculta. Os restantes serotipos isolados foram o 3, 14, 21 e 22F, correspondendo a um caso cada um. Ressalve-se que o serótipo 21 é não vacinal, tendo o isolamento sido efetuado numa criança com vacinação conjugada 13-valente completa, e que o serótipo 22F apenas está contido na vacina 23-valente, tendo sido isolado numa criança não vacinada.

A percentagem total de resistências foi de 15,6%, sendo 12,5% aos macrólidos e 3,1% à penicilina. Todas as estirpes eram sensíveis a cefalosporinas de terceira geração. Verificou-se a presença de complicações precoces em oito (25%) casos: quatro casos de derrame pleural, um de empiema, um de derrame subdural acompanhado de convulsões, um de insuficiência renal aguda e um de artrite do tornozelo (em lactente com meningite).

Três crianças (9,7%) evoluíram com sequelas a longo prazo (uma com atraso de desenvolvimento psicomotor e duas com atraso de desenvolvimento psicomotor, epilepsia e surdez).

A duração média do internamento foi de 10,6 dias. Não se verificou mortalidade associada.

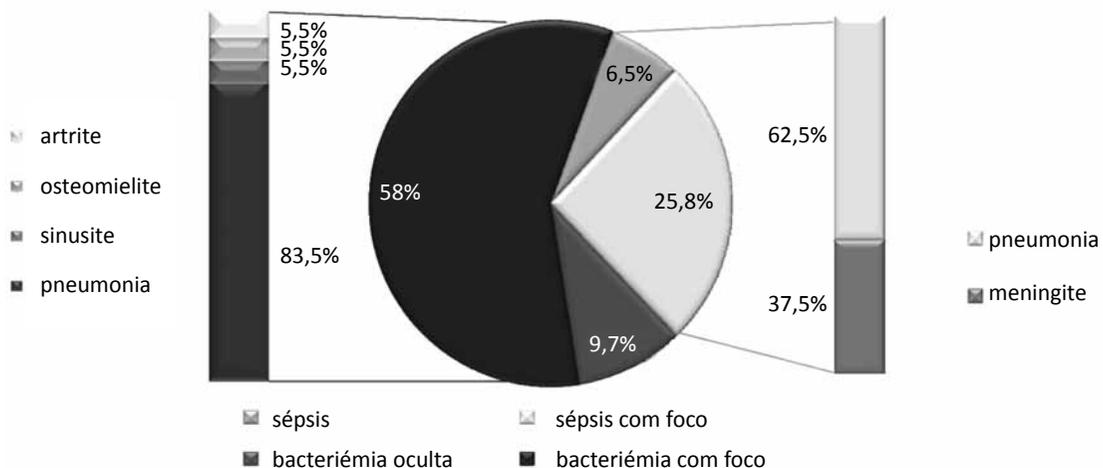


Figura 2. Clínica de apresentação.

DISCUSSÃO

A DPI continua a ser um importante problema de saúde pública, apesar dos programas de vigilância e medidas implementadas.

Os resultados deste estudo estão de acordo com os dados nacionais disponíveis e com o descrito na literatura e permitiram avaliar a realidade da DPI na área de influência do hospital.

De acordo com os mesmos dados, a incidência de DPI tem vindo a diminuir progressivamente, o que se verificou também no nosso estudo. Durante o período englobado, verificou-se um predomínio de DPI nos meses frios e em crianças com menos de 2 anos, o que corrobora os dados já disponíveis. No que diz respeito à presença de fatores de risco, verificou-se que somente um terço das crianças estaria vacinado com vacina antipneumocócica. Quanto aos restantes parâmetros, a escassa relação observada na nossa casuística deve-se, provavelmente, ao reduzido número de elementos da amostra. Segundo alguns autores, as crianças com menos de 60 meses de idade e que frequentem infantário durante quatro ou mais horas por dia têm um risco acrescido de DPI de duas a três vezes¹⁶.

Vários estudos e programas de vigilância epidemiológica têm sido implementados a nível nacional pela Sociedade de Infecçologia Pediátrica, permitindo um melhor conhecimento da realidade do nosso país relativamente a esta patologia.

O primeiro foi um estudo retrospectivo (1991-2001), em que foi estimada uma incidência de DPI de 32,9/100000 crianças com menos de 2 anos de idade¹⁷. Este estudo permitiu um primeiro conhecimento acerca da epidemiologia da DPI em Portugal. Posteriormente foi elaborado um estudo prospetivo, entre 2006 e 2008, que aferiu uma incidência de 30,4/100000, avaliando o escalão etário atrás referido¹⁸. Entre 2008-2010, a incidência foi de 30,6/100000¹⁹. Os últimos dados publicados, referentes ao período 2010-2012, apuraram uma incidência de 20,9/100000²⁰. Esta evolução ao longo do tempo poderá estar relacionada com uma maior sensibilização para o controlo epidemiológico desta patologia e para a vacinação antipneumocócica, bem como a existência de melhores métodos de diagnóstico.

A taxa de cobertura vacinal na área de influência do nosso hospital tem aumentado ao longo dos anos, traduzindo a enorme motivação por parte dos profissionais de saúde e uma grande adesão por parte dos pais à vacinação (Figura 3).

À semelhança do verificado no nosso estudo, vários autores têm destacado a associação entre o serotipo 1 e clínica de pneumonia com bacteriemia, ocorrendo em

crianças mais velhas; de igual modo, o serotipo 19A tem sido associado a maior frequência de bacteriemia oculta e quadros clínicos de sépsis, geralmente em crianças com idade inferior a dois anos⁸. O serotipo 19A foi aquele que mais frequentemente esteve associado a resistências antibióticas, facto já descrito na literatura^{8,21}.

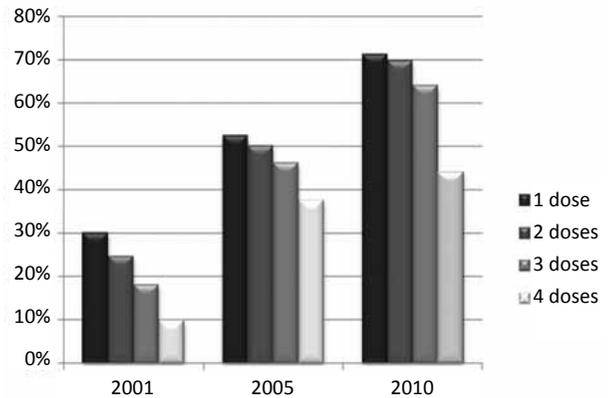


Figura 3. Taxa de cobertura com vacina antipneumocócica na área de influência do hospital.

Verificámos ainda que os serotipos isolados em cultura com maior frequência são os mais prevalentes em Portugal. Não obtivemos casos de DPI devidos a serotipos vacinais em crianças com vacina antipneumocócica, o que parece atestar a eficácia da vacina.

A existência de fenómenos de *switch*, que consistem na substituição de serotipos vacinais por serotipos não-vacinais tanto em contexto de colonização como de patologia, constituem um problema com o qual os profissionais de saúde têm de se debater²².

É ainda de realçar a necessidade de uma prescrição antibiótica criteriosa, de modo a minimizar a emergência de resistências, as quais majoram possíveis falências terapêuticas²².

Apesar dos estudos de vigilância epidemiológica realizados, a taxa real de incidência de DPI permanece desconhecida. Novos estudos para averiguar fenómenos de *switch* e posterior adequação vacinal consoante serótipos preponderantes serão necessários.

Os autores defendem que a inclusão da vacina antipneumocócica no Programa Nacional de Vacinação seria fundamental para um melhor controlo da patologia e para a redução das taxas de incidência atuais. O recente estabelecimento da DPI como doença de declaração obrigatória constitui um passo fundamental para uma melhor vigilância epidemiológica no nosso país, de modo a obter um conhecimento mais aprofundado da incidência e prevalência desta patologia.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer o contributo da Dr.ª Cristina Sousa (Unidade de Saúde Pública de Vila Real), pela disponibilização dos dados epidemiológicos do módulo vacinal

SINUS; da Dr.ª Manuela Caniça, do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, e do Professor Dr. Melo-Cristino, do Instituto de Microbiologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, pela serotipagem do *Streptococcus pneumoniae*.

CORRESPONDÊNCIA

Helena Isabel de Almeida Pereira

hiapereira@gmail.com

Recebido: 31/08/2013

Aceite: 15/06/2014

REFERÊNCIAS

- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N *et al.* Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
- WHO position paper. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:93-104.
- Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P. Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Euro Surveill* 2006;11:171-178.
- Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-145.
- Espín MI, Sandoval A, Ruiz J, Navarro JA, García J, Pérez Flores D. Enfermedad neumocócica invasiva en niños de la región de Murcia (Spain). *Gac Sanit* 2002;16:385-391.
- Vacinação, a nível hospitalar, contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de crianças/adolescentes de risco para doença invasiva pneumocócica (DIP). Circular Normativa da Direção Geral de Saúde, junho 2010. <http://www.dgs.pt>. Acesso em Julho de 2013.
- Serrano I, Melo CJ, Carriço JA, Ramirez M. Characterization of the genetic lineages responsible for pneumococcal invasive disease in Portugal. *J Clin Microb* 2005;43:1706-1715.
- Aguiar SI, Brito MJ, Gonçalo-Marques J, Melo-Cristino J, Ramirez M. Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use. *Vaccine* 2010;28:5167-5173.
- Varon E, Janoir C, Gutman L. Rapport d'activité 2009 – Épidémiologie 2008. Centre National de Référence des Pneumocoques. <http://www.ivns.sante.fr>. Acesso em Julho de 2013.
- Robert Koch-Institut Epidemiologisches Bulletin 2009;49:507.
- Van der Linden *et al.* Effects of four years of PCV7 immunization in German children on number of reported cases and on incidence of IPD. Poster presented at the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2010 September; Boston.
- NHS Immunization Statistics England 2009-2010. The NHS Information Centre - Public Health Indicators and Population Statistics Team, novembro 2010. <http://www.hscic.gov.uk>.

Acesso em Julho de 2013.

- Indicazione in merito alla somministrazione del vaccino antipneumococcico Prevenar13® in età pediatrica. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, maio 2010. <http://www.fimpcalabria.org>. Acesso em Julho de 2013.
- Levine O, Farley M, Harrison L, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based-control study in North America. *Pediatrics* 1999;103:e28.
- Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW Long SS. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:524-535.
- Neves JF, Rodrigues P, Peres A, Constantino C, Cunha F. Doença pneumocócica invasiva na era vacinal. *Acta Pediatr Port* 2008;39:206-210.
- Doença pneumocócica invasiva na idade pediátrica em Portugal 1991-2001. Secção de Infecçiology Pediátrica da SPP – Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica. III Encontro de Infecçiology Pediátrica da Secção de Infecçiology Pediátrica da SPP, 2005; Coimbra.
- Vigilância epidemiológica da DPI, 2008-2010. Secção de Infecçiology Pediátrica da SPP – Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica. XI Jornadas Nacionais de Infecçiology Pediátrica. 2009 maio; Aveiro.
- Vigilância epidemiológica da DPI, 2006-2008. Secção de Infecçiology Pediátrica da SPP – Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica. XII Jornadas Nacionais de Infecçiology Pediátrica; 2011 maio; Braga.
- Vigilância epidemiológica da DPI, 2010-2012. Secção de Infecçiology Pediátrica da SPP – Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica Reunião de Doença Pneumocócica; 2012 outubro; Unhais da Serra.
- Farrel D, Klugman K, Pichichero M. Increased microbial resistance among non vaccine serotypes of Streptococcus pneumoniae in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatric Inf Dis J* 2007;26:123-128.
- Dias R, Caniça M. Invasive pneumococcal disease in Portugal prior to and after the introduction of pneumococcal heptavalent conjugate vaccine. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;51:35-42.