**Doença Pneumocócica Invasiva: treze anos de experiência no Hospital de Vila Real**

**Invasive Pneumococcal Disease: thirteen years of experience at Vila Real Hospital**

Helena Pereira, Clara Preto, Marisa Sousa, Fátima Dias, Eurico Gaspar

Serviço de Pediatria do CHTMAD, EPE – Unidade de Vila Real

Correspondência:

Helena Isabel de Almeida Pereira

Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro – Unidade de Vila Real

Avenida da Noruega

5000 Vila Real

*E-mail*: hiapereira@gmail.com

**Resumo**

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

Objectivos: Avaliar a frequência de DPI na área de influência do Hospital de Vila Real, aspectos relacionados com a patologia e o impacto da vacinação anti-pneumocócica.

Material e métodos: Análise retrospectiva dos processos de crianças admitidas com DPI no período compreendido entre 01/Janeiro/2000 e 31/Dezembro/2012. Analisaram-se características socio-demográficas, epidemiológicas, clínicas e microbiológicas.

Resultados: Identificaram-se 32 casos de DPI, 59,4% no primeiro ano de vida. Dos casos analisados, 28,1% apresentavam vacinação anti-pneumocócica e 15,6% pertenciam a grupos de risco. O sexo masculino foi o mais afectado. O diagnóstico mais frequente foi pneumonia com bacteriémia (50%). Em 90,6% dos casos, o microrganismo foi isolado em hemocultura e em 9,4% em hemocultura e cultura de líquor simultaneamente, tendo-se verificado resistências em 15,6%. O serótipo mais frequente foi o 1, seguido do 19A. Oito crianças apresentaram complicações precoces e duas evoluíram com sequelas. Não se verificaram óbitos.

Discussão: Os dados obtidos são concordantes com o descrito na literatura. No nosso estudo, verificámos predomínio 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 DPI.

Palavras-chave: doença pneumocócica invasiva, grupos de risco, serótipo, vacina anti-pneumocócica, vigilância epidemiológica

**Abstract**

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of bacteremia and pneumonia, and the second most frequent cause of bacterial meningitis in pediatric age. Invasive pneumococcal disease (IPD) is still associated with high morbidity and mortality.

Aims: To determine the frequency of IPD in the area of Vila Real Hospital, identify aspects related to the disease and discuss the impact of anti-pneumococcal vaccination.

Material and methods: Retrospective study of the clinical files of children with IPD from 1st January 2000 to 31st December 2012. Socio-demographic, epidemiologic, clinical and laboratory data were analysed.

Results: Thirty-two children had IPD in this period, 59,4% during the first year of life. 28,1% were vaccinated against *Streptococcus pneumoniae* and there was an identifiable risk factor in 15,6%. Males were the most affected. The main diagnosis was pneumonia with bacteremia (50%). In 90,6% of the cases, the agent was found in blood culture and in 9,4% both in blood and CSF culture. Antibiotic resistance rate was 15,6%. The most frequent serotype was 1, followed by 19A. Eight children had acute complications and two undergo sequels. No deaths were registered.

Discussion: The results obtained are concordant with available data. Non-vaccine serotypes predominated in our study. The identification of antibiotic resistance pattern and epidemiological characterization of the most frequent serotypes in Portugal are of special interest in the management of a child with IPD.

Key words: invasive pneumococcal disease, risk groups, serotype, anti-pneumococcal vaccine, epidemiological vigilance

**Introdução**

A doença pneumocócica invasiva (DPI) constitui uma importante patologia em idade pediátrica, pela morbilidade e mortalidade a ela associadas, sendo a causa mais frequente de bacteriémia e pneumonia. Desde a introdução da vacina contra o *Haemophilus influenza* tipo b, é também a segunda causa de meningite bacteriana nesta faixa etária.1

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que todos os anos morram de DPI 700 000 a 1 milhão de crianças com menos de cinco anos de idade.2 Estima-se que na Europa a incidência desta patologia varie entre 0,4 - 20/100 000.3

O agente responsável pela DPI é o *Streptococcus pneumoniae,* um agente potencialmente patogénico que coloniza a nasofaringe de indivíduos saudáveis (≈ 50% crianças e ≈ 8% adultos), podendo ser assintomático ou causar infecções invasivas/não invasivas no ser humano. A transmissão ocorre através de gotículas de saliva, contacto oral directo, ou de modo indirecto através de objectos contaminados.4 Foram identificados cerca de noventa serótipos do *Streptococcus pneumoniae,* com base na composição dos polissacarídeos capsulares, os quais constituem um importante mecanismo de virulência.5

A primeira vacina anti-pneumocócica comercializada no nosso país foi a vacina polissacárida 23-valente (Pneumo23®), em 1985. A sua utilização destina-se a crianças com idade superior a dois anos e, dado o seu mecanismo de acção ser a estimulação de resposta imunológica independente dos linfócitos T, não induz imunidade em crianças com idade inferior e não diminui a prevalência de portadores.6

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

Disponível desde 2010, a vacina 13-valente (Prevenar13®) apresenta, relativamente à heptavalente, protecção 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 abaixo dos cinco anos. No nosso país, os serotipos englobados na vacina 13-valente são responsáveis por 76,7% dos casos de DIP abaixo dos dois anos e 86,9% abaixo dos cinco anos.Actualmente, os serotipos 1, 7F e 19A são os mais frequentemente envolvidos em casos de DPI pediátrica em Portugal.8

As taxas de cobertura vacinal são variáveis. Segundo dados oficiais, em países nos quais a vacina faz parte do Programa de Vacinação, as taxas alternam entre 60% na França, 80% na Alemanha, 88% no Reino Unido e 93% em Itália.9-13

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

**Objectivos**

Conhecer a frequência de DPI na área de influência do Hospital de Vila Real, no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Dezembro de 2012. Pretendem-se identificar aspectos relacionados com a patologia e discutir o impacto da vacinação anti-pneumocócica na epidemiologia da DPI.

**Material e métodos**

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos de crianças internadas no Serviço de Pediatria do CHTMAD – Unidade de Vila Real 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 locais estéreis (sangue, líquido cefalorraquidiano, liquido pleural).

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

**Resultados**

No período analisado, foram diagnosticados 32 casos de DPI na área de influência de Vila Real.

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, verifica-se uma tendência decrescente do número de casos, com discreta inflexão no ano de 2011, em que se registaram dois casos (Fig. 1).

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

Todas as crianças pertenciam à raça caucasiana. O sexo masculino foi o mais afectado (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. 59,4% dos casos ocorreram no primeiro ano de vida, 65,6% abaixo dos 2 anos e 81,3% abaixo dos 5 anos.

Quanto à presença de factores de risco para DPI, 60% das crianças tinham pelo menos um irmão; neste indicador foi considerado um n=30, uma vez que duas crianças pertenciam a 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 infantário/escola. Dos 32 casos, 10 deles (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 com doença pulmonar crónica, uma com imunodeficiência, uma com síndrome polimalformativo e uma com paralisia cerebral. 28,1% das crianças (n=9) apresentavam vacinação anti-pneumocócica: 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 bacteriémia oculta e 18 casos de bacteriémia com foco (16 pneumonia, um de sinusite, um de osteomielite e um de artrite do punho). (Gráfico 2)

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

Foi possível obter a serotipagem em 40,6% dos casos (13/32); o serótipo mais frequentemente isolado foi o serótipo 1 (seis casos), seguido do 19A (três casos). Os seis casos associados ao serotipo 1 corresponderam a quadros clínicos de pneumonia, enquanto os três casos associados ao 19A relacionaram-se com clínica de sépsis e bacteriémia oculta.

Os restantes serotipos isolados foram o 3, 14, 21 e 22F, correspondendo a um caso cada. Ressalve-se que o serotipo 21 é não vacinal, tendo o isolamento sido efectuado em criança com vacinação conjugada 13-valente completa, e o serotipo 22F apenas está contido na vacina 23-valente, tendo sido isolado em criança não vacinada.

A percentagem total de resistências foi de 15,6%, sendo de 12,5% aos macrólidos e de 3,1% à penicilina. Todas as estirpes eram sensíveis a cefalosporinas de 3ª geração.

Verificou-se a presença de complicações precoces em 25% dos casos (n=8): 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).

O tempo médio de internamento foi de 10,6 dias. Não se verificou mortalidade associada.

**Discussão**

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

Os resultados deste estudo são concordantes 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 Vila Real.

De acordo com os mesmos, a incidência de DPI tem vindo a diminuir progressivamente, o que se verificou no nosso estudo. Durante o período englobado, verificou-se um predomínio nos meses frios e em crianças com menos de 2 anos, o que corrobora os dados vigentes. No que diz respeito à presença de factores de risco, verificou-se que somente ⅓ das crianças estariam vacinadas com vacina anti-pneumocócica. Quanto aos restantes parâmetros, a escassa relação observada na nossa casuística decorre provavelmente do reduzido número de elementos da amostra. Segundo alguns autores, crianças com menos de 60 meses e que frequentem infantário durante quatro ou mais horas por dia têm um risco acrescido de DPI de duas a três vezes.16

Vários estudos e programas de vigilância epidemiológica têm sido implementados a nível nacional pela Sociedade de Infecciologia Pediátrica, permitindo um melhor conhecimento da realidade do nosso país no que concerne a esta patologia.

O primeiro deles correspondeu a um estudo retrospectivo (1991-2001)17, onde foi estimada uma incidência de DPI de 32,9: 100000 crianças abaixo dos 2 anos. Este estudo permitiu um primeiro conhecimento acerca da epidemiologia da DPI em Portugal. Posteriormente foi elaborado um estudo prospectivo18 de 2006-2008, que aferiu uma incidência de 30,4: 100 000, avaliando o escalão etário atrás referido. Entre 2008-201019, a incidência foi de 30.6: 100000. Os últimos dados publicados20, referentes ao período 2010-2012, apuraram uma incidência de 20.9:100000. Esta evolução ao longo do tempo poderá estar relacionada com uma maior sensibilização para o controlo epidemiológico desta patologia e para a vacinação anti-pneumocócica, bem como a existência de melhores métodos de diagnóstico.

A taxa de cobertura vacinal na área de influência do Hospital de Vila Real tem sofrido um aumento crescente ao longo dos anos, traduzindo a enorme motivação por parte dos profissionais de saúde e uma grande adesão por parte dos pais à vacinação. (Gráfico 3)

À semelhança do verificado no nosso estudo, vários autores têm destacado a associação entre o serotipo 1 e clínica de pneumonia com bacteriémia, ocorrendo em crianças mais velhas; de igual modo, o serotipo 19A tem sido associado a maior frequência de bacteriémia oculta e quadros clínicos de sépsis, geralmente em crianças com idade inferior a dois anos.8 O serotipo 19A foi aquele que mais frequentemente esteve associado a resistências antibióticas, facto já descrito na literatura.8,21

Verificámos ainda que os serotipos com maior frequência de isolamento em cultura são os mais prevalentes em Portugal. Não obtivemos casos de DPI por serotipos vacinais em crianças com vacina anti-pneumocócica, o que parece atestar a eficácia e segurança 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 debater. 22

É ainda de realçar a necessidade de uma prescrição antibiótica criteriosa, de modo a minimizar a emergência de resistências, as quais majoram possíveis falências terapêuticas.22

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 anti-pneumocócica no Programa Nacional de Vacinação seria fundamental para um melhor controlo da patologia e uma redução das taxas de incidência vigentes. 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.

**Agradecimentos**

- À Dr.ª Cristina Sousa (Unidade de Saúde Pública de Vila Real), pela disponibilização dos dados epidemiológicos do módulo vacinal SINUS.

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

**Bibliografia**

1. 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
2. WHO. *Pneumococcal Conjugate Vaccine for childhood immunization*. WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2007; 12 82: 93-104
3. Pebody RG, Hellenbrand W, D’Ancona F, Ruutu P. Pneumococcaldisease surveillance in Europe. *Eurosurveillance monthly 2006*; 11 (9): 171-8
4. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumonia* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144-5
5. Espín MI, Sandoval A, Ruiz J, Navarro JA, García J, Pérez Flores D. Enfermedad neumocócica invasiva en niños de la Región de Murcia. *Gac Sanit* 2002; 16(5): 385-91
6. Circular Normativa da Direcção Geral de Saúde. Vacinação, a nível hospitalar, contra infecções por *Streptococcus pneumoniae* de crianças/adolescentes de risco para doença invasiva pneumocócica. Junho 2010
7. 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: 1706-15
8. 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): 5167-73
9. Centre National de Référence des Pneumocoques. Varon E *et al*. Rapport d’activité 2009 – Epidémiologie 2008

10 - Robert Koch-Institut Epidemiologisches Bulletin 2009. 49: 507

11 - 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). Boston, September 2010

12 - The NHS Information Centre, Public Health Indicators and population statistics team. NHS Immunization Statistics England 2009-2010. Version 1, 30th November 2010

13 - Direzione Generalle della prevenzione sanitaria. Indicazione in merito alla somministrazione del vaccino antipneumociccico Prevenar13® in età pediatrica. Maio 2010.

14 - 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

15 - Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW Long SS. Eds Red Book, 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009: 524-35

16 - Neves JF, Rodrigues P, Peres A, Constantino C, Cunha F. Doença pneumocócica invasiva na era vacinal. *Acta Pediatr Port* 2008; 39 (5): 206-10

17 - Secção de Infecciologia Pediátrica da SPP – Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica. Doença Pneumocócica Invasiva na idade pediátrica em Portugal 1991-2001, *in* III Encontro de Infecciologia Pediátrica da Secção de Infecciologia Pediátrica da SPP, Coimbra – 2005

18 - Secção de Infecciologia Pediátrica da SPP – Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica. Vigilância epidemiológica da DPI, 2008-2010, *in* XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica, Aveiro - Maio/2009

19 - Secção de Infecciologia Pediátrica da SPP – Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica. Vigilância epidemiológica da DPI, 2006-2008, *in* XII Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica, Braga - Maio/2011

20 - Secção de Infecciologia Pediátrica da SPP – Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica. Vigilância epidemiológica da DPI, 2010-2012, *in* Reunião de Doença Penumocócica, Unhais da Serra – Outubro/2012

21 - Farrel D, Klugman K, Pichichero M. Increased microbial resistance among nonvaccine serotypes of Streptococcus pneumonia in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatric Inf Dis J* 2007, 26: 123-8

22 - 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

**Figuras**

Gráfico 1 – Distribuição anual dos casos de DPI (2000 – 2012)

**Clínica de DPI**



Gráfico 2 – Clínica de apresentação

**Taxa de cobertura com vacina anti-pneumocócica**

Gráfico 3 – Taxa de cobertura com vacina anti-pneumocócica na área de abrangência de Vila Real