

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é
propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no
contexto do 16º Congresso Nacional de Pediatria, para seu uso
pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2015 pelo autor

A PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EST(AR)Á DIFERENTE?

Miguel Félix

Serviço de Pediatria Médica, Hospital Pediátrico
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Sépsis

Sépsis nosocomial

Plano

- Definição
- Epidemiologia
- Etiologia
- Patogénese
- Clínica
- Diagnóstico
- Terapêutica
- Complicações
- Afinal está diferente ou não?...

Definição

- Pneumonia
 - Situação inflamatória/infecciosa atingindo os pulmões (pleura, tecido conjuntivo, vias aéreas, alvéolos e estruturas vasculares)
 - Situação clínica caracterizada por febre, sintomas respiratórios e envolvimento parenquimatoso (exame físico ou infiltrados na radiografia de tórax)

Epidemiologia

- OMS:
 - ▣ Mais de 150.000.000 pneumonias/ano crianças <5 anos
 - ▣ Países “desenvolvidos”
 - 14.5/10.000 0-16 anos, 33/10.000 0-5 anos
 - Cerca de 50% hospitalização <5 anos
- Mortalidade
 - ▣ Países em “vias desenvolvimento” - >2.000.000 mortes anuais
 - ▣ Países “desenvolvidos” - < 1/1.000 por ano
- Sazonalidade
 - ▣ Maior incidência meses frios (bacteriana e vírica)
 - Maior efeito *crowding*, transmissão, gotículas, infecções víricas
- Factores risco
 - ▣ Tabaco, doenças crónicas (IDP, cardiopatias, asma, neurológicas...)

Epidemiologia

- Incidência anual:

Europa e América Norte

30 a 40/1000 crianças < 5 anos

20/1000 crianças 5 -10 anos

10/1000 adolescentes

- Hospitalização: 15-23% dos doentes (até 50% <5A)

- Elevada morbilidade e gastos em saúde

- Baixa mortalidade : <1/1000; até 3% se complicada

Etiologia

- Prevalência real agentes na PAC em crianças não conhecida com exactidão
 - Maioria estudos de prevalência usam métodos indirectos (culturas nasofaríngeas, hemoculturas, serologias, PCR...)
 - Muitos casos sem identificação; muitos casos infecção mista
- Ainda assim, conclusões genéricas consistentes:
 - Vírus - globalmente mais frequentes, até 50% em crianças mais jovens
 - Pneumococo é causa bacteriana mais frequente em todas idades
 - *Staph aureus* e *Strep pyogenes* mais prováveis em crianças mais pequenas (<5 anos)
 - *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae* mais frequentes > 5 anos, mas importância em crianças mais pequenas é cada vez mais reconhecida

Microbial agent	Susceptible hosts
Bacteria	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	All
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Primarily children ≥ 5 years
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Primarily children ≥ 5 years
<i>Chlamydia trachomatis</i>	First 3 months of life
<i>Treponema pallidum</i>	First 3 months of life
<i>Mycoplasma hominis</i>	First 3 months of life
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	First 3 months of life
<i>Staphylococcus aureus</i>	Primarily children < 5 years
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Primarily children < 5 years

Patogénese

- Infecção [vírica] vias aéreas superiores
- Invasão das vias aéreas inferiores pelo agente
- Resposta inflamatória / imune: PMNs, macrófagos alveolares
- Alvéolos e bronquíolos terminais preenchidos com leucócitos, líquido, detritos celulares...
- Aumento da resistência VA mas, fundamentalmente, diminuição da *compliance*, alteração da V/Q

Padrões

- Pneumonia lobar
 - ▣ Envolvimento homogêneo, principalmente alveolar, de lobo ou segmento – típico da pneumonia pneumocócica (mas não exclusivo)
- Broncopneumonia
 - ▣ Envolvimento primário dos brônquios, secundariamente intersticial (*S. pyogenes* e *S. aureus*...)
- Misto
 - ▣ Intersticial e peribrônquico, depois alveolar – típico de pneumonia vírica com envolvimento alveolar
- Outras formas
 - ▣ Necróticas, granulomatosas...

Clínica

- Variável, dependente etiologia, criança, gravidade...
- Manifestações não específicas, nada patognomónico
- Pode não permitir distinção bacteriana / vírica

- Combinações possíveis de:
 - Febre
 - Taquipneia, respiração superficial
 - Gemido
 - Esforço respiratório
 - Tosse
 - Dor torácica (pleurítica)
 - Dor referida (abdominal, dor na nuca)
 - Cefaleias, mal estar, ar doente

Clínica / etiologia

Quadro 3: relação de agente etiológico com clínica e Radiografia

Etiologia	Bacteriana típica	Vírica	Atípica
Idade	Qualquer	<3-4 anos	>4-5 anos
Início	Brusco(pode haver IVAS vírica prévia)	Insidioso	Insidioso
Febre	>39°C	<39°C	<39°C
Estado geral	Afetado	Conservado	Conservado
Contactos	Não	Simultâneo	Distante
Tosse	Produtiva	Produtiva +/-	Irritativa
Sintomas associados	Dor pleurítica Sinais de sépsis Herpes labial	Coriza, conjuntivite, mialgias	Cefaleia, mialgias, sintomas constitucionais Alterações noutros sistemas
Auscultação	Diminuição MV e crepitações localizadas	Crepitações e sibilos bilaterais	Crepitações e/ou sibilos uni ou bilaterais
Radiografia torácica	Condensação (+/- derrame)	Infiltrado intersticial, hiperinsuflação, atelectasia	Variável, + infiltrado intersticial, - condensação

Diagnóstico

- Fundamentalmente clínico!!
- Radiografia de tórax não obrigatória...
 - ▣ Pode não permitir distinguir etiologia vírica de bacteriana
 - ▣ Não indicada se caso de ambulatório, com clínica ligeira
 - ▣ Alterações radiográficas podem ser mais tardias que clínica
- Mas pode ser útil e indicada...
 - ▣ Suspeita complicações (derrame, atelectasia, pneumatocelo, etc)
 - ▣ Doença grave, hospitalização
 - ▣ Confirmação de diagnóstico se clínica inconclusiva
 - ▣ Exclusão de outras causas para clínica (ex. insuf cardíaca)
 - ▣ Exclusão de pneumonia nalguns casos de febre sem foco

Diagnóstico etiológico

□ Culturas

- Hemocultura - positividade até 10 a 12% (até 30% em casos com empiema)
- Aspirados nasofaríngeos - NÃO recomendados (flora comensal...)
- Expectoração
 - Pode ser útil se boa qualidade da amostra (poucas células epiteliais, leucócitos PMNs numerosos)
 - Eventualmente recomendada em casos hospitalizados, criança colaborante na colheita
- Líquido pleural: sempre que necessário e possível de obter

Diagnóstico etiológico

- Métodos rápidos (PCR, detecção Ags)
 - ▣ PCR *S. pneumoniae* no líquido pleural - quando possível
 - Utilidade conhecimento serotipos
 - ▣ PCR *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* a ponderar individualmente
- Serologias
 - ▣ Raramente fornecem resultados em tempo útil em termos de interferir com a abordagem
 - ▣ Eventualmente úteis em casos com envolvimento sistémico, por exemplo por *Mycoplasma*

Tratamento

- Ambulatório ou hospitalização?
 - ▣ Idade < 4 meses
 - ▣ SDR moderado a grave; mau estado geral
 - ▣ Hipoxémia ($SpO_2 < 92\%$, $FiO_2 21\%$)
 - ▣ Complicações (derrame, abscesso, pneumatocelo, pneumotórax...)
 - ▣ Pneumonia multifocal
 - ▣ Factor de risco significativo (doença subjacente / crónica)
 - ▣ Intolerância oral
 - ▣ Suspeita de agente especialmente virulento
 - ▣ Falência do tratamento ambulatório
 - ▣ Incapacidade dos cuidadores/motivo social

Antibioterapia

- **Amoxicilina** (80-100 mg/Kg/dia), 7 a 10 dias
 - excepto se forte suspeita inicial de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* ou outro gérmen específico e/ou potencialmente mais agressivo (ex. *Staphylococcus aureus*)
- **Macrólide**
 - Se suspeita forte de infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*
 - o uso de macrólidos pode ser considerado em qq idade se ausência de resposta à terapêutica empírica de 1ª linha após 48-72h de tto

Antibioterapia internamento

- Possível também a amoxicilina po, mas indicações para ev:
 - ▣ Gravidade, “ar séptico”, formas complicadas
 - ▣ Intolerância oral
 - ▣ Idade < 6 meses

- 1ª linha EV – **Ampicilina** (150-200 mg/kg/dia)
 - ▣ Passar qualquer tto ev a oral logo que condições clínicas adequadas

- Considerar:
 - ▣ Cefalosporina 3ª geração ou amoxclav abaixo dos 12M
 - ▣ Flucloxacilina se suspeita razoável de infecção estafilocócica
 - ▣ Vancomicina/clindamicina se suspeita razoável de infecção a MRSA

Complicações

- Mais frequentes nas bacterianas que víricas ou atípicas
- Locais
 - ▣ Derrame pleural /empiema
 - ▣ Pneumonia necrotizante /Abscesso
 - ▣ Pneumatocelo
 - ▣ Pneumotórax / fuga de ar
 - ▣ [Atelectasias]
- Gerais
 - ▣ Insuficiência respiratória aguda
 - ▣ Sépsis / bacteriemia

Back to the beginning

~~Evolução natural
agentes?~~

~~Novos métodos
diagnóstico?~~

~~Novos métodos
tratamento?~~

Diferente
porquê?

~~Modificação
hospedeiro?~~

~~Modificação do
meio?~~

Vacinação

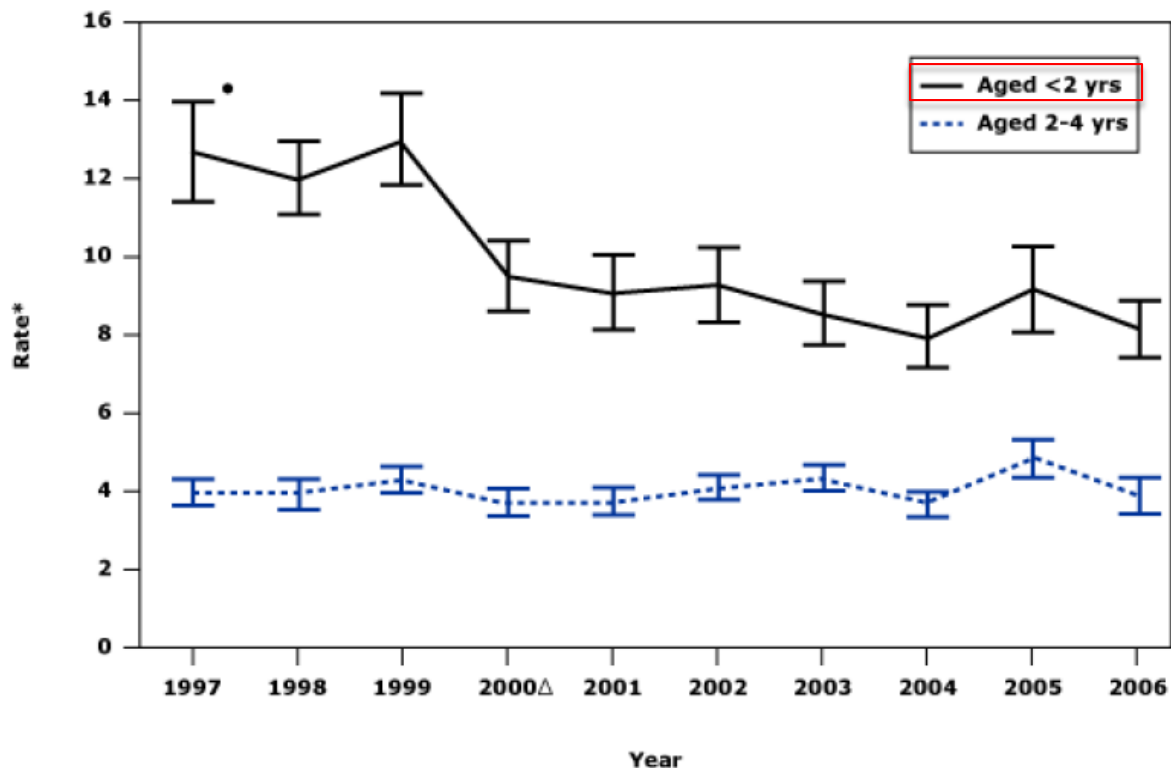
Vacina conjugada 7-valente

- Aprovada para uso nos EUA em 2000
- Serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
 - ▣ Serotipos mais prevalentes em idade pediátrica na altura
- Immunogenicidade, eficácia, segurança
- Imunidade de coorte
- Substituída por vacina conjugada 13-valente em 2010

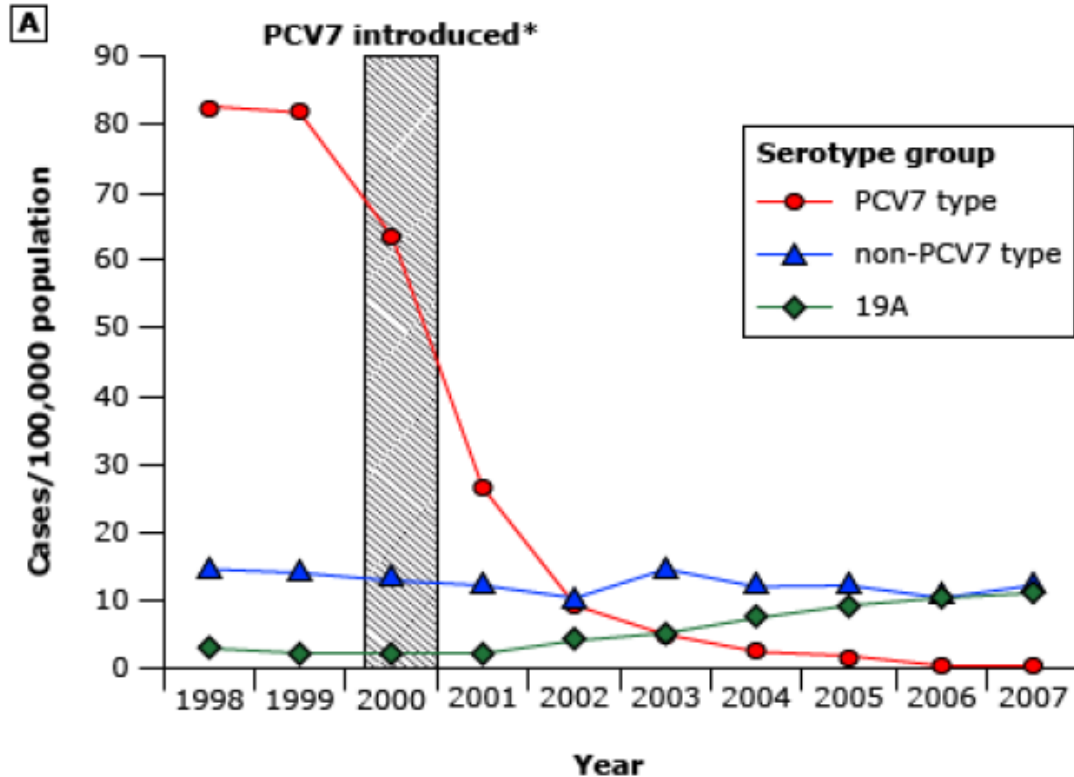
Impacto PCV7

- *“By 2007, only 2 percent of IPD in children was caused by serotypes included in PCV7; 64 percent was caused by serotypes included in PCV13, particularly serotype 19A.”*

Annual all-cause pneumonia hospitalization rates* among children aged <2 years and 2-4 years - Nationwide Inpatient Sample, United States, 1997-2006

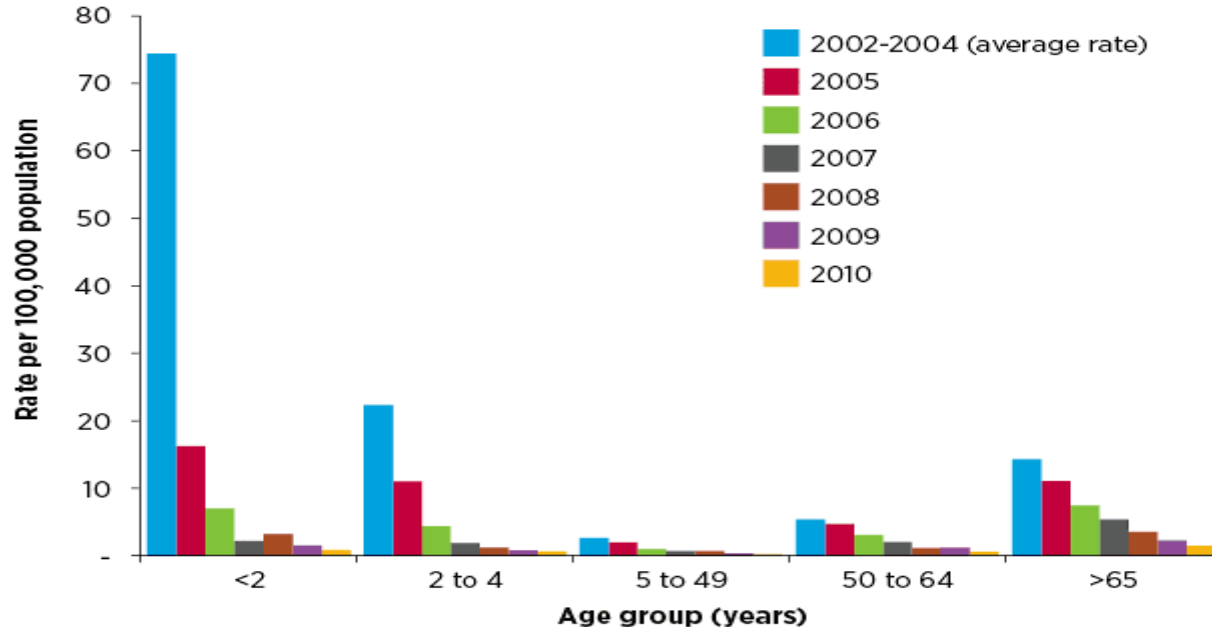


Changes in invasive pneumococcal disease incidence in the era of the conjugate vaccine



Efeito outras idades (coorte?...)

Fig 1 Notification rate for invasive pneumococcal disease caused by serotypes contained in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, Australia, 2002 to 2010, by age group *



PCV13

Conjugate vaccines		
PCV7	PCV10*	PCV13
4	4	4
6B	6B	6B
9V	9V	9V
14	14	14
18C	18C	18C
19F	19F	19F
23F	23F	23F
	1	1
	5	5
		3
	7F	7F
		19A
		6A

- Desde 2010
- Eficácia e segurança comparáveis
- Imunidade coorte rápida
- Redução marcada na DIP por serotipos vacinais
- Cobertura 85 a 90% dos serotipos DIP Europa e EUA*

* Vaccines 2014, 2, 112-128

Estudo EUA PCV13

- 8 hospitais pediátricos nos EUA
- *“Since routine PCV13 immunization in 2010, **invasive pneumococcal infections decreased 42% overall and 53% for children <24 months of age** in 2011 compared with the average number of cases for 2007 to 2009”.*
- *“serotype 19A decreased by 58 percent, IPD caused by 7F decreased by 54 percent, and IPD caused by serotype 3 decreased by 68 percent.”*

Estudo França PCV13

Table 2. Evolution of Community-Acquired Pneumonia Cases During the Three 1-Year Study Periods

Characteristic	Periods			P Value ^b	% of Reduction Comparing Pre vs Post
	Pre-PCV13 ^a (n = 2060)	Transitional (n = 1860)	Post-PCV13 (n = 1725)		
Age, y, median (Q1–Q3)	2.9 (1.4–4.7)	3.1 (1.4–5.3)	3.4 (1.7–5.6)	<.001	
<2 y	757 (36.8%)	645 (34.7%)	516 (29.9%)	<.001	–31.8%
2–5 y	833 (40.4%)	723 (38.9%)	695 (40.3%)	<.001	–16.6%
≥5 y	470 (22.8%)	492 (26.5%)	514 (29.8%)	<.001	
CRP level >120 mg/dL	408 (41.3%)	312 (37.2%)	235 (29.7%)	<.001	–42.4%
PCT level >4 ng/mL	116 (40.1%)	87 (34.4%)	63 (27.3%)	.002	–45.7%
Pleural effusion	167 (8.1%)	119 (6.4%)	79 (4.6%)	<.001	–52.7%
P-CAP	64 (3.1%)	48 (2.6%)	24 (1.4%)	.002	–62.5%

Conclusions. Our data suggest a strong impact of PCV13 on CAP, pleural effusion, and documented pneumococcal pneumonia, particularly cases due to PCV13 serotypes.

Questões

- ❑ A introdução das PCV7 e PCV13 modificou de facto a incidência?
- ❑ E das formas complicadas?
- ❑ Que alterações houve em termos de grupos etários?
- ❑ Que se passa com as pneumonias por outras causas?
- ❑ O que se vai passar no futuro?

Pros

- ***“A significant reduction in the incidence of both CAP hospitalizations and culture-confirmed PP of vaccine serotypes was observed at 2 years after PCV7 vaccination.”***
 - The impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood community-acquired pneumonia and bacteriologically confirmed pneumococcal pneumonia in Japan. Epidemiol Infect. 2015 Jun 30:1-13.

- ***“Our data suggest a strong impact of PCV13 on CAP, pleural effusion, and documented pneumococcal pneumonia, particularly cases due to PCV13 serotypes.” ****
 - Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. Clin Infect Dis. 2014 Apr;58(7):918-24.

Pros

- “We found **no added benefit of PCV13 over PCV7** on pneumonia admissions following PCV13 introduction but there was a **significant decrease in empyema admissions in children aged <2 years**. ... Additional serotypes covered by PCV13 may be more important in the aetiology of empyema and invasive disease than as a cause of uncomplicated pneumonia.”
 - ▣ Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England. J Infect. 2015 Oct;71(4):428-36.
- “A moderate decline in hospital A-CAP visits in children <5 years old was observed after PCV7 introduction. In contrast, **after PCV13 introduction a substantial reduction in all visits was evident**.”
 - ▣ Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. Vaccine. 2015 Aug 26;33(36):4623-9.

Pros

- *“By 2012, all-cause pneumonia hospitalizations in children **aged <2 years** had declined an **additional 27%**, relative to the PCV7 years. Pneumonia hospitalizations were estimated to be 4.1 per 1,000 population in 2012, a **historically low rate that represents a 72% decline from the rate before PCV7** introduction.*
- *The observed trend likely represents a **major decline in pneumococcal pneumonia**, which should stimulate a **reassessment of current causes and appropriate management of pneumonia in children.**”*
 - Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 Nov 7;63(44):995-8.

Pros

- “PCV7 use with coverage of **43% of children** with four doses in the 2004 birth cohort, although substantially below universal coverage, seems to have contributed to **greatly reducing the proportion of invasive infections due to vaccine serotypes 4, 6B, 14 and 23F.**”
- “These changes were accompanied by **an increase in the proportion of two non-vaccine serotypes: 19A isolates in all age groups and 7F isolates in adults.**”
 - Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. Aguiar SI et al. Clin Microbiol Infect. 2008;14(9):835-43.

Notas soltas

- Vários estudos mostram tendência para diminuição de casos <2A e deslocação da idade de maior incidência para >5A
- Pelo menos 2 estudos sul-africanos implicam PCV na redução de pneumonias por diversos vírus (reduções entre 31-55% - importância das co-infecções)
- Aumento pneumonias complicadas (derrame/empiema) após PCV7 mas não PCV13.

Mas sem unanimidade...

- ***“PCV7 had no impact on pediatric CAP rates, whereas there was an increase in CAP-associated complications.”***
 - ▣ Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia Hospitalizations and Associated Complications Before and After the Implementation of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Athens, Greece. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015 Sep;4(3):260-263. Epub 2014 Jan 15.

○ futuro?

- Em desenvolvimento / perspectiva
 - Vacina 15V (+ 22F e 33F)
 - Vacinas serotipo-independentes, *protein-based*
 - Vacinas combinadas (*Protein Vaccine Antigens +PS-Conjugates*)
 - Vacina celular total (*whole cell*)

O que esperar?

- ❑ Redução número total casos pneumo serotipos vacinais (+ víricas?...)
- ❑ Evolução outras causas bacterianas? E serotipos não vacinais?
- ❑ Nova distribuição da etiologia clássica
- ❑ Evolução de gravidade? Aparentemente menos formas graves após PCV13...
- ❑ *Shift* etário: aumento incidência mais velhos

Globalization of Infectious Diseases: The Impact of Migration

Clinical Infectious Diseases 2004;38:1742-8

