

Empiema e pneumonia pneumocócica bacterêmica em menores de cinco anos de idade*

Empyema and bacteremic pneumococcal pneumonia in children under five years of age

Maria Regina Alves Cardoso, Cristiana Maria Costa Nascimento-Carvalho, Fernando Ferrero, Eitan Naaman Berezin, Raul Ruvinsky, Clemax Couto Sant'Anna, Maria Cristina de Cunto Brandileone, Maria de Fátima Bazhuni Pombo March, Ruben Maggi, Jesus Feris-Iglesias, Yehuda Benguigui, Paulo Augusto Moreira Camargos; the CARIBE group

Resumo

Comparamos crianças menores de cinco anos com pneumonia pneumocócica bacterêmica (PPB) àquelas com empiema pneumocócico (EP) quanto aos achados clínicos, radiológicos e laboratoriais. Um estudo de coorte aninhado transversal, com 102 crianças com EP e 128 com PPB, foi realizado em 12 centros na Argentina, no Brasil e na República Dominicana. Nas crianças com EP, a média de idade e a duração da doença foram maiores. Taquipneia, dispneia e contagem de leucócitos alta foram mais comuns nas crianças com EP; febre e letargia foram mais comuns naquelas com PPB. Parece possível distinguir crianças com EP de crianças com PPB a partir de achados clínicos e laboratoriais. Como essas duas doenças estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, o diagnóstico rápido é crucial.

Descritores: Empiema pleural; Pneumonia pneumocócica; Infecções pneumocócicas.

Abstract

We compared bacteremic pneumococcal pneumonia (BPP) and pneumococcal empyema (PE), in terms of clinical, radiological, and laboratory findings, in under-fives. A cross-sectional nested cohort study, involving under-fives (102 with PE and 128 with BPP), was conducted at 12 centers in Argentina, Brazil, and the Dominican Republic. Among those with PE, mean age was higher; disease duration was longer; and tachypnea, dyspnea, and high leukocyte counts were more common. Among those with BPP, fever and lethargy were more common. It seems that children with PE can be distinguished from those with BPP on the basis of clinical and laboratory findings. Because both conditions are associated with high rates of morbidity and mortality, prompt diagnosis is crucial.

Keywords: Empyema, pleural; Pneumonia, pneumococcal; Pneumococcal infections.

Streptococcus pneumoniae é amplamente reconhecida como a principal causa de mortalidade associada à pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e ocorrida durante a hospitalização, além de ser a causa mais comum de empiema em crianças. Relatou-se que a incidência de PAC pneumocócica

*Trabalho realizado na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (SP) Brasil; na Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil; no Hospital Infantil Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina; na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; no Hospital Municipal Durand, Buenos Aires, Argentina; no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Rio de Janeiro (RJ) Brasil; no Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas, Centro de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo (SP) Brasil; no Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Recife (PE) Brasil; no Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana; no Departamento de Saúde e Desenvolvimento da Criança e do Adolescente, Organização Pan-americana da Saúde, Washington (DC) EUA e no Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil. Endereço para correspondência: Paulo Camargos, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Alfredo Balena, 190, Sala 267, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel. 55 31 3409-9772. Fax: 55 31 3409-9664. E-mail: paulo.camargos@pq.cnpq.br ou pcamargos@medicina.ufmg.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da *Canadian International Development Agency* (CIDA, Agência Canadense de Desenvolvimento Internacional); da Organização Pan-americana da Saúde; do Departamento de Saúde e Desenvolvimento da Criança e do Adolescente da Organização Mundial da Saúde; e do Projeto *Applied Research on Child Health* (ARCH, Pesquisa Aplicada em Saúde Infantil) da Universidade de Boston (acordo de cooperação nº HRN-A-00-960010-00 da *United States Agency for International Development* - USAID - Agência Estadunidense de Desenvolvimento Internacional).

Recebido para publicação em 16/7/2013. Aprovado, após revisão, em 28/10/2013.

complicada (PAC-PC) está aumentando em todo o mundo.⁽¹⁾ Em crianças escocesas na faixa etária de 1-4 anos, houve um aumento de dez vezes nas admissões por empiema no período compreendido entre os anos 1980 e o ano de 2005.⁽²⁾ Esse aumento pode estar relacionado à suscetibilidade do hospedeiro, a características individuais, e à virulência do patógeno.

Poucos estudos investigaram as características da PAC-PC, especialmente as da PAC-PC associada a empiema pleural ou bacteremia – embora poucos casos de pneumonia pneumocócica sejam bacterêmicos – em crianças com menos de 5 anos de idade, nas quais o risco de morte por PAC é maior. A pneumonia pneumocócica bacterêmica (PPB) é considerada um estágio avançado da pneumonia pneumocócica grave, em que o reconhecimento precoce e o manejo adequado podem ter efeito positivo no desfecho.⁽³⁾ Como o empiema pleural e a PPB são potencialmente graves, é importante reconhecer suas peculiaridades clínicas a fim de administrar prontamente o tratamento oportuno.

Em um estudo recente de pacientes com PAC hospitalizados, as taxas de prevalência de derrame pleural e empiema foram de 27% e 17%, respectivamente.⁽³⁾ Em outro estudo, empiema foi encontrado em 83 (11%) de 767 crianças hospitalizadas com PAC; em comparação com as crianças com PAC sem empiema, as com empiema eram mais velhas, apresentavam períodos sintomáticos mais longos e tinham mais chance de receber anti-inflamatórios não esteroides.⁽⁴⁾ O objetivo do presente estudo foi comparar crianças menores de 5 anos com PPB àquelas com empiema pneumocócico (EP) quanto a suas características clínicas, radiológicas e laboratoriais.

Um estudo de coorte aninhado transversal foi conduzido em 12 centros na Argentina, no Brasil e na República Dominicana e incluiu 2.536 crianças de 3-59 meses de idade hospitalizadas com PAC grave; os resultados foram publicados anteriormente.⁽⁵⁾ No momento da admissão, foram realizadas hemoculturas e, quando apropriado, culturas de líquido pleural. *S. pneumoniae* foi isolada em 283 crianças por meio de procedimentos-padrão usados em laboratórios de referência locais. A maioria (90%) das crianças vivia em áreas urbanas, e nenhuma recebera a vacina pneumocócica conjugada ou anti-inflamatórios esteroides/não esteroides. Foram considerados casos de PPB aqueles em que *S. pneumoniae*

foi isolada em hemocultura. Foram considerados casos de EP aqueles em que *S. pneumoniae* foi isolada em cultura de líquido pleural.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: sinais de pneumonia muito grave (incluindo desnutrição grave, estridor em criança calma, inconsciência, convulsões, batimento de aletas nasais e cianose central) e infecções simultâneas. Também foram excluídos os pacientes com EP e PPB concomitantes (n = 3) e aqueles com derrame pleural de causa desconhecida (n = 50).

Consideramos resposta favorável ao tratamento inicial (doses convencionais de ampicilina ou penicilina G intravenosa tanto para os pacientes com PPB como para aqueles com EP) a melhora clínica inequívoca nas primeiras 48 h após a admissão ao hospital; consideramos falha do tratamento a ausência de melhora (febre persistente – temperatura corporal medida no mínimo a cada 6 h – taquipneia, dificuldade em respirar ou hipoxemia) após pelo menos 48 h de antibioticoterapia ou a deterioração durante a terapia antimicrobiana.⁽⁵⁾ Dados demográficos, clínicos, radiológicos e laboratoriais foram obtidos no momento da admissão. Além disso, foram registrados o tempo de hospitalização e o desfecho do tratamento. Foi realizada uma análise estatística descritiva, e foram usados dois modelos de regressão logística múltipla, com controle da idade em ambos. Um dos modelos incluiu variáveis obtidas no momento da admissão e o outro incluiu variáveis obtidas durante a hospitalização.

O presente estudo incluiu 230 crianças com menos de 5 anos de idade (102 crianças com EP e 128 com PPB). Não houve diferença significativa entre os dois grupos no tocante ao uso de antibióticos antes da hospitalização (p = 0,23). A Tabela 1 apresenta a distribuição de frequência e a comparação (análise multivariada) dos dois grupos de crianças no momento da admissão e durante a hospitalização.

Em suma, nossa análise de regressão logística mostrou que, no momento da admissão, as crianças com EP eram mais velhas e apresentavam maior período sintomático antes da hospitalização. Além disso, taquipneia, dificuldade em respirar e contagem de leucócitos > 15.000 células/mm³ foram mais comuns nessas crianças. Febre persistente foi um dos achados mais comuns durante os primeiros dias de hospitalização e exigiu investigação (radiografia de tórax, ultrassonografia

Tabela 1 – Comparação (análise multivariada) de crianças com empiema pneumocócico e com pneumonia pneumocócica bacterêmica no momento da admissão ao hospital e durante a hospitalização.

Características	EP	PPB	OR ajustada	p
	(n = 102)	(n = 128)	(IC95%)	
No momento da admissão ao hospital				
Idade (meses) ^a	19 (12-33)	13 (9-22)	1,03 (1,00-1,05)	0,01
Duração da doença ^b				
≤ 3 dias	17,7	34,4	1	0,013
4-6 dias	39,2	35,1	2,84 (1,23-6,58)	
≥ 7 dias	43,1	30,5	3,12 (1,35-7,20)	
Taquipneia ^{b,c}	91,2	75,6	4,16 (1,54-11,22)	0,005
Dificuldade em respirar ^b	87,9	70,9	3,61 (1,51-8,63)	0,004
Temperatura corporal > 37,5°C no momento da admissão ao hospital ^b	42,4	68,2	0,32 (0,17-0,63)	0,001
Letargia ^b	53,5	67,7	0,35 (0,17-0,71)	0,004
Contagem de leucócitos > 15.000 células/mm ^{3b}	48,5	29,8	2,13 (1,10-4,13)	0,02
Durante a hospitalização				
Dificuldade em respirar no 3º dia ^b	57,6	27,0	2,9 (1,52-5,56)	0,001
Temperatura corporal (°C) no 3º dia ^a	37,6 (37,0-38,8)	37,0 (36,6-38,0)	1,65 (1,05-2,59)	0,028
Falha do tratamento ^b	17,6	12,5	0,39 (0,14-1,07)	0,06
Tempo de hospitalização ^a	11 (7-15)	7 (5-10,5)	1,09 (1,02-1,17)	0,004

EP: empiema pneumocócico; e PPB: pneumonia pneumocócica bacterêmica. ^aValores expressos em mediana (intervalo interquartil). ^bValores expressos em %. ^cFR > 50 ciclos/min nas crianças com idade de 3-11 meses e > 40 ciclos/min naquelas com idade ≥ 12 meses.

de tórax ou ambas). Febre (temperatura axilar > 37,5°C) e letargia basal/no momento do diagnóstico tenderam a ser mais comuns nas crianças com PPB. O tempo de hospitalização tendeu a ser maior para as crianças com EP (p < 0,001; dados não apresentados).

Nas crianças com EP, os sorotipos mais comuns foram o 14, o 1, o 6B, o 3, o 9V, o 19A e o 5, os quais corresponderam a 92,4% de todos os sorotipos encontrados nessas crianças. Nas crianças com PPB, os sorotipos mais comuns foram o 14, o 6B, o 5, o 1, o 6A, o 9V e o 19F, os quais corresponderam a 84,9% de todos os sorotipos encontrados nessas crianças. Em outras palavras, os sorotipos 1, 5, 6B e 14 foram encontrados tanto no EP como na PPB, ao passo que os sorotipos 6A, 9V, 19A e 19F foram encontrados ou no EP ou na PPB. Vale notar que os sorotipos 6A e 19A não fazem parte da vacina pneumocócica conjugada 10-valente atualmente usada no Brasil.

Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a se concentrar especificamente em PPB e EP em crianças com menos de 5 anos de idade. Portanto, os resultados aqui apresentados não podem ser comparados aos de outros estudos. Na verdade, nossas análises mostraram que é provável que haja grande diferença entre crianças com PPB

e crianças com EP no tocante às características demográficas, aos aspectos clínicos e aos achados hematológicos (isto é, à contagem de leucócitos).

Embora nossos objetivos e métodos tenham sido diferentes dos de François et al.,⁽⁴⁾ alguns dos resultados foram semelhantes. François et al. estudaram 767 crianças com PAC e constataram que 83 (11%) apresentavam empiema.⁽⁴⁾ As crianças com PAC e empiema eram mais velhas e apresentavam período sintomático maior do que aquelas com PAC sem empiema.⁽⁴⁾ Curiosamente, o tempo de hospitalização no presente estudo foi bastante semelhante ao relatado em um estudo com 33 crianças brasileiras com empiema (isto é, 12 dias).⁽⁶⁾ Além disso, o sorotipo 1 foi um dos quatro sorotipos encontrados tanto nas crianças com EP como naquelas com PPB (isto é, os sorotipos 14, 1, 6B e 5), um achado que está de acordo com os do estudo de François et al.,⁽⁴⁾ realizado em um país desenvolvido.

Em suma, nosso estudo investigou pacientes com PAC com menos de 5 anos de idade e mostrou achados clínicos e laboratoriais no momento da admissão e durante os três primeiros dias de hospitalização. Nossos achados podem ajudar os clínicos e pediatras a distinguir crianças com EP de crianças com PPB. Como essas duas

doenças críticas estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, o diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico rápido é crucial para o manejo adequado.

Referências

- Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):805-13. <http://dx.doi.org/10.1086/650573> PMID:20166818
- Roxburgh CS, Youngson GG, Townend JA, Turner SW. Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years. *Arch Dis Child*. 2008;93(4):316-8. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.126540> PMID:18006562
- Calado C, Nunes P, Pereira L, Nunes T, Barreto C, Bandeira T. Are there any differences in the community acquired pneumonias admitted to hospital over the past decade? *Rev Port Pneumol*. 2010;16(2):287-305. PMID:20437005
- François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):861-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01734.x> PMID:20178517
- Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, Berezin EN, Ruvinsky R, Camargos PA, et al. Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. *Arch Dis Child*. 2008;93(3):221-5. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.111625> PMID:17848490
- Amorim PG, Morcillo AM, Tresoldi AT, Fraga Ade M, Pereira RM, Baracat EC. Factors associated with complications of community-acquired pneumonia in preschool children. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):614-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000500011> PMID:23147054

Sobre os autores

Maria Regina Alves Cardoso

Professora Associada. Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Cristiana Maria Costa Nascimento-Carvalho

Professora Associada II. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Fernando Ferrero

Pesquisador. Hospital Infantil Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

Eitan Naaman Berezin

Professor Adjunto. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Raul Ruvinsky

Chefe. Departamento de Saúde Materna e Infantil, Hospital Municipal Durand, Buenos Aires, Argentina.

Clemax Couto Sant'Anna

Professor Associado. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Maria Cristina de Cunto Brandileone

Diretora de Núcleo. Instituto Adolfo Lutz, São Paulo (SP) Brasil.

Maria de Fátima Bazhuni Pombo March

Professora Adjunta. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

Ruben Maggi

Coordenador. Clínica Médica Pediátrica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife (PE) Brasil.

Jesus Feris-Iglesias

Chefe. Departamento de Doenças Infecciosas, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana.

Yehuda Benguigui,

Conselheiro Sênior de Saúde Neonatal e Infantil. Organização Pan-americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde, Washington (DC) EUA.

Paulo Augusto Moreira Camargos

Professor Titular de Pediatria. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

the CARIBE group

Grupo CARIBE (em ordem alfabética): Argentina: Carlos Fernandez Pascua, Carmen Martiarena, Julio Pace, Mabel Regueira, María José Rial, María Rosa Agosti, Norma Gonzalez, Fernando Torres, Paulina Tagliaferri, Raquel Cosiglio, Sandra Grenon, Silvia Gonzalez Ayala; Brasil: Antônio Cardoso, Claudia Marques, Eduardo Just, Fernando Oliveira, Geraldo Leocádio Filho, Karla Danielle Bomfim, Leda Freitas-Souza, Marcelo Otsuka, Marinalva da Costa Coelho, Mônica Tessinari Tura, Silvana Tadeu Casagrande; República Dominicana: Hilma Coradín, Jacqueline Sánchez.