



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Pneumonia pneumocócica complicada em Cuidados Intensivos Pediátricos na era pós-vacinal

Anaísa Pires Afonso

MAIO'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Pneumonia pneumocócica complicada em cuidados intensivos pediátricos na era pós-vacinal

Anaísa Pires Afonso

Orientado por:

Dr.ª Leonor Boto

MAIO'2018

Resumo

Introdução: O *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico de pneumonia adquirida na comunidade, com especial impacto em idade pediátrica, complicando-se frequentemente de derrame pleural. Desde 1983, foram desenvolvidas várias vacinas antipneumocócicas; a mais recente é a vacina conjugada 13-valente (PCV13), comercializada em Portugal desde 2010 e que integrou o Programa Nacional de Vacinação em 2015.

Métodos: Estudo retrospectivo descritivo por consulta dos processos clínicos dos doentes internados na Unidade Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital de Santa Maria entre 01/01/2010 e 31/07/2017, com derrame pleural parapneumónico.

Resultados: Foram identificados 58 casos de pneumonia com derrame, dos quais 30 (52%) tinham etiologia pneumocócica. Nestes doentes, a média das idades foi $4,6 \pm 3,17$, sendo 57% do sexo feminino. O pneumococo foi identificado por cultura em 6/30 e por técnica de *Polymerase chain reaction* (PCR) na totalidade dos doentes; todos os isolamentos eram sensíveis à penicilina. O serotipo mais prevalente foi o 3, identificado em 21 doentes (70%), seguido do serotipo 1 e do 8. Existiam 14 crianças vacinadas com PCV13 e 6 com outras vacinas anti-pneumocócicas. O serotipo 3 foi identificado em 13 das 14 crianças vacinadas com PCV13. A duração do internamento hospitalar variou entre 6 a 34 dias, tendo surgido complicações em 14/30. Dos 30 doentes, 29 mantiveram drenagem torácica, durante uma mediana de 6 dias (IIQ 3) e 26 necessitaram de alteplase com uma mediana de 4,5 tomas (IIQ 3).

Conclusão: O serotipo 3 é atualmente o principal agente de pneumonia pneumocócica complicada, mesmo em crianças vacinadas com PCV13. É necessário manter a vigilância da doença invasiva pneumocócica, a fim de estimar a prevalência dos vários serotipos e o grau de proteção conferido por esta vacina.

PALAVRAS-CHAVE: *S. pneumoniae*; pneumonia; PCV13; serotipo 3.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* is the main etiologic agent of community-acquired pneumonia, particularly relevant in the pediatric age group and frequently complicated by pleural effusion. Since 1983, several antipneumococcal vaccines have been developed; the most recent is the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13), commercialized in Portugal since 2010 and included in the National Vaccination Program in 2015.

Methods: Retrospective descriptive review of clinical charts of patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit of Santa Maria Hospital with parapneumonic pleural effusion, between 01/01/2010 and 31/07/2017.

Results: Fifty-eight cases of pneumonia with effusion were diagnosed, 30 (52%) of which had pneumococcal etiology. In this group, the mean age was $4,6 \pm 3,17$ and 57% were female. The agent was identified with culture in 6/30 and *Polymerase chain reaction* (PCR) in all patients; all the culture isolates were susceptible to penicillin. The most prevalent serotype was 3, identified in 21 patients (70%), followed by serotypes 1 and 8. There were 14 children vaccinated with PCV13 and 6 with other antipneumococcal vaccines. Serotype 3 was identified in 13 of the 14 children vaccinated with PCV13. The duration of hospitalization varied between 6 to 34 days, having occurred complications in 14/30. Of the 30 patients, 29 needed thoracic drainage, for a median of 6 days (IQR 3), and 26 received alteplase, with a median of 4 doses (IQR 3).

Conclusion: Serotype 3 is currently the leading cause of complicated pneumococcal pneumonia, even in children vaccinated with PCV13. It is necessary to maintain vigilance of invasive pneumococcal disease to estimate the prevalence of the various serotypes and the degree of protection granted by this vaccine.

KEYWORDS: *S. pneumoniae*; pneumonia; PCV13; serotype 3.

This Final Work expresses the opinion of the author and not of FML.

Índice

Lista de abreviaturas	9
Introdução.....	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11
Vacinação antipneumocócica	12
Materiais e Métodos	15
Resultados.....	17
Discussão.....	25
Agradecimentos.....	33
Referências bibliográficas	35
Anexos.....	39
Anexo 1: Tabela com os dados dos doentes do estudo com derrame pneumocócico	39

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Número de casos de derrame pleural de etiologia pneumocócica, de outras etiologias e casos em que não foi enviada amostra, por ano do estudo.....	17
Gráfico 2 - Número de doentes por faixa etária (em anos de idade).....	18
Gráfico 3 - Vacinação recebida pelos doentes do estudo.....	19
Gráfico 4 - Serotipos de <i>S. pneumoniae</i> identificados.....	20
Gráfico 5 - Número de casos identificados de cada serotipo em cada grupo vacinal. ...	21
Gráfico 6 - Duração do Internamento no HSM por serotipo.....	22
Gráfico 7 - Duração do Internamento na UCIPed por serotipo.....	22
Gráfico 8 - Duração da drenagem torácica por serotipo.....	23
Gráfico 9 - Número de tomas de alteplase por serotipo.....	23
Gráfico 10 - Duração da febre por serotipo.....	24
Gráfico 11 - Duração da antibioticoterapia por serotipo.....	24

Lista de abreviaturas

- ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*
- CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*
- DIP – Doença Invasiva Pneumocócica
- DPP – Derrame Pleural Parapneumónico
- ECMO – *Extra-Corporeal Membrane Oxygenation*
- FML – Faculdade de Medicina de Lisboa
- HSM – Hospital de Santa Maria
- IIQ – Intervalo Interquartil
- IMM – Instituto de Medicina Molecular
- PCR – *Polymerase Chain Reaction*
- PCV10 – Vacina Conjugada Antipneumocócica 10-valente
- PCV13 – Vacina Conjugada Antipneumocócica 13-valente
- PCV7 – Vacina Conjugada Antipneumocócica 7-valente
- Pn13 – Vacina Conjugada Antipneumocócica 13-valente
- Pneumococo – *Streptococcus pneumoniae*
- PNV – Programa Nacional de Vacinação
- PPSV23 – Vacina Polissacarídea Antipneumocócica 23-valente
- rTPA – Ativador do Plasminogénio Tecidual Recombinante
- *S. pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*
- UCIPed – Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos
- VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

Introdução

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Streptococcus pneumoniae, inicialmente denominado *Diplococcus pneumoniae*, é uma bactéria Gram positivo que foi isolada pela primeira vez em 1881. O *S. pneumoniae* ou pneumococo é um agente infeccioso com grande impacto a nível mundial, com elevadas morbidade e mortalidade com especial importância na idade pediátrica. Afeta predominantemente crianças com menos de 5 anos, uma vez que o seu sistema imunitário ainda é imaturo e mais vulnerável.^{1,2,3} Assim sendo, a incidência de doença pneumocócica é maior nos extremos da idade, particularmente em crianças com menos de 2 anos e adultos com mais de 60 anos.^{2,4} Encontra-se envolvido em diversos tipos de infeções, nomeadamente pneumonia adquirida na comunidade, otite média aguda, meningite e bacteriemia.^{4,5}

Até à data, já se conhecem mais de 95 serotipos de pneumococo, que se classificam com base na estrutura capsular e respetivos antigénios. Atualmente utiliza-se a nomenclatura Dinamarquesa para os numerar com base na ordem de descoberta e nas semelhanças entre eles.^{2,5,6}

O pneumococo está presente no trato respiratório superior de vários indivíduos saudáveis, a colonizar a nasofaringe, sendo uma importante fonte de contágio.^{2,4,5} Estudos realizados em infantários de Lisboa e Coimbra indicam que 60% das crianças estão colonizadas.^{2,4} Doentes colonizados também podem vir a desenvolver doença pneumocócica ativa, o que é mais frequente na presença de algum grau de imunossupressão ou quando o contágio foi recente ou por estirpes virulentas.²

Alguns mecanismos de defesa são reconhecidos por terem um papel fundamental contra o *S. pneumoniae*, nomeadamente as imunoglobulinas (IgA), o reflexo da tosse, as secreções e os movimentos ciliares do epitélio do sistema respiratório. Consequentemente, a ineficiência destes mecanismos está associada a uma maior probabilidade de infeção e a maior gravidade.² Por outro lado, o pneumococo possui vários fatores de virulência que tentam combater estas defesas, como é o caso da pneumolisina que altera a eficácia dos movimentos ciliares, a IgA1 protease e o peróxido

de hidrogénio que danifica o epitélio respiratório, facilitando a disseminação hematogénea.² Outro fator importante é a cápsula do pneumococo, existindo serotipos que causam frequentemente doença pneumocócica invasiva e outros que se associam a doença mais leve, não invasiva (o mais comum).²

S. pneumoniae é o principal agente bacteriano causador de pneumonia adquirida na comunidade, em todas as faixas etárias, sendo responsável por mais de metade dos casos.^{7,8} Segundo a Organização Mundial de Saúde, ocorrem anualmente cerca de 156 milhões de casos de pneumonia em crianças até aos 5 anos, 95% dos quais em países em desenvolvimento, por limitação do acesso aos cuidados de saúde primários, nomeadamente à vacinação.⁹ Nos casos mais graves surgem complicações, como derrame pleural, pneumonia necrotizante, abscesso pulmonar, pneumotórax, bacteriemia e sépsis.^{2,7} O desenvolvimento de derrame pleural parapneumónico é uma complicação comum na idade pediátrica, que frequentemente leva à necessidade de drenagem, associando-se a um aumento da duração da hospitalização.⁸

Considera-se doença invasiva pneumocócica (DIP) sempre que haja isolamento ou identificação de *S. pneumoniae* num produto biológico considerado estéril, nomeadamente sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido pleural.^{4,10,11}

Apesar dos vários progressos no tratamento hospitalar, com desenvolvimento de novos antibióticos, têm vindo a surgir estirpes de pneumococos com resistências a alguns desses antibióticos, mantendo-se a morbidade e a mortalidade elevadas.²

VACINAÇÃO ANTIPNEUMOCÓCICA

A primeira vacina a ser desenvolvida foi a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23 – Pneumo23®), em 1983, que foi recomendada para grupos de risco,¹² e começou a ser comercializada em Portugal em 1985. A principal desvantagem desta vacina é ser eficaz apenas a partir dos 2 anos de idade, não sendo utilizada entre os 0 e os 2 anos, que corresponde a uma das faixas etárias mais suscetíveis à doença. Esta vacina atua contra os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F, tendo-se verificado uma redução da doença pneumocócica invasiva após a sua introdução, mas não do estado de portador.¹³ Por outro

lado, a sua reduzida eficácia na prevenção de pneumonia pneumocócica não invasiva poderá explicar a reduzida utilização globalmente.⁷

A PCV7 (Prevenar®) foi produzida pela companhia Wyeth e posteriormente comprada pela farmacêutica Pfizer em 2009.⁷ Esta vacina foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 2000, sendo uma vacina antipneumocócica conjugada de 7 valências, contra os serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, que já se encontravam presentes na VPP23.⁷ As vacinas conjugadas conjugam um polissacarídeo da cápsula com uma proteína transportadora, permitindo uma resposta imunológica mais eficaz e mais duradoura.¹⁴ A vacina foi comercializada em Portugal entre 2001 e 2009, sem comparticipação e sob receita médica, estando recomendadas 4 tomas com início no 2º mês de vida. Apesar de não ter feito parte do PNV, apresentou uma boa cobertura vacinal, variando entre 56 e 79% no referido período.^{4,5,7} A PCV7 tem eficácia demonstrada a nível global, existindo diversos estudos que referem uma diminuição significativa da incidência de doença pneumocócica invasiva causada pelos serotipos vacinais após a sua introdução no mercado.¹⁵

Posteriormente, foi desenvolvida a PCV10 (vacina conjugada antipneumocócica 10-valente - Synflorix®) pelo laboratório GlaxoSmithKline, que começou a ser comercializada em Portugal em 2009 e que cobria os serotipos 1, 5 e 7F, para além dos já incluídos na PCV7.¹⁶

A vacina Prevenar 13® – vacina conjugada antipneumocócica 13-valente (PCV13) foi criada pela Pfizer e aprovada em 2010 (ano em que começou a ser comercializada em Portugal e disponibilizada gratuitamente aos grupos de risco). Veio substituir a PCV7, acrescentando aos serotipos nela incluídos o 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A (sendo que os 3 primeiros possuem especial importância nos continentes europeu, africano e asiático).⁴

Em 2015, a Prevenar 13® passou a integrar o Programa Nacional de Vacinação (PNV) em Portugal, sendo disponibilizada a todas as crianças nascidas a partir de 1 de janeiro de 2015, sob um esquema de vacinação triplo com 2 doses de primovacinação aos 2 e 4 meses e um reforço aos 12 meses de idade.¹⁷ A idade mínima para administração desta vacina é de 6 semanas e o intervalo mínimo entre doses é de 8 semanas.^{7,18}

O objetivo deste trabalho foi caracterizar a população de pneumococo causadora de pneumonia complicada por derrame pleural em crianças imunocompetentes internadas em cuidados intensivos, desde o início da comercialização da PCV13, altura em que a UCIPed do HSM começou a enviar amostras de líquido pleural para pesquisa e serotipagem do *S. pneumoniae* por técnicas moleculares. As técnicas referidas são realizadas no Laboratório de Microbiologia do Instituto de Medicina Molecular, sob a direção do Prof. Doutor Melo Cristino. Como objetivo secundário, foi também avaliada a gravidade da pneumonia nos vários doentes, com base em vários parâmetros clínicos, procurando-se estabelecer uma relação entre a gravidade da doença e o serotipo identificado.

Materiais e Métodos

Estudo retrospectivo descritivo realizado através da consulta dos processos clínicos dos doentes internados com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com derrame pleural, na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPed) do Hospital de Santa Maria (HSM), no período de tempo compreendido entre Janeiro de 2010 e Julho de 2017.

Foram incluídas todas as crianças e adolescentes (dos 0 aos 18 anos) com pneumonia complicada com derrame pleural, com etiologia pneumocócica comprovada, através do isolamento em hemocultura (realizada em 21 doentes) ou cultura do líquido pleural, ou através de identificação e serotipagem do pneumococo por PCR, no Instituto de Medicina Molecular (IMM).

Foram definidos como critérios de exclusão a imunodeficiência, o isolamento de outro agente etiológico que não *Streptococcus pneumoniae*, o isolamento do mesmo em produto não estéril ou a ausência de identificação de agente.

Foram colhidos os seguintes dados: caracterização demográfica da amostra, estado vacinal, co-morbilidades, duração do internamento hospitalar e na UCIPed, resultados dos exames bacteriológicos do sangue e do derrame pleural, serotipo pneumocócico, tratamento médico, necessidade de drenagem, duração da febre, antibioticoterapia, utilização de dreno, tomas de rTPA e complicações.

Foi feita a análise estatística descritiva dos dados obtidos, na qual as variáveis contínuas foram analisadas através da média e respetivo desvio padrão, se normais, e mediana e intervalo interquartil nas restantes. As variáveis nominais foram estudadas pelos seus valores absolutos ou percentagens.

Posteriormente, os doentes foram divididos de acordo com o serotipo identificado, formando vários grupos a partir dos quais se analisaram os vários dados. Para relacionar a gravidade dos casos estudados com o serotipo, foram analisados a duração do internamento hospitalar e na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, a duração da drenagem torácica e tomas de alteplase, a duração da febre e da antibioticoterapia, bem como o aparecimento de complicações durante o internamento.

Resultados

No período definido foram identificados 58 doentes em idade pediátrica com derrame pleural de etiologia infecciosa. Destes, 30 apresentavam PAC com identificação de *S. pneumoniae* como agente etiológico responsável, correspondendo a 52% dos casos. Relativamente aos restantes 28 casos, dos 26 doentes em que foi feita toracocentese: em 10 foi isolado outro agente etiológico; em 11 não foi identificado o agente, mas a PCR para pneumococo foi negativa; em 5 não foi enviada amostra para o IMM e não foi isolado agente (destes, 2 tinham um quadro compatível com escarlatina e um tinha serologia para *Mycoplasma pneumoniae* sugestiva de infeção recente).

A distribuição do número de casos de derrames pleurais infecciosos por ano encontra-se representada no Gráfico 1, onde constam os derrames pleurais pneumocócicos, bem como os derrames por outros agentes e os casos em que não foram colhidas amostras ou não foram enviadas para o IMM. Regista-se um maior número de casos de derrame pneumocócico (11) em 2016, tendo ocorrido apenas 1 caso em 2010, 2011 e 2014. A realçar que no ano de 2017 foram apenas contabilizados os casos ocorridos até Julho do mesmo ano. O número total de derrames revelou-se superior nos anos 2012 e 2013 (principalmente à custa de outros agentes), bem como em 2015, 2016 e 2017.

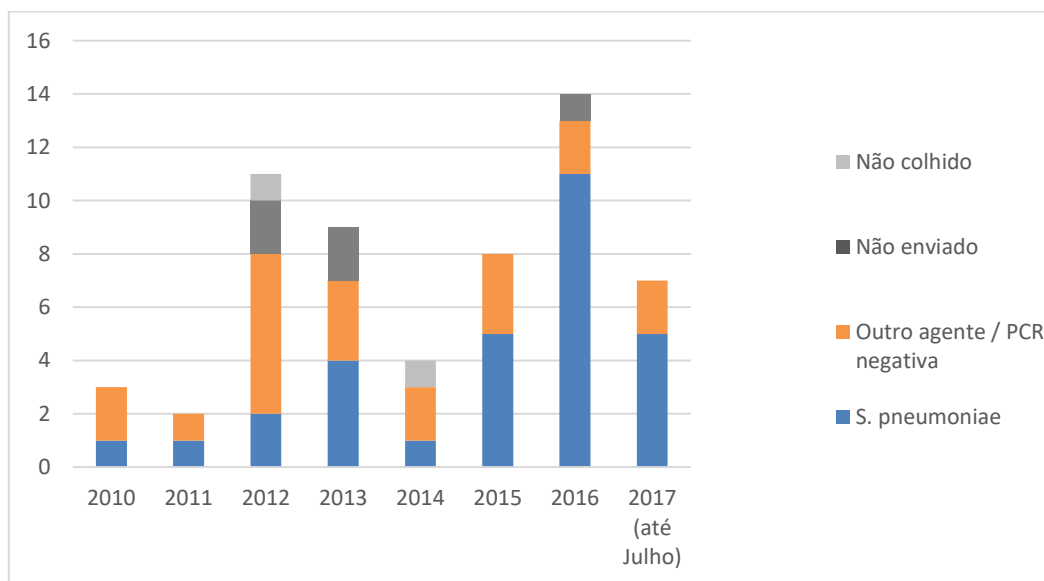


Gráfico 1 - Número de casos de derrame pleural de etiologia pneumocócica, de outras etiologias e casos em que não foi enviada amostra, por ano do estudo.

Os resultados seguintes serão relativos apenas aos doentes com pneumonia pneumocócica, que estão apresentados detalhadamente na tabela do Anexo 1.

A referida amostra de 30 doentes é constituída por 17 raparigas (57%) e 13 rapazes (43%), com idades compreendidas entre os 6 meses e os 17 anos, sendo a média das idades de $4,6 \pm 3,17$ anos. Como apresentado no Gráfico 2, a maioria dos doentes (16) tinha idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos e existia apenas 1 caso com mais de 12 anos.

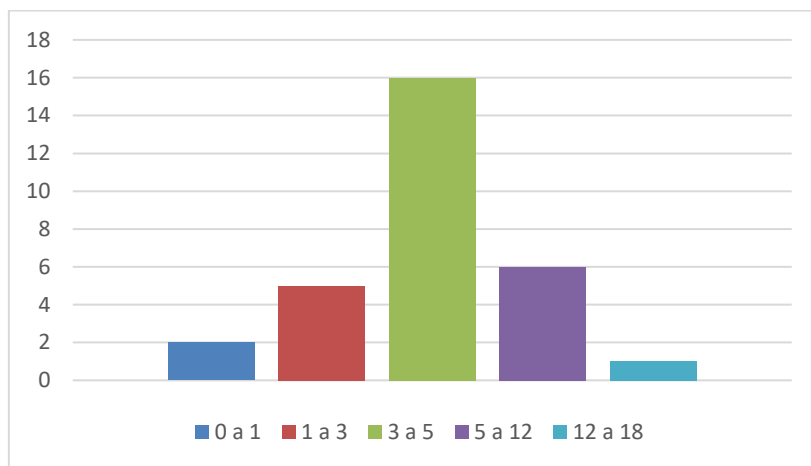


Gráfico 2 - Número de doentes por faixa etária (em anos de idade).

Relativamente ao método de isolamento do agente etiológico, em 6 casos o *S. pneumoniae* foi identificado em hemocultura (2 em 21 realizadas) e/ou no exame bacteriológico do líquido pleural (5/30). Em todos os isolados, o agente era sensível à penicilina, tendo a amostra sido enviada para serotipagem no IMM. Os isolamentos no líquido pleural corresponderam todos ao serotipo 3; nas hemoculturas isolaram-se os serotipos 3 e o 14.

A maioria dos doentes (53%) não apresentava antecedentes pessoais ou familiares relevantes. Dos doentes com co-morbilidades (14/30), 9 tinham antecedentes de patologia respiratória (1 com infeções respiratórias baixas de repetição, 2 com asma, 4 com antecedentes de sibilância recorrente e 2 com rinite alérgica); dos 4 doentes com antecedentes de sibilância recorrente, um apresentava antecedentes de taquicardia supra-ventricular, um tinha um episódio anterior de pneumonia por adenovírus e outro tinha diagnóstico de epilepsia e hipotireoidismo. Existiam também 2 doentes com história de otites médias agudas de repetição (1 realizou adenoidectomia e miringotomia), 1 com

anteriores de pneumomediastino neonatal e invaginação intestinal, 1 com antecedentes de pielonefrite e ainda 1 caso de Síndrome de Prader-Willi.

Tal como se verifica no Gráfico 3, os doentes do estudo apresentavam diversos estados vacinais, sendo que 33% (n=10) não estavam vacinados com nenhuma vacina anti-pneumocócica. A Prevenar 13® tinha sido administrada a 14 crianças (47%), das quais 9 receberam quatro doses, 4 receberam três doses e 1 recebeu apenas uma dose da vacina, pelo que 13 doentes apresentavam o esquema vacinal completo. No caso da PCV7, esta tinha sido utilizada em 5 crianças, das quais 4 tinham o esquema vacinal completo. Por último, havia um doente de nacionalidade brasileira que cumpriu apenas uma dose de PCV7 e uma dose extraprograma de VPP23.

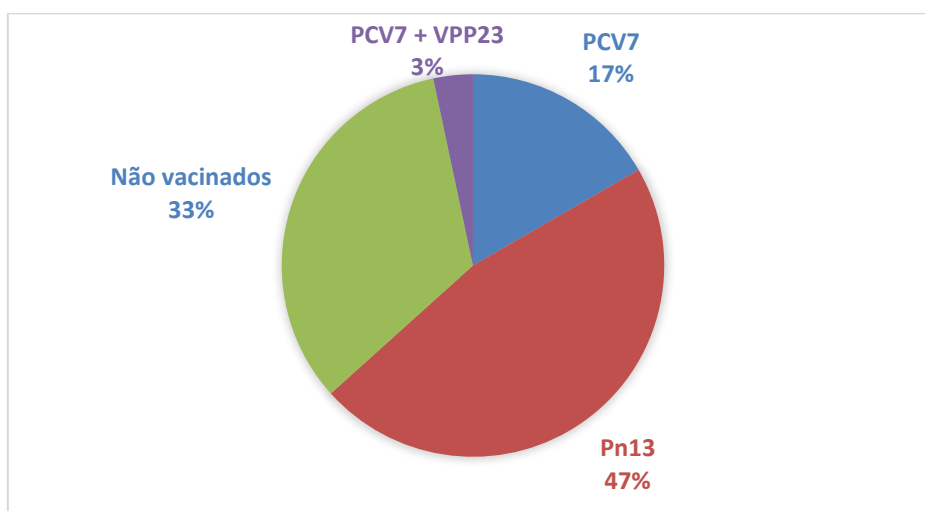


Gráfico 3 - Vacinação recebida pelos doentes do estudo.

Relativamente ao serotipo de *Streptococcus pneumoniae* identificado (Gráfico 4), verificou-se um predomínio do serotipo 3, com 21 casos (70%), seguido do serotipo 1 com 4 casos e do serotipo 8 com apenas 2. Os restantes 3 doentes possuem serotipos distintos, que são o 14, o 6B (ambos presentes na PCV7, surgindo em doentes não vacinados) e um caso em que o agente seria um de 3 serotipos - 33F, 33A ou 37 (limitação da especificidade da técnica utilizada).

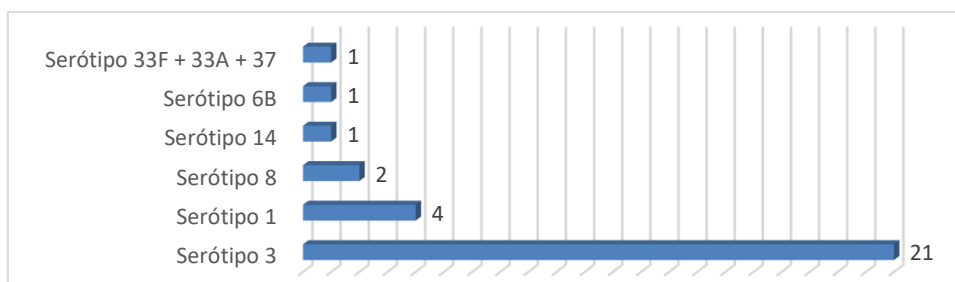


Gráfico 4 - Serotipos de *S. pneumoniae* identificados.

Dos 30 doentes, em 29 foi necessário manter drenagem torácica, durante 3 a 28 dias, com uma mediana de 6 dias (IIQ 3). O único doente que não necessitou de colocação de dreno torácico realizou toracocentese, que se revelou suficiente para diminuir o derrame. Foi administrada terapêutica fibrinolítica com alteplase (rTPA) em 26 doentes, com uma mediana de 4,5 tomas (IIQ 3). Em nenhum caso foram necessárias outras técnicas invasivas para tratamento do derrame.

A duração total da febre variou entre 3 e 27 dias, com uma mediana de 9,5 e IIQ de 6,75; a duração de antibioticoterapia variou entre 9 e 33 dias, com uma mediana de 15,5 e IIQ de 7, sendo que 4 doentes não foram considerados na análise deste parâmetro, pois foram transferidos para outros hospitais, não tendo sido possível aceder a essa informação.

A maioria dos doentes fez esquemas compostos por vários antibióticos, já tendo todos iniciado antibioticoterapia à chegada à UCIPed (e antes das culturas bacterianas). Todos fizeram pelo menos um β -lactâmico (ampicilina foi usada em 23 doentes, amoxicilina com ácido clavulânico em 6 e uma cefalosporina de 3^a geração em 15), tendo-se associado clindamicina em 13 casos, vancomicina em 7, linezolid em 2 e levofloxacina em 1 doente, por reação alérgica aos β -lactâmicos.

Dos 30 doentes, 14 desenvolveram algum tipo de complicação durante o internamento, dos quais 9 correspondem ao serotipo 3, 2 ao serotipo 8 e os restantes a outros serotipos distintos (ver anexo 1). Houve 9 casos de pneumotórax, sendo que destes: 4 tinham diagnóstico de pneumonia necrotizante, 2 dos quais com fístula alvéolo-pleural (FAP) associada; 1 doente tinha FAP, sem menção de pneumonia necrotizante; 1 ocorreu por complicação da colocação do dreno, com hemoptise com obstrução da via aérea e necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI); 1 desenvolveu ARDS grave e instabilidade hemodinâmica, com necessidade de VMI e suporte inotrópico com dopamina no hospital de origem, tendo sido transferido para a UCIPed do HSM para

realização de ECMO veno-venoso, que manteve durante 10 dias. Dos restantes 5 doentes com complicações: 3 tiveram diagnóstico de pneumonia necrotizante, mas não complicada de pneumotórax, sendo que 1 deles apresentou ainda choque séptico, com boa resposta a volume, e insuficiência respiratória com necessidade de ventilação não invasiva com CPAP nasal; em 2 casos ocorreu lesão renal aguda, um dos quais com choque hipovolémico, mas nenhum necessitou de terapêutica de substituição renal.

O tempo de internamento dos doentes na UCIPed variou entre os 2 e os 24 dias, com uma mediana de 6 dias e IIQ de 5. Para a avaliação da duração total de internamento hospitalar, foram excluídos os 4 doentes que foram transferidos para outros hospitais, tendo a mesma variado entre 6 e 34 dias, com uma mediana de 13 e IIQ de 7,5. Houve um doente que regressou à UCIPed por exteriorização do dreno torácico, tendo o mesmo sido recolocado. Não ocorreram outros re-internamentos na unidade, nem óbitos.

No Gráfico 5 consta o número de casos identificados de cada serotipo para cada estado vacinal. Comparando os serotipos identificados com o estado vacinal dos doentes, destaca-se um pico de serotipo 3 nos doentes vacinados com a PCV13, que foi o responsável em 13 das 14 crianças com essa vacina. No grupo sem qualquer vacinação antipneumocócica observa-se também um ligeiro predomínio do serotipo 3 e o isolamento dos serotipos 1, 6B, 8 e 14; no grupo vacinado com PCV7 não houve predomínio, sendo isolados os serotipos 1, 3 e 8.

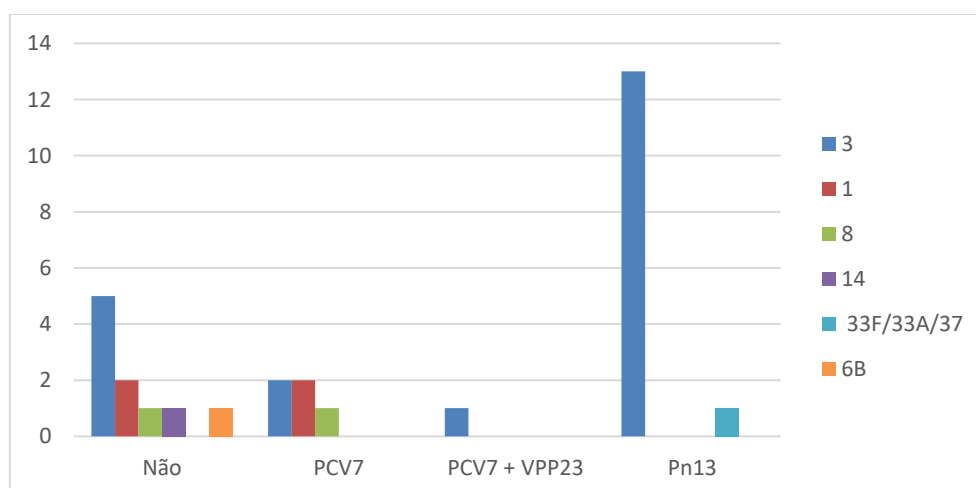


Gráfico 5 - Número de casos identificados de cada serotipo em cada grupo vacinal.

Os restantes resultados correspondem à análise de vários parâmetros de acordo com o serotipo identificado. Tendo em conta o reduzido número de doentes com alguns serotipos, as variáveis serão analisadas com base nos serotipos mais frequentes (1, 3 e 8), sendo os restantes serotipos considerados no mesmo grupo (outros).

Nos Gráfico 6 e 7 encontra-se a duração total do internamento no HSM e na UCIPed, respetivamente. O serotipo 8 foi o que apresentou uma maior duração de internamento hospitalar, seguido do serotipo 3; a duração do internamento na unidade foi semelhante para estes serotipos e superior à dos restantes.

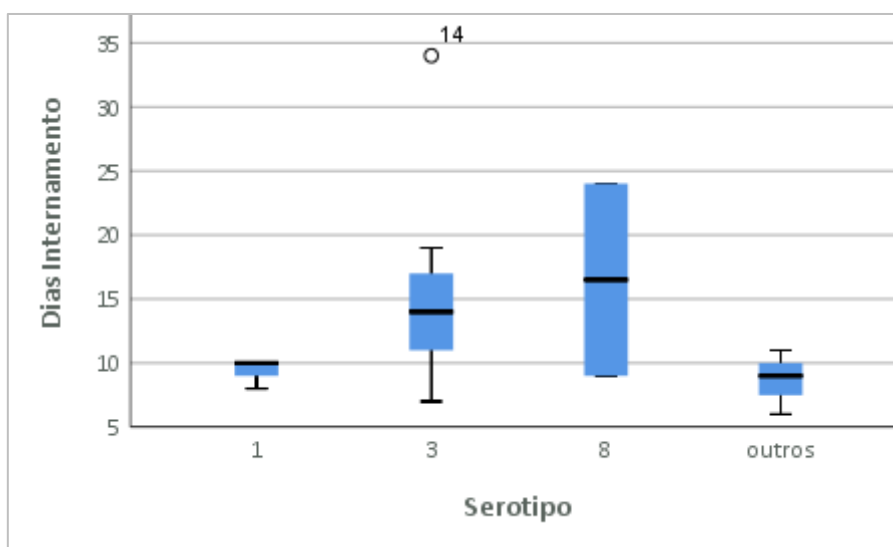


Gráfico 6 - Duração do Internamento no HSM por serotipo.

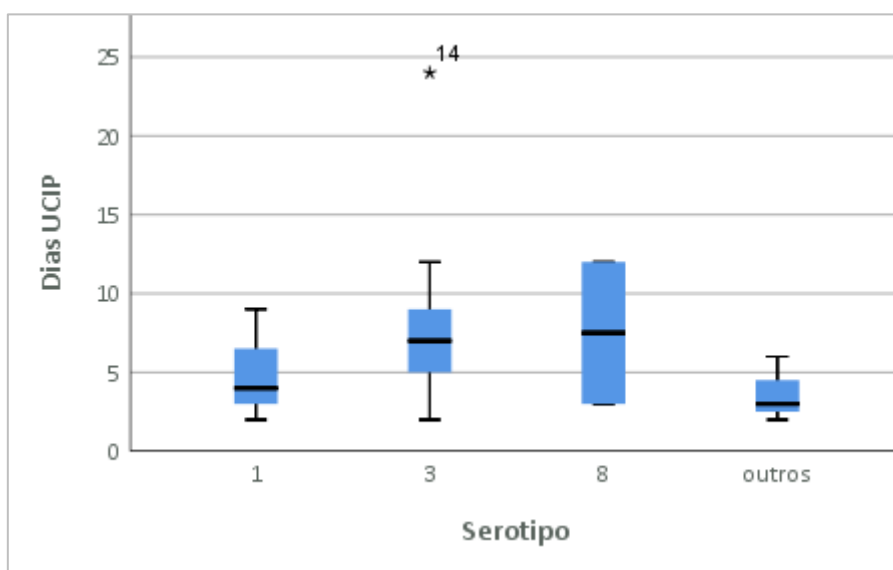


Gráfico 7 - Duração do Internamento na UCIPed por serotipo.

Nos Gráficos seguintes, encontram-se a duração da drenagem torácica (Gráfico 8) e o número de tomas de alteplase (Gráfico 9), administradas para cada serotipo. Destaca-se uma maior duração da drenagem torácica no serotipo 8, apesar da mediana de tomas de rTPA ser mais baixa. O serotipo que se associou ao maior número de tomas de alteplase foi o 1, seguido do 3.

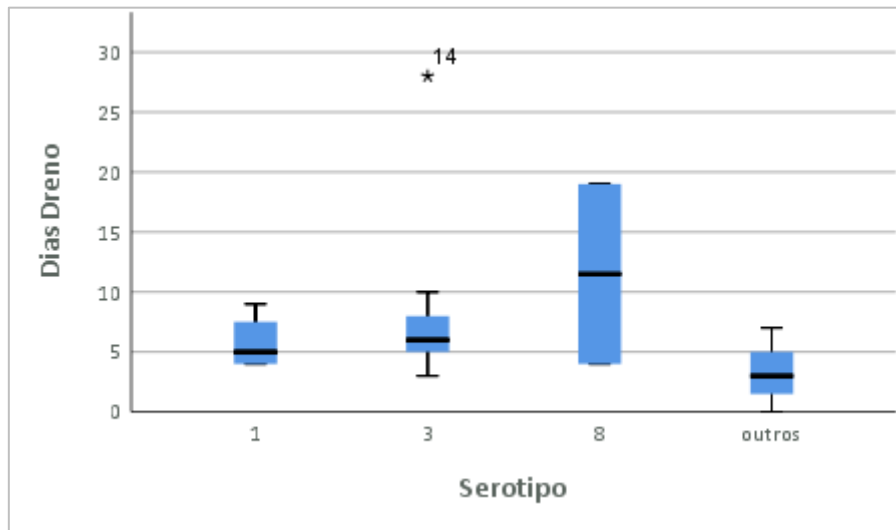


Gráfico 8 - Duração da drenagem torácica por serotipo.

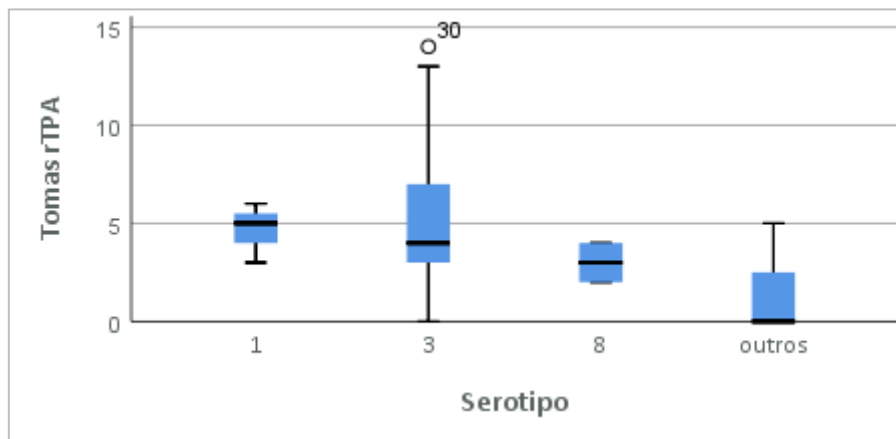


Gráfico 9 - Número de tomas de alteplase por serotipo.

No Gráfico 10 apresenta-se a duração da febre por serotipo, tendo sido ligeiramente superior no serotipo 3, com uma mediana de 12 dias, seguida do serotipo 8 e do 1.

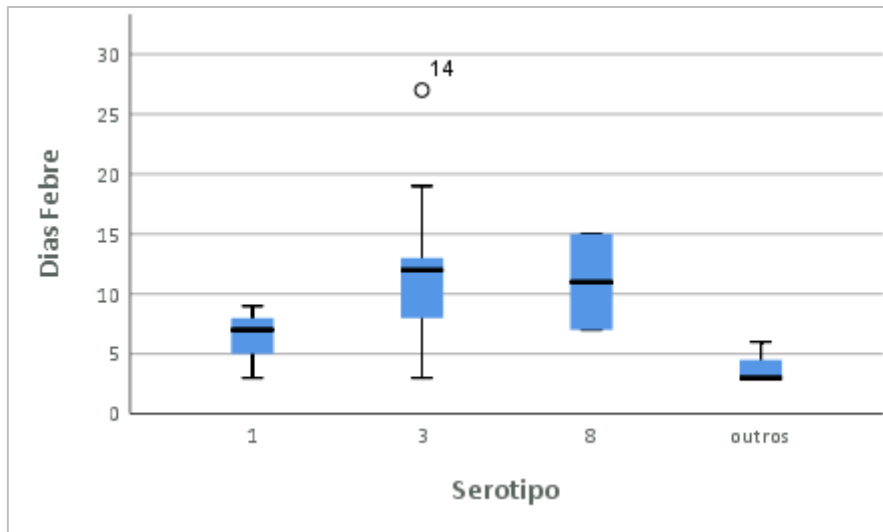


Gráfico 10 - Duração da febre por serotipo.

A duração de antibioticoterapia por serotipo apresenta-se no Gráfico 11, observando-se uma mediana superior para o serotipo 8, seguido do serotipo 3 e do 1.

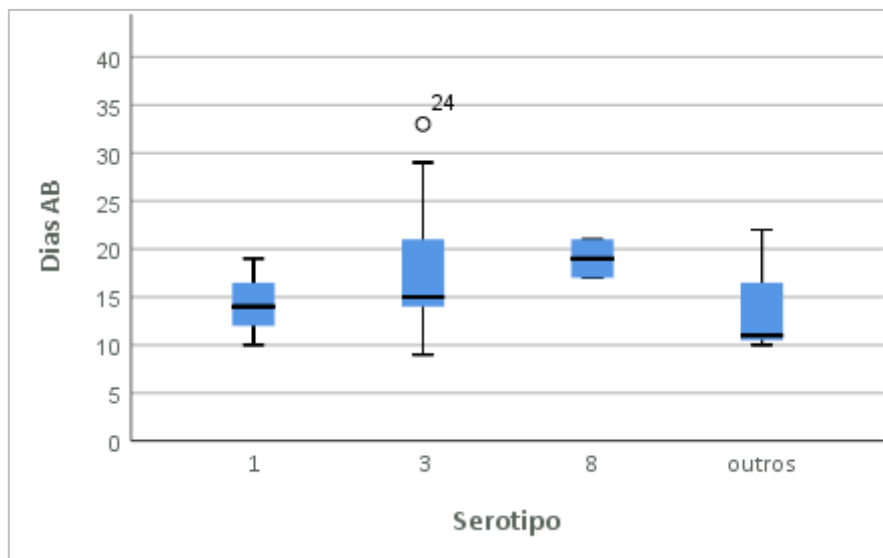


Gráfico 11 - Duração da antibioticoterapia por serotipo.

Discussão

Com a análise dos resultados, constata-se uma grande prevalência do *S. pneumoniae* como agente etiológico de pneumonia complicada com derrame, estando implicado em cerca de metade dos casos. Considerando que em alguns casos não foi enviada amostra de líquido pleural ao IMM, e que menos de 50% das culturas são positivas na doença pneumocócica,¹⁹ a sua prevalência poderá ser ainda superior. Verifica-se também um aumento progressivo do número de casos de derrame pneumocócico por ano, no período de estudo, com uma diminuição relativa no ano de 2014. Apesar do número de casos em 2017 ser inferior a 2016, há que relembrar que corresponde a um menor período de tempo, pois apenas foram incluídos doentes até Julho do mesmo ano. Esta distribuição pode não refletir diretamente um aumento da incidência de pneumonia pneumocócica complicada, estando provavelmente influenciada pelo envio mais sistemático de amostras ao IMM para pesquisa de pneumococo por PCR. De facto, apesar de o número total de derrames ser semelhante nos anos 2012-2013 e 2015-2016, e de existir uma maior percentagem de casos de etiologia pneumocócica no segundo grupo, existe um maior número de casos em que não se enviou amostra ao IMM no primeiro grupo.

A utilização das vacinas antipneumocócicas tem levado a uma diminuição da incidência de doença invasiva pneumocócica e da colonização pelos serotipos vacinais, mesmo em crianças não vacinadas (imunidade de grupo).^{4,20} No entanto, apesar da doença pneumocócica ser menos prevalente, os casos em que ocorre aparentam ser mais graves e invasivos, com maior necessidade de hospitalização.²⁰ Paralelamente, tem ocorrido um aumento relativo (menos acentuado) da incidência de doença pneumocócica por serotipos não incluídos nas vacinas antipneumocócicas.⁴

A Sociedade de Infeciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria iniciou um estudo prospetivo de vigilância de DIP em idade pediátrica em 2006 (Grupo de Estudo de Doença Invasiva Pneumocócica), que tem vindo a demonstrar uma redução da incidência de DIP em Portugal.⁴

Relativamente às co-morbilidades dos doentes do estudo, 20% apresentavam história de doenças obstrutivas pulmonares (asma ou sibilância recorrente), que poderão aumentar a

duração e/ou o risco de complicações das infecções respiratórias. Vários estudos têm associado a presença de co-morbilidades nas crianças ao desenvolvimento de pneumonia grave, com maior necessidade de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos e hospitalização mais prolongada, especialmente em caso de doenças neurológicas e pulmonares obstrutivas.^{21,22} Demonstrou-se também uma menor eficácia da vacinação antipneumocócica na prevenção de DIP em crianças com co-morbilidades, especialmente doentes imunodeprimidos, motivo pelo qual as crianças com esta condição foram excluídas do estudo.^{20,21,23} Tendo em conta que a maioria dos doentes do estudo não apresentava co-morbilidades relevantes, torna-se clara a importância da vacinação universal, uma vez que a doença é igualmente prevalente em crianças saudáveis.

Nos 30 doentes com pneumonia pneumocócica complicada com derrame foram identificados os serotipos responsáveis, sendo o serotipo 3 o mais prevalente, presente em 21 casos. O serotipo 1 foi o segundo mais frequente (incluído na PCV13), seguido do serotipo 8 (apenas incluído na VPP23), ambos identificados nos grupos de crianças não vacinadas ou vacinadas com PCV7.

Os doentes vacinados com a PCV7 apresentaram doença por três serotipos diferentes, o 3, o 1 e o 8, que não estão incluídos na vacina, pelo que não houve nenhum caso de falência vacinal. Vários países referem uma elevada eficácia da PCV7, tendo levado a uma diminuição significativa da incidência e da duração da hospitalização por pneumonia adquirida na comunidade, principalmente em crianças menores de 2 anos.^{24,25} Contudo, nessa era, verificou-se também um aumento de PAC grave, nomeadamente complicada por empiema, por serotipos não vacinais, em particular o 1, o 7F e o 19A.^{10,24} Também em Portugal se observou uma alteração na distribuição dos serotipos com a introdução da PCV7, tornando-se raros os serotipos nela incluídos, com exceção do 19F, que se manteve prevalente especialmente no Centro do país e em crianças não vacinadas, e do serotipo 14, sendo um importante causador de DIP.^{5,10} Contudo, na nossa amostra houve apenas um caso de serotipo 14 e nenhum de serotipo 19F. Embora a cobertura vacinal em Portugal já fosse bastante satisfatória, atingindo 75-80% em 2006-2008, o seu aumento poderia ter contribuído para uma redução ainda maior da incidência dos serotipos vacinais.⁵ Os serotipos 3 e 5 (não incluídos) mantiveram sempre um enorme impacto no

desenvolvimento de DIP, não tendo sofrido grandes alterações com a introdução da PCV7.²⁴

A nível mundial, com a comercialização da vacina Prevenar 13®, tem-se observado uma diminuição da incidência de PAC, ainda mais acentuada do que na era da PCV7, com uma redução de 74% da incidência dos serotipos presentes apenas na PCV13 e com benefício também em crianças mais velhas não vacinadas (imunidade de grupo).²⁴ A pneumonia complicada com empiema sofreu uma redução de 53%.²⁴ No entanto, noutra estudo, a percentagem de DIP causada por serotipos apenas presentes na PCV13 manteve-se alta nesta era vacinal, permanecendo responsável por 32,2%.²⁰ A vacina teve também um valor importante na diminuição das hospitalizações por PAC, principalmente em crianças com idade inferior a 24 meses.²⁵

Especificamente, a PCV13 levou à diminuição da incidência dos serotipos 1, 5 e 7F na DIP, serotipos que tinham sofrido aumento relativo com a introdução da PCV7, altura em que o serotipo 1 era o mais prevalente.^{4,7,8,10,26} Este dado está de acordo com a identificação do serotipo 1 na nossa amostra em crianças vacinadas com PCV7 e nas não vacinadas, não se tendo verificado nenhum caso no grupo da PCV13.

Um estudo realizado em Portugal em 2016, visando determinar a influência da PCV13 na colonização da orofaringe, comparou crianças vacinadas com a mesma e crianças sem vacinação anti-pneumocócica. Os autores encontraram uma alteração dos serotipos de *S. pneumoniae* colonizadores da nasofaringe, sendo que as crianças vacinadas passaram a estar colonizadas por um menor número de serotipos, sendo a maioria não-encapsulados (nomeadamente 22F e 35B), que serão mais competitivos, prevenindo a coexistência de outros pneumococos mais patogénicos.^{27,28}

À semelhança do que ocorreu após a introdução da PCV7, a PCV13 levou a um aumento relativo de PAC por serotipos não vacinais.²⁴ Contudo, alguns serotipos incluídos na PCV13 continuam a ser os mais prevalentes, sendo responsáveis por 63,2% dos casos de DIP identificados em Portugal entre 2011 e 2012, principalmente os serotipos 3 e 19A.^{4,10}

O serotipo 19A, apesar de não ter sido identificado em nenhum dos nossos casos e de ter sido demonstrada uma diminuição das taxas de colonização nos últimos anos,

principalmente em crianças mais novas, mantém-se um importante agente causador de DIP, associado a várias complicações e resistências antibióticas.^{29,5,8,10,26}

Vários países relatam uma maior incidência do serotipo 3 após a introdução da PCV13, mesmo em crianças vacinadas, existindo um estudo da Grécia que indica que nos 3 anos que se seguiram à introdução da Prevenar 13®, o principal causador de derrame pleural em crianças foi o pneumococo serotipo 3, seguido do 19A.⁸ Consequentemente, a eficácia da PCV13 na prevenção de DIP pelo serotipo 3 tem vindo a ser questionada, com casos de falência vacinal que não aparentam ocorrer com maior frequência em doentes com comorbilidades.^{8,20,24}

Vários estudos em que se realizaram testes de imunogenicidade em crianças vacinadas com a PCV13 demonstraram níveis de anticorpos anti-capsulares IgG contra o serotipo 3 inferiores aos restantes serotipos vacinais, tanto em esquemas de 3 como de 4 doses.^{4,8,30} O predomínio do serotipo 3 na nossa amostra, mesmo em crianças vacinadas com PCV13, está de acordo com estes dados, sendo que 12/21 crianças com derrame pleural por serotipo 3 tinham esquema vacinal completo, das quais 9 possuíam 4 tomas, o que é compatível com a diminuição da eficácia vacinal para este serotipo reportada em outros estudos. Apesar de ter ocorrido uma ligeira redução da incidência deste serotipo entre 2008 e 2009 (principalmente na DIP), este voltou a sofrer um aumento nos anos seguintes, sendo atualmente o agente mais frequentemente envolvido em pneumonia pneumocócica em Portugal.^{7,31}

O serotipo 3 possui uma cápsula espessa, com tendência a formar colónias mucóides, fornecendo proteção contra a fagocitose, contra a opsonização pelo complemento e contra os neutrófilos.³² Está associado a extensa infiltração pulmonar, com falência terapêutica e maior tempo de hospitalização, resultando numa maior virulência e mortalidade, quando comparada com os outros serotipos.³² No entanto é sensível à maioria dos antibióticos, nomeadamente penicilinas e cefalosporinas, detetando-se resistência aos macrólidos *in vitro* (podendo haver resposta à antibioticoterapia *in vivo*).³²

Vários estudos avaliaram a repercussão da vacinação anti-pneumocócica nas resistências antibióticas. Na era pré-PCV13, registou-se um aumento global da resistência antibiótica do *S. pneumoniae*, principalmente por aumento da prevalência de linhagens resistentes de

serotipos não presentes na PCV7.⁷ Num estudo realizado no IMM entre 1999 e 2011, onde foram isolados *Streptococcus pneumoniae* de vários doentes com pneumonia não invasiva, 18,5% dos casos não eram sensíveis à penicilina.⁷ Noutro estudo português, constatou-se a partir de 2006 que os casos de resistência antibiótica surgiam em serotipos não presentes na PCV7 (6C, 15A, 19A) e que o alto nível de resistência à penicilina correspondia a menos de 5% dos isolamentos.⁵ Os serotipos que apresentaram uma maior taxa de resistência à penicilina, foram, por ordem decrescente, o 23F, 14, 19A, 15A e 19F. Em ambos os estudos, o número de casos resistentes à eritromicina e simultaneamente não sensíveis à penicilina aumentou, com uma incidência anual máxima de 20,2% em 2009.^{5,7} Contudo, estes dados foram obtidos antes da introdução da PCV13 no PNV e poderão não representar o atual panorama nacional de resistências. Um estudo realizado no Canadá em Janeiro de 2018, também revelou um aumento dos isolamentos não sensíveis a um ou mais antibióticos nos últimos anos, passando de 9,6% na era pré-vacinal para 16,1% e 17,7% nas eras pós-PCV7 e pós-PCV13, respectivamente.²⁰ No entanto, a sensibilidade à penicilina permaneceu alta e estável nos vários períodos do mesmo estudo.²⁰

Relativamente à nossa amostra, deve salientar-se o reduzido número de doentes em que houve isolamento microbiológico do agente, que se deverá ao facto de todos os doentes já terem iniciado antibioticoterapia na altura em que foram colhidas as amostras. Dos 6 casos em que foi possível realizar o teste de sensibilidade a antibióticos, todos eram sensíveis à penicilina, sendo que 5 deles correspondiam ao serotipo 3. Assim, à semelhança do descrito na literatura, não foi identificado nenhum caso de resistência à penicilina neste serotipo. Este facto, em conjunto com o seu grande predomínio na nossa amostra e nos estudos internacionais, principalmente em crianças vacinadas com PCV13^{8,24}, sugere que poderá não ser necessária a utilização de β -lactâmicos de espectro mais alargado neste tipo de pneumonias complicadas. Isto terá de ser confirmado em futuros estudos nacionais de resistências do pneumococo.

Na nossa amostra, 14 doentes desenvolveram complicações, dos quais 10 corresponderam ao serotipo 3, 2 ao serotipo 8 e os 2 restantes a outros serotipos. Provavelmente pela maior incidência de complicações, estes serotipos estiveram também associados a uma maior duração do internamento hospitalar e na UCIPed. O serotipo 8 foi ainda o que apresentou

uma maior mediana da duração da drenagem torácica, no entanto, um dos 2 casos apresentou várias complicações iatrogênicas durante a colocação do dreno torácico, o que terá condicionado este resultado. O serotipo 3 foi o segundo associado a uma maior duração de drenagem torácica, provavelmente pelo maior número de casos de pneumonia necrotizante e/ou pneumotórax com fistula alvéolo-pleural nestes doentes. A duração da febre e da antibioticoterapia foram novamente superiores para os serotipos 3 e 8. Apesar de estar demonstrada uma maior virulência do serotipo 3, como já referido anteriormente, não foram encontrados dados relativos à agressividade e incidência de complicações do serotipo 8.

Uma das principais limitações identificadas na realização do presente trabalho foi o número limitado de doentes no estudo, não incluindo doentes com pneumonia leve, sem derrame pleural ou com derrame pequeno, sem necessidade de drenagem. Os serotipos identificados poderão ser os mais relevantes na pneumonia complicada com derrame, não sendo possível saber a sua prevalência na pneumonia não complicada. Para que a amostra fosse mais representativa da doença pneumocócica, seria necessário incluir crianças internadas noutras unidades do Departamento, como a Pneumologia Pediátrica. No entanto, a probabilidade de confirmação do agente nestes casos seria reduzida, pela ausência de amostra de líquido pleural (onde o agente foi mais frequentemente identificado), sendo que as hemoculturas são positivas em menos de 12% dos doentes com pneumonia.³³ Por outro lado, a doença invasiva pneumocócica abrange outros quadros clínicos além da pneumonia, como meningite e bacteriemia oculta, pelo que serão necessários mais estudos que analisem o impacto vacinal nestas doenças. Além disso, tendo em conta que se trata de um pequeno grupo de doentes, existindo poucos casos representativos de alguns serotipos, torna-se difícil relacionar a gravidade do quadro e a ocorrência de complicações com o serotipo responsável.

Relativamente ao tempo de investigação, o mesmo deveria incluir as principais eras vacinais, correspondendo aos períodos anterior e posterior à introdução da PCV7, posterior à introdução da PCV10, e posterior à da Prevenar 13®. No entanto, a introdução da Prevenar 13® no Programa Nacional de Vacinação foi recente (em 2015), pelo que será necessário um maior período de tempo para determinar o verdadeiro impacto desta

vacina na prevenção de DIP em Portugal, bem como a influência da mesma na sensibilidade a antibióticos.

O facto de se tratar de um estudo retrospectivo limitou também a obtenção de dados, uma vez que apenas se conseguiu aceder à informação que consta nos processos clínicos, impedindo a obtenção de certas informações clínicas, nomeadamente fatores epidemiológicos associados a um aumento do risco de PAC e/ou da sua gravidade, sobretudo baixo peso à nascença, subnutrição, habitação em áreas com elevada poluição, aleitamento materno não exclusivo e famílias numerosas.⁹

Concluindo, o serotipo 3 apresenta-se como uma das principais causas de pneumonia pneumocócica complicada com derrame pleural, mesmo na população vacinada com a Prevenar 13®. Por esta razão, é essencial dar continuidade à monitorização da doença pneumocócica nos próximos anos, a fim de avaliar mais concretamente a proteção conferida pela PCV13.

Agradecimentos

À Dr.^a Leonor Boto por todo o acompanhamento, ajuda e tempo que me dispensou ao longo da realização deste trabalho, tendo as suas indicações e sugestões sido fundamentais para a realização do mesmo.

Ao Prof. Doutor J. Melo Cristino e à Prof. Doutora Catarina Costa do Instituto de Medicina Molecular, pela ajuda na obtenção dos dados relativos à serotipagem do *S. pneumoniae*, sem os quais não teria sido possível concluir este trabalho.

À Dr.^a Cristina Camilo, de quem partiu a ideia para o tema do trabalho. A todos os outros elementos da Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, que se mostraram sempre disponíveis para auxiliar na consulta dos processos clínicos.

À Dr.^a Carolina Constant da Unidade de Pneumologia Pediátrica, pela disponibilidade e auxílio na consulta dos dados dos doentes internados nesse serviço.

À minha família e amigos por todo o apoio prestado durante a realização deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Hsiao H-J, Wu C-T, Huang J-L, et al. Clinical features and outcomes of invasive pneumococcal disease in a pediatric intensive care unit. *BMC Pediatr* 2015; 15: 85–90.
2. Alonso DE, Verheul AF, Verhoef J, et al. Streptococcus pneumoniae: virulence factors, pathogenesis, and vaccines. *Microbiol Rev* 1995; 59: 591–603.
3. Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 409–419.
4. Ferreira M, Oliveira H, Silva NC e, et al. Doença Invasiva Pneumocócica Pediátrica Antes da Vacinação Universal: 1995 - 2015. *Acta Med Port* 2017; 30: 457.
5. Nunes S, Félix S, Valente C, et al. The impact of private use of PCV7 in 2009 and 2010 on serotypes and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae carried by young children in Portugal: Comparison with data obtained since 1996 generating a 15-year study prior to PCV13 introduction. *Vaccine* 2016; 34: 1648–1656.
6. Hausdorff WP, Hanage WP. Interim results of an ecological experiment - Conjugate vaccination against the pneumococcus and serotype replacement. *Hum Vaccines Immunother* 2016; 12: 358–374.
7. Horácio AN, Lopes JP, Ramirez M, et al. Non-invasive pneumococcal pneumonia in Portugal - Serotype distribution and antimicrobial resistance. *PLoS One* 2014; 9: 1–9.
8. Antachopoulos C, Tsolia MN, Tzanakaki G, et al. Parapneumonic Pleural Effusions Caused by Streptococcus pneumoniae Serotype 3 in Children Immunized with 13-Valent Conjugated Pneumococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 81–83.

9. Fonseca Lima EJ da, Mello MJG, Albuquerque M de FPM de, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: a case control study. *BMC Pediatr* 2016; 16: 157.
10. Aguiar SI, Brito MJ, Horácio AN, et al. Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012s. *Eurosurveillance* 2014; 19: 1–10.
11. Assandri E, Amorín B, Gesuele JP, et al. [Pneumococcal invasive disease in newborns before and after 7-valent and 13-valent universal pneumococcal vaccination in Uruguay]. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32: 167–74.
12. Sociedade de infecciologia Pediátrica C técnica de vacinação. Recomendações para a vacinação anti-pneumocócica. 2003; 373–374.
13. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Polysaccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21: 27–35.
14. Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2012. *Inpes, Collect Varia* 2012; 123–27.
15. Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1–18.
16. Van Der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. *PLoS One* 2016; 11: 1–15.
17. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Introdução da vacina

- conjugada de 13 valências contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* (Pn13). *Norma da Direção-Geral da Saúde* 2015; 2015: 1–8.
18. Direção Geral da Saúde. Programa nacional de vacinação - PNV 2017.
 19. Cossio MLT, Giesen LF, Araya G, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition*. 2015, pp. 1842–3.
 20. Ricketson LJ, Conradi NG, Vanderkooi OG, et al. Changes in the Nature and Severity of Invasive Pneumococcal Disease in Children before and after the Seven-valent and Thirteen-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Programs in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 22–27.
 21. Sterky E, Bennet R, Lindstrand A, et al. The impact of pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia hospitalizations in children with comorbidity. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 337–342.
 22. Mirsaiedi M, Ebrahimi G, Allen MB, et al. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases. *Am J Med* 2014; 127: 886.e1-8.
 23. Portuguesa B. Programa nacional de vacinação 2017.
 24. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *J Immunol Res* 2015; 2015: 5–10.
 25. Alicino C, Paganino C, Orsi A, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 1–10.
 26. Horácio AN, Silva-Costa C, Lopes JP, et al. Serotype 3 remains the leading cause of invasive pneumococcal disease in adults in Portugal (2012-2014) despite continued reductions in other 13-valent conjugate vaccine serotypes. *Front Microbiol*; 7. Epub ahead of print 2016.
 27. Valente C, Hinds J, Gould KA, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on *Streptococcus pneumoniae* multiple serotype carriage.

Vaccine 2016; 34: 4072–4078.

28. Biesbroek G, Wang X, Keijser BJJ, et al. Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and nasopharyngeal microbiota in healthy children. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 201–210.
29. Diawara I, Zerouali K, Elmdaghri N, et al. A case report of parapneumonic pleural effusion caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in a child immunized with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine. *BMC Pediatr* 2017; 17: 114.
30. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010; 126: e493-505.
31. Benfield T, Skovgaard M, Schønheyder HC, et al. Serotype Distribution in Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: Association with Disease Severity and Implications for Pneumococcal Conjugate Vaccines. *PLoS One* 2013; 8: 6–13.
32. Sugimoto N, Yamagishi Y, Hirai J, et al. Invasive pneumococcal disease caused by mucoid serotype 3 *Streptococcus pneumoniae*: a case report and literature review. *BMC Res Notes* 2017; 10: 21.
33. Stankey CT, Spaulding AB, Doucette A, et al. Blood Culture and Pleural Fluid Culture Yields in Pediatric Empyema Patients – A Retrospective Review, 1996–2016. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 1.

Anexos

ANEXO 1: TABELA COM OS DADOS DOS DOENTES COM DERRAME PNEUMOCÓCICO

Caso	NSC	Data de Internamento	Sexo	Idd	Dias UCIP	Dias HSM	Antecedentes Pessoais	Vacina	Doses Vacina	HC	Cultura LP	Serotipo (PCR)	Antibiótico	Dias AB	TSA	Dias dreño	Tomas rTPA	Dias Febre	Complicações	Suporte de órgão
1	1837319	31/03/2010	F	3,3	2	6	-	Não	0	S. p.	Neg	14	cefotaxime > ampi >+ linezolid	10	S penicilina	0	0	6	N	N
2	1325752	12/12/2011	M	4,8	4	10	Infeções respiratórias baixas de repetição	PCV7	4	Neg	Neg	1	ceftriaxone	10	-	4	5	7	N	N
3	2073774	09/08/2012	F	6,1	4	8	Asma ligeira	PCV7	3	Neg	Neg	1	ceftriaxone	.	-	4	5	7	N	N
4	2087143	05/10/2012	M	2,1	6	19	-	Não	0	Neg	Neg	3	ampi	14	-	6	4	8	N	N
5	2151788	09/07/2013	F	3,1	5	17	-	Pn13	4	Neg	Neg	3	ceftriaxone + clinda > ceftriaxone + vanco	13	-	5	3	12	Pneumonia necrotizante	N
6	2088501	17/11/2013	F	4,2	3	9	-	Não	0	Neg	Neg	3	ampi	15	-	3	2	4	N	N
7	2134478	22/11/2013	F	0,6	6	9	-	Não	0	Neg	Neg	3	ceftriaxone > + vanco > ampi	9	-	3	3	3	N	N
8	1846831	07/12/2013	M	3,6	9	16	Pielonefrite	Pn13	3	Neg	Neg	3	ampi >+ clinda	20	-	8	6	9	Pneumotórax	N
9	2202077	14/03/2014	F	1,7	2	10	-	Não	0	Neg	Neg	1	ceftriaxone	19	-	6	3	9	N	N
10	2246014	26/01/2015	M	0,6	3	11	S. Prader Willi	Pn13	1	Neg	Neg	33F/33A/37	ceftriaxone + vanco > ampi	22	-	3	0	3	Choque séptico + Pneumonia necrotizante + Insuficiência respiratória	CPAPn
11	2273025	19/03/2015	F	6,7	4	7	Sibilância Recorrente; pneumonia por Adenovirus	PCV7	4	Neg	Neg	3	ceftriaxone	.	-	4	0	5	Choque hipovolémico + LRA	N
12	2290507	15/06/2015	F	3,4	4	17	Adenoidectomia + TTT (otites repetição)	Pn13	3	-	Neg	3	ampi >+ clinda	28	-	5	9	17	N	N
13	2047571	22/10/2015	F	9,1	12	24	-	PCV7	2	Neg	Neg	8	ceftriaxone > ampi	17	-	19	4	15	Pneumotórax com FAP + Pneumonia necrotizante	N
14	2317997	27/10/2015	M	4,6	24	34	-	Pn13	3	Neg	S. p	3	ceftriaxone > + vanco > ampi > +linezonide	29	S penicilina	28	3	27	Pneumotórax com FAP + Pneumonia necrotizante	N
15	2340779	14/02/2016	F	2,9	9	11	Pneumomediastino neonatal; invaginação intestinal	Pn13	4	Neg	Neg	3	AAC > ampi	14	-	9	2	13	Pneumotórax com FAP	N

Caso	NSC	Data de Internamento	Sexo	Idd	Dias UCIP	Dias HSM	Antecedentes Pessoais	Vacina	Doses Vacina	HC	Cultura LP	Serotipo (PCR)	Antibiótico	Dias AB	TSA	Dias dreno	Tomas rTPA	Dias Febre	Complicações	Suporte de órgão
16	2344462	02/03/2016	M	5,1	12	13	Rinite alérgica	Pn13	4	Neg	S. p	3	AAC + clinda > ampi > levofloxacin >+ vanco	.	S penicilina	10	0	6	ARDS + Pneumotórax + Choque séptico	VMI + ECMO + Dopamina
17	2028469	12/03/2016	M	4,1	9	19	Rinite alérgica	Pn13	4	Neg	Neg	3	ampi	14	-	8	6	10	N	N
18	2361787	25/05/2016	M	3,8	5	7	OMAs de repetição	Pn13	4	-	Neg	3	vanco + ceftriaxone > ampi	18	-	5	5	13	Pneumotórax + Pneumonia necrotizante	N
19	2363797	03/06/2016	F	1,7	9	17	-	Pn13	4	-	S. p	3	ampi >+ clinda	21	S penicilina S cefotaxime	6	7	13	Pneumotórax + Pneumonia necrotizante	N
20	2368341	23/06/2016	F	2,4	7	11	-	Pn13	4	S. p	S. p	3	ampi >+ clinda	22	S penicilina S cefotaxime	7	7	11	N	N
21	2106871	26/06/2016	F	3,6	6	9	Sibilância recorrente; TPSV	Não	0	-	Neg	6B	ampi >+ clinda	11	-	7	5	3	N	N
22	2257461	02/10/2016	M	4,5	6	16	-	Pn13	4	Neg	Neg	3	AAC > ampi >+ clinda	21	-	6	3	14	Pneumotórax	N
23	2407810	08/12/2016	F	3,3	5	8	-	PCV7	3	-	Neg	3	AAC > ampi	14	-	5	4	8	N	N
24	2412491	20/12/2016	M	4,5	2	14	Asma	Não	0	Neg	Neg	3	ceftriaxone >+ clinda >+ ampi + clinda	33	-	7	3	19	Pneumonia necrotizante	N
25	2412378	27/12/2016	M	16,3	3	9	Sibilância recorrente até aos 2A	Não	0	-	Neg	8	AAC +clinda >+ ampi + clinda	21	-	4	2	7	Pneumotórax + Hemoptise > obstrução via aérea	VMI
26	2413645	02/01/2017	M	4,9	7	12	-	Não	0	-	Neg	3	AAC + ceftriaxone >+ ampi + clinda	14	-	7	11	12	N	N
27	2387001	27/01/2017	M	10,3	9	16	Sibilância recorrente até aos 6A; epilepsia; hipotireoidismo	PCV7 + VPP23	1+1	Neg	Neg	3	ampi >+ clinda	10	-	9	13	12	N	N
28	2433206	26/03/2017	F	9,0	9	10	-	Não	0	-	Neg	1	ceftriaxone >+ vanco	14	-	9	6	3	LRA	N
29	2436016	06/04/2017	F	4,5	7	14	-	Pn13	3	Neg	Neg	3	ceftriaxone >+ vanco	14	-	6	4	13	N	N
30	2447385	25/05/2017	F	4,5	10	15	-	Pn13	4	-	S. p	3	ampi >+ clinda	16	S penicilina S cefotaxime	9	14	13	N	N

Abreviaturas: F, feminino; M, masculino; Idd, idade; UCIP, Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos; HSM, Hospital Santa Maria; OMA, otite média aguda; TTT, tubos transtimpânicos; TPSV, taquicardia paroxística supra-ventricular;

S.p, *Streptococcus pneumoniae*; Neg, negativo; amoxi, amoxicilina; ampi, ampicilina; AAC, amoxicilina + ácido clavulânico; clinda, clindamicina; vanco, vancomicina; S, sensível; LRA, lesão renal aguda; FAP, fistula alvéolo-pleural;

CPAPn, continuous positive airway pressure nasal; ARDS, acute respiratory distress syndrome; VMI, ventilação mecânica invasiva; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.