



## ! Doença Respiratória

### Pneumonia em crianças: novo desafio no ano de 2022

#### **Autores:**

*Laís Meirelles Nicoliello Vieira*

*Claudia Ribeiro de Andrade*

*Mônica Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz*

*Lilian Martins Oliveira Diniz*

*Luciana Araújo Oliveira Cunha*

#### **Introdução:**

Sabidamente o outono e inverno são os períodos de sazonalidade de doenças respiratórias agudas, especialmente na faixa etária pediátrica. Diversos fatores contribuem para essa ocorrência, tais como patógenos circulantes, características da fisiologia e anatomia das vias aéreas das crianças e medidas comportamentais, como a permanência em locais fechados.

Nos anos 2020 e 2021, a pandemia da Covid-19 impôs, de forma abrupta, medidas de distanciamento físico que limitaram ou eliminaram o contato das crianças com seus pares. Esse fato ocasionou impacto positivo na redução da circulação de outros vírus respiratórios, como também das hospitalizações por asma, bronquiolite viral aguda (BVA) e pneumonia, mesmo durante os meses de sazonalidade viral.

O advento da vacinação, as medidas comportamentais não farmacológicas e a diminuição dos índices de transmissão da Covid-19 permitiram a retomada gradual às atividades presenciais. Atualmente vivenciamos, pela primeira vez, a sazonalidade das doenças respiratórias após um longo período de distanciamento social. Tem sido observado expressivo adoecimento com aumento das demandas de consultas pediátricas não eletivas, em todos os cenários assistenciais, com sobrecarga nos serviços de pronto atendimento, gerando elevado tempo de espera. Ademais, tem-se observado, o grande número de casos de pneumonia com evolução rápida e grave, complicadas com derrame pleural, necrose de parênquima e abscesso pulmonar.

A pneumonia ainda é a principal causa de mortes em crianças menores de 5 anos. Também sabemos que o agente etiológico mais prevalente nas pneumonias comunitárias bacterianas é o *Streptococcus pneumoniae*. O presente boletim científico, elaborado no formato de perguntas e respostas, tem por objetivo refletir sobre o atual momento, além de propor medidas terapêuticas, para que juntos, possamos vencer mais esse desafio.

#### **Qual a importância da colonização da via aérea superior e sua relação com infecção?**

Os dados mais recentes mostram que a colonização da nasofaringe pelo *S. Pneumoniae* induz a resposta a antígenos proteicos e capsulares e aumenta a resposta Th17-CD4 pré-existente em humanos.

#### **A imunidade das crianças após 2 anos de pandemia da Covid-19 está diferente e pode estar relacionada aos casos graves de pneumonia que temos observado em 2022?**

A proteção contra a infecção pelo *Streptococcus pneumoniae* após a colonização da nasofaringe estimula as respostas celular e humoral. Essa colonização geralmente ocorre nos primeiros anos de vida e ficou

comprometida na pandemia. As infecções virais induzem alterações do microbioma que predispõe às pneumonias bacterianas secundárias. Então, infecções virais em crianças que não tiveram o desenvolvimento da imunidade associado a colonização aumentam a chance de pneumonia nessa faixa etária.

## **Os agentes etiológicos relacionados à pneumonia ainda são os mesmos?**

Os principais agentes etiológicos relacionados às pneumonias, especialmente em menores de 2 anos, são os vírus. Em relação às pneumonias bacterianas, o principal agente envolvido nesse processo é o *Streptococcus pneumoniae*. Entretanto, tem-se observado o aumento nas suas formas mistas, podendo chegar em até 30% a coinfeção viral e bacteriana.

## **O que mudou em relação ao *S. pneumoniae* nos últimos anos no Brasil?**

Destacam-se duas questões:

### 1. Vacinação contra o pneumococo no PNI (Programa Nacional de Imunizações)

Atualmente, duas vacinas pneumocócicas conjugadas estão disponíveis no Brasil: a vacina conjugada 10-valente, incluindo 10 sorotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (VPC10), e a vacina conjugada 13-valente, incluindo os sorotipos da formulação da VPC10 adicionados dos sorotipos 3, 6A e 19A (VPC13).

No Brasil, desde 2010, o Programa Nacional de Imunizações utiliza a VPC10 na rotina de imunização infantil. A VPC10 tem se mostrado efetiva para combater as doenças pneumocócicas invasivas, como pneumonias e meningites, e para a redução da colonização da nasofaringe pelos sorotipos vacinais. A VPC13 está disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2019 nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) somente para alguns grupos específicos com idade  $\geq 5$  anos: HIV/Aids, transplantados de órgãos sólidos, pacientes oncológicos e transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

No Brasil, os sorotipos de pneumococo associados à doença pneumocócica invasiva são monitorados há mais de 20 anos pela Vigilância Laboratorial conduzida pelo Instituto Adolfo Lutz, que é o Laboratório de Referência Nacional do Ministério da Saúde. Os dados desta vigilância mostraram redução estimada em 95% dos sorotipos vacinais na população  $<5$  anos (efeito direto da vacinação) comparando-se o período pré-VPC10 (2006-2009) com o período mais recente pós-PCV10 (2017-2020). Entretanto, a pressão seletiva exercida pela vacinação resultou na mudança dos sorotipos identificados nas doenças invasivas, e os sorotipos não incluídos na VPC10 tornaram-se mais prevalentes, principalmente os sorotipos 19A e 3, presentes da VPC13. O sorotipo 19A tem sido o mais identificado nos últimos anos, e tem como característica importante a alta resistência à penicilina. Já o sorotipo 3, tem se mostrado muito virulento, no entanto sem expressar resistência à penicilina. Portanto, o uso rotineiro das VPC10 ocasionou mudança na epidemiologia da doença pneumocócica invasiva ao favorecer o surgimento de novos sorotipos que antes eram menos frequentes.

Em 2021, um estudo de Brandileone e col. traz dados sobre a dinâmica da resistência pneumocócica à penicilina no Brasil após a introdução da VPC10, avaliando a sensibilidade do pneumococo no país, de 2007 a 2019. No que diz respeito às pneumonias, maiores taxas de resistência têm sido observadas entre crianças menores de 5 anos. Nessa faixa etária, 18-22% dos isolados não-meníngeos mostraram resistência intermediária à penicilina ( $MIC \geq 4$ ) entre os anos de 2014-2019. Os últimos dados epidemiológicos do pneumococo no Brasil, publicados pelo SIREVA (Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis por Pneumonias e Meningites Bacterianas) em 2021, mostram um aumento nas taxas de resistência intermediária às penicilinas nas pneumonias invasivas, com valores que chegam a 28% em menores de 5 anos, sendo o sorotipo 19A o principal responsável por esses casos. No entanto, é importante que esses dados sejam vistos com cuidado, uma vez que o número de amostras isoladas nos últimos anos (2020-2021) é muito pequeno e pouco representativo quando comparados aos anos anteriores. De qualquer forma, deve-se estar atento à possibilidade de uma nova situação epidemiológica no país, com um possível aumento na circulação de novos sorotipos resistentes à penicilina, dados esses que devem ser confirmados com o isolamento e identificação de novas amostras.

### 2. A pandemia da Covid-19 e o pneumococo

Um outro ponto importante a ser considerado nos últimos anos foi a diminuição das doenças pneumocócicas invasivas, observada em vários países durante a pandemia da Covid-19. As medidas de higiene e de isolamento no combate à Covid-19 levaram à diminuição da transmissão e do contágio por vírus e bactérias de transmissão respiratória, incluindo o pneumococo. Em crianças vacinadas, as medidas de contenção para controle da disseminação do vírus da Covid-19 podem ter ocasionado a diminuição da colonização da nasofaringe pelos pneumococos, principalmente pelos sorotipos não vacinais. Consequentemente, pode haver ocorrido um possível débito da imunidade natural ou inata em razão da baixa colonização. Esses fatores podem elevar o risco de doença pneumocócica invasiva por sorotipos

não vacinais, no momento em que as medidas de distanciamento social e uso de máscaras são abandonadas e as crianças passam a ter novamente contato com vírus e bactérias de transmissão respiratória. Logo, vacinas conjugadas com maior valência de sorotipos passam a ser importantes, sendo fundamental a continuidade do monitoramento dos sorotipos e do padrão de resistência antimicrobiana nos anos pandêmicos e pós-pandemia da Covid-19, para melhor entendimento da epidemiologia da doença pneumocócica no Brasil.

### **Qual a importância da vacinação antipneumocócica nesse contexto?**

As vacinas têm suma importância para a prevenção de doenças e principalmente de suas formas graves. A vacina Pneumo 10, a qual deve ser ofertada aos 2 e 4 meses, com posterior reforço aos 12 meses de idade, previne 70% das formas graves de pneumonia com sua aplicação. Estudo brasileiro evidenciou que a implementação dessa vacina permitiu redução de mortalidade nas áreas de menor índice de desenvolvimento humano em nosso país, ressaltando sua importância.

A vacina Pneumo 13 permite a prevenção contra cerca de 90% das formas graves de pneumonia. Recomenda-se sua aplicação aos 2 meses, 4 meses e 6 meses de idade, com posterior reforço aos 12 meses de vida.

Nesses dois anos de pandemia, observou-se uma queda das taxas de vacinação da população pediátrica. Dessa forma, recomenda-se fortemente a conferência do cartão vacinal da criança, orientando os pais e responsáveis sobre a importância de sua atualização. Especialmente, nesse momento, reforça-se a importância da vacinação antipneumocócica.

### **Como fazer o diagnóstico de pneumonia no momento atual?**

O diagnóstico de pneumonia na infância é clínico, sendo o achado clínico mais sensível a taquipneia. Sabemos que na maior parte das vezes, em nossa realidade em Minas Gerais, temos fácil acesso à realização da radiografia simples de tórax que pode nos auxiliar quanto à avaliação da extensão da doença. Por outro lado, sua realização não deve postergar o início do tratamento.

Frente uma criança, principalmente menor de 3 anos, com febre baixa, quadro insidioso, taquipneia e sibilância na ausculta, a principal hipótese é de pneumonia viral. Pacientes acima de 5 anos de idade, com quadro arrastado, mantendo bom estado geral e tosse persistente, deve-se pensar na possibilidade de pneumonia atípica.

Em pacientes com quadro de febre alta, prostração, tosse, taquipneia, esforço respiratório, crepitações finas e localizadas, som bronquial ou redução do murmúrio, a principal hipótese é de pneumonia bacteriana. Ressalta-se que diante paciente com ausculta reduzida deve-se atentar para a possibilidade de derrame pleural, sendo necessária a realização de radiografia de tórax. Essa informação é de extrema pertinência diante do atual momento que estamos vivendo, com grande número de pneumonias complicadas, principalmente com derrame pleural.

### **Na atualidade, como devo tratar ambulatoriamente a criança com pneumonia?**

Considerando que o sorotipo do pneumococo de maior circulação no Brasil no ano de 2020 foi o 19A e que o mesmo apresenta resistência intermediária à penicilina, **sugere-se** como droga de escolha para o tratamento das crianças com pneumonia em caráter ambulatorial a Amoxicilina na dose de 90mg/Kg/dia. Esse antibiótico ofertado em 2 tomadas diárias (ou seja, de 12/12h) apresenta cobertura contra os pneumococos sensíveis e cerca de 60% das formas resistentes. Já sua posologia em 3 tomadas (ou seja, de 8/8h) também apresenta cobertura para os pneumococos sensíveis e cerca de 90% das formas resistentes, portanto, idealmente deve ser o esquema proposto. Mas a escolha da posologia para o paciente deve ser individualizada, levando-se em consideração a epidemiologia local, as condições sociais da família, a garantia de adesão ao tratamento, além do estado vacinal da criança em relação à vacina antipneumocócica (se VPC10 ou VPC13).

### **Caso o paciente interne, quais exames devo solicitar?**

Em pacientes menores de 6 meses, intolerância do tratamento ambulatorial, falha terapêutica, vulnerabilidade social, graves ou com comorbidades deve-se indicar a hospitalização. Nesse cenário, sugere-se a realização de radiografia simples de tórax (a fim de se documentar a extensão da doença, avaliar complicações), hemograma e proteína C reativa (PCR) para acompanhamento. Ressalta-se a **importância da coleta de hemocultura na admissão** dos pacientes hospitalizados. Embora apresente baixa sensibilidade, sua coleta torna-se essencial, principalmente no atual momento, a fim de determinarmos o agente em circulação em nosso meio e sua sensibilidade.

### **Existe a possibilidade de sorotipagem do pneumococo em caso de hemocultura positiva?**

Sim. Em Minas Gerais, a Fundação Ezequiel Dias (FUNED) envia trimestralmente as amostras dos *Streptococcus pneumoniae* isolados em hemocultura, líquido, líquido pleural para o Instituto Adolfo Lutz,

onde a sorotipagem é realizada, conforme fluxo determinado pelo Ministério da Saúde. Considerando a importância epidemiológica de conhecermos os sorotipos circulantes do pneumococo em nosso meio, especialmente no contexto atual, é muito importante que os laboratórios dos hospitais, tanto da rede pública, quanto da saúde suplementar e privada, encaminhem o material para a FUNED. Esse fluxo está disponível e tem sido pouco utilizado.

### **No paciente internado, como devo tratar?**

Em pacientes internados sem sinais de gravidade que não toleram a via oral, sugere-se como droga de escolha a Ampicilina na dose de 150-200mg/kg/dia, que é eficaz contra o pneumococo sensível à penicilina e **pode** atuar também em casos de resistência intermediária. É a droga de escolha inicialmente, uma vez que apresenta cobertura contra a maioria dos pneumococos no Brasil. No entanto, nos pacientes com resposta inadequada ao tratamento inicial é importante estar atento à possibilidade de infecção por sorotipos que expressam resistência intermediária à penicilina (MIC $\geq$ 4), como o sorotipo 19A. Nesses casos, a dose da ampicilina pode ser aumentada para 300-400mg/kg/dia ou pode ser usada a cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxone ou cefotaxima). Em crianças com evolução desfavorável e suspeita de resistência à ampicilina em dose usual, é de fundamental importância a coleta de cultura e PCR para identificação do agente e sorotipagem do pneumococo.

Em pacientes internados com quadro de pneumonia complicada (evolução grave apesar do uso de antibiótico, com derrame pleural, empiema, pneumonia necrosante ou abscesso pulmonar), o tratamento deve ser individualizado, a depender da complicação existente.

Caso a complicação seja o derrame pleural, sugere-se a realização de ultrassonografia de tórax, a qual permitirá quantificar o volume de derrame e qualificar o seu estágio (livre ou loculado). Deve-se proceder ao tratamento do derrame (expectante, drenagem simples de tórax, toracoscopia ou uso de fibrinolíticos) a partir da gravidade do paciente, fase do derrame e expertise do serviço de cirurgia pediátrica. Como antibioticoterapia sugere-se também inicialmente a Ampicilina na dose de 150-200 mg/kg/dia a cada 6 horas.

Entretanto, frente a pacientes sem resposta à ampicilina (150-200mg/kg/dia), pacientes graves ou com complicações como necrose de parênquima e abscesso pulmonar, é mandatória a ampliação da cobertura para pneumococos resistentes e para outros agentes, como *S. aureus*, anaeróbios e *H. influenzae*, em especial em crianças não-vacinadas.

Quando há a suspeita de:

- *S. aureus*: sugere-se o esquema de cefalosporina de 3ª geração (cefotaxima ou ceftriaxone) e oxacilina ou amoxicilina+clavulanato endovenoso (EV)

- *H. influenzae*: sugere-se o esquema de cefalosporina de 3ª geração (cefotaxima ou ceftriaxone) ou amoxicilina+ clavulanato EV

- Anaeróbios e *S. aureus* (ex: abscesso pulmonar): sugere-se cefalosporina de 3ª geração e clindamicina ou amoxicilina+clavulanato EV

Reforça-se a importância da individualização do tratamento, baseado na gravidade do paciente assistido, perfil de resistência do pneumococo de cada região e estado vacinal da criança.

### **O uso de máscaras em locais fechados tem relevância diante todo esse contexto?**

Sim. A pandemia da Covid-19 nos permitiu aprender algumas questões, uma delas foi a importância de medidas comportamentais na prevenção de doenças respiratórias. O uso de máscaras em locais fechados, lavagem correta das mãos, uso de álcool em gel e evitar ambientes com aglomeração são medidas efetivas para a prevenção de doenças respiratórias, não somente a Covid-19. Dessa forma, sugere-se a manutenção do uso de máscaras em ambientes fechados, aliado às demais medidas preventivas, a fim de reduzirmos o adoecimento dos pacientes pediátricos.

### **Há outras medidas preventivas que devemos incentivar rotineiramente?**

Além das citadas acima, cabe ressaltar a importância do aleitamento materno, da segurança alimentar, do calendário vacinal atualizado, do combate ao tabagismo, à poluição ambiental e da implementação das políticas públicas para garantia de boas condições de vida para a população.

*Ressaltamos que este documento foi elaborado em junho de 2022. Assim, os dados epidemiológicos e as recomendações de manejo da criança com pneumonia poderão ser atualizados oportunamente.*

## REFERÊNCIAS

- Ruano FJ, Somoza Álvarez ML, Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, López González P, Prieto-Moreno A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3172-4.e1.
- Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonatto M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, et al. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *J Glob Health*. 2021;11:05007.
- Fan HF, He CH, Yin GQ, Qin Y, Jiang N, Lu G, et al. Frequency of asthma exacerbation in children during the coronavirus disease pandemic with strict mitigative countermeasures. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1455-63.
- Wilder JL, Parsons CR, Growdon AS, Toomey SL, Mansbach JM. Pediatric Hospitalizations During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2020;146(6).
- Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Lumertz MS, et al. Early Impact of Social Distancing in Response to Coronavirus Disease 2019 on Hospitalizations for Acute Bronchiolitis in Infants in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2071-5.
- Friedrich F, E Garcia LC, Petry LM, Pieta MP, Carvalho GE, Zocche G, et al. Impact of nonpharmacological COVID-19 interventions in hospitalizations for childhood pneumonia in Brazil. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(9):2818-24.
- Ramos-Sevillano E, Ercoli G, Brown, J S. Mechanisms of Naturally Acquired Immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *Frontiers in Immunology*, março 2019, vol 10, artigo 358
- Hanada S, Pirzadeh M, Carver K Y, Deng J C. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Frontiers in immunology*. Novembro 2018, vol 9, artigo 2640
- Wilson R, Jose R J, Cohen J M, de Vogel C, Baxendale H, Brown J S. Protection against *Streptococcus pneumoniae* lung infection after nasopharyngeal colonization requires both humoral cellular immune responses. *Nature Mucosal Immunology* requires both humoral and cellular immune responses. Outubro 2014, volume 8, pg 627-39
- Abordagem diagnóstica e terapêutica das pneumonias adquiridas na comunidade não complicadas. Sociedade Brasileira de Pediatria. Documento Científico. Departamento Científico de Pneumologia (2019-2021). No. 6, 19 de maio de 2021.
- Brandileone MC, Almeida SC, Bokermann S, Minamisava R, Berezin EN, Harrison LH, Andrade AL. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. 2021 May 27;39(23):3207-3215. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.063.
- Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health care facilities: evidence summaries. WHO, 2014.
- Informação de vigilância das Pneumonias e Meningites bacterianas. SIREVA, 2021. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison c et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *IDSAGuidelines*. *Clinical Infectious Disease* 2011; 53(7): e25-e76.
- Pneumonias Adquiridas na Comunidade Complicadas. Documento Científico. Departamento Científico de Pneumologia (2019-2021), n 7. Fevereiro 2022. Sociedade Brasileira de Pediatria.
- Nascimento-Carvalho, CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(S1):29-38.
- Schuck-Paim C, Taylor R, Alonso W, Weinberger D, Simonsen L. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e249–56
- Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet* 2020; 396:786-98.