

## Entendimento da mortalidade em pneumonia pneumocócica bacterêmica

Understanding mortality in bacteremic pneumococcal pneumonia

Catia Cillóniz, Antoni Torres

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) causada por *Streptococcus pneumoniae* é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças e idosos (adultos acima de 60 anos de idade) no mundo.<sup>(1,2)</sup> Dados de estudos comunitários mostram que a incidência global anual estimada de bacteremia pneumocócica nos Estados Unidos é de 15-30 casos por 100.000 habitantes; a taxa é maior para pessoas  $\geq 65$  anos de idade (50-83 casos por 100.000 habitantes) e para crianças  $\leq 2$  anos de idade (160 casos por 100.000 habitantes), com taxa de letalidade global variando de 20% (em adultos jovens) a 60% (em idosos). As comorbidades associadas também têm um papel importante.<sup>(3)</sup> Entre os adultos, 60-87% de todos os casos de bacteremia pneumocócica são atribuídos à pneumonia; entre as crianças pequenas, o sítio primário de infecção frequentemente não é identificado.<sup>(4,5)</sup>

A pneumonia pneumocócica bacterêmica é uma forma grave de pneumonia invasiva que constitui um subgrupo com características próprias. Aproximadamente 20% dos pacientes com pneumonia pneumocócica desenvolvem infecção da corrente sanguínea. Entre os adultos com pneumonia pneumocócica bacterêmica, as taxas de mortalidade variam de 10% a 30%.<sup>(6)</sup> Apesar dos avanços médicos, incluindo a maior disponibilidade de terapia antimicrobiana potente, a melhoria dos cuidados médicos e de enfermagem, e até mesmo a criação de UTIs, a mortalidade em pneumonia pneumocócica bacterêmica permanece inaceitavelmente alta.<sup>(7)</sup> O pensamento atual é que a mortalidade é maior entre os casos bacterêmicos do que entre os casos não bacterêmicos.<sup>(4)</sup> Porém, isso não é corroborado por dados da literatura.

Desde a publicação do estudo de Austrian e Gold em 1964,<sup>(8)</sup> vários estudos compararam portadores de PAC com e sem bacteremia pneumocócica quanto aos desfechos clínicos. Musher et al.<sup>(4)</sup> compararam 52 casos de PAC pneumocócica bacterêmica com 48 casos de PAC

pneumocócica não bacterêmica e verificaram que a mortalidade nos primeiros 7 dias de internação foi significativamente maior entre os pacientes com PAC pneumocócica bacterêmica. Marrie et al.<sup>(9)</sup> examinaram 56 indivíduos com PAC pneumocócica bacterêmica e 394 indivíduos com PAC pneumocócica não bacterêmica (de qualquer etiologia). Esses autores verificaram que não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto a mortalidade global e tempo de internação hospitalar. Mais recentemente, Bordón et al.<sup>(10)</sup> forneceram dados da *Community-Acquired Pneumonia Organization*, confirmando que a bacteremia pneumocócica não aumenta o risco de desfechos ruins em pacientes com PAC.

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Palma et al.<sup>(11)</sup> apresentam os resultados de um estudo sobre o impacto que a bacteremia tem nos desfechos entre pacientes com PAC. O estudo de coorte incluiu 640 pacientes diagnosticados com PAC pneumocócica em um período de 4 anos. Os autores verificaram que, em comparação aos pacientes que tinham PAC pneumocócica não bacterêmica, os pacientes com PAC pneumocócica bacterêmica eram mais velhos, apresentavam mais comorbidades (principalmente cardiopatia e insuficiência renal crônica), estavam mais gravemente enfermos (segundo as pontuações obtidas na *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* e no *pneumonia severity index*), e foram internados em UTI com mais frequência. Porém, em concordância com os achados de Marrie et al.,<sup>(9)</sup> não houve diferença entre os grupos bacterêmico e não bacterêmico quanto a mortalidade por todas as causas. Os autores também demonstraram que a bacteremia não aumenta o tempo de internação hospitalar em pacientes com PAC pneumocócica.<sup>(11)</sup>

Alguns fatores reconhecidos podem facilitar o entendimento da mortalidade em pneumonia pneumocócica bacterêmica: o tempo até o início da antibioticoterapia, a adequação da terapia inicial, e a modalidade de tratamento (monoterapia versus

terapia combinada). Garnacho-Montero et al.<sup>(12)</sup> avaliaram 125 casos de PAC pneumocócica bacterêmica e verificaram que o mais importante fator relacionado à mortalidade é a rapidez com que se inicia a antibioticoterapia (idealmente nas primeiras 4 h após a admissão). Porém, essa informação não consta em muitos estudos, e é, portanto, bastante difícil entender por que a doença invasiva (bacteremia) não influencia a mortalidade. A adequação da antibioticoterapia inicial é outro fator associado à mortalidade em pneumonia pneumocócica bacterêmica, conforme demonstrado por Lujan et al.<sup>(13)</sup> Dados relacionados a esse fator também não constam em muitos estudos. Além disso, há consideráveis evidências retrospectivas de que a terapia combinada aumenta a sobrevivência em pneumonia bacterêmica.<sup>(14)</sup> Infelizmente, o estudo realizado por Palma et al.<sup>(11)</sup> não fornece dados sobre nenhum desses fatores.

Um fator adicional associado a mortalidade e morbidade em PAC pneumocócica bacterêmica é o sorotipo de *S. pneumoniae* causador da infecção. Por exemplo, Garcia-Vidal et al.<sup>(15)</sup> verificaram que o sorotipo 3 é um fator de risco independente para choque séptico, o que sem dúvida aumenta a mortalidade. Novamente, Palma et al.<sup>(11)</sup> não forneceram dados sobre esse fator.

Em conclusão, os resultados apresentados por Palma et al.<sup>(11)</sup> indicam que a bacteremia pneumocócica não é um preditor independente de desfechos clínicos ruins em pacientes com PAC, apesar da gravidade inicial dos pacientes com bacteremia. Porém, outros fatores importantes, tais como o tempo até o início da antibioticoterapia e a adequação da terapia inicial, assim como o sorotipo pneumocócico, podem ter um papel crucial e devem ser levados em consideração.

**Catia Cillóniz**

**Departamento de Pneumologia,  
Instituto Clínico de Doenças do  
Tórax, Hospital Clínico de Barcelona,  
*Institut d'investigacions Biomèdiques  
August Pi i Sunyer* – IDIBAPS,  
Instituto de Pesquisas Biomédicas  
August Pi i Sunyer – Universidade  
de Barcelona – UB – *Ciber de  
Enfermedades Respiratorias* – CIBERES,  
Rede de Pesquisas sobre Doenças  
Respiratórias – Barcelona, Espanha**

**Antoni Torres**

**Departamento de Pneumologia,  
Instituto Clínico de Doenças do  
Tórax, Hospital Clínico de Barcelona,  
*Institut d'investigacions Biomèdiques  
August Pi i Sunyer* – IDIBAPS,  
Instituto de Pesquisas Biomédicas  
August Pi i Sunyer – Universidade  
de Barcelona – UB – *Ciber de  
Enfermedades Respiratorias* – CIBERES,  
Rede de Pesquisas sobre Doenças  
Respiratórias – Barcelona, Espanha**

### **Declaração de conflito de interesses:**

Dr. Torres é membro do Conselho Consultivo da Divisão de Vacinas da Pfizer.

### **Referências**

1. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-46. PMID:12724479. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022823>
2. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):e23- PMID:19522653. <http://dx.doi.org/10.1086/600045>
3. Giner AM, Kuster SP, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. Initial management of and outcome in patients with pneumococcal bacteremia: a retrospective study at a Swiss university hospital, 2003-2009. *Infection*. 2011;39(6):519-26. PMID:22065426. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-011-0218-1>
4. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbeiy N, Eid A, Inderias LA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):210-21. PMID:10941350. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200007000-00002>
5. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997;46(RR-8):1-24.
6. Lynch JP 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):217-25. PMID:20375783.
7. Feldman C, Anderson R. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: current therapeutic options. *Drugs*. 2011;71(2):131-53. PMID:21275443. <http://dx.doi.org/10.2165/11585310-000000000-00000>
8. Austrian R, Gold J. Pneumococcal Bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med*. 1964;60:759-76. PMID:14156606.
9. Marrie TJ, Low DE, De Carolis E; Canadian Community-Acquired Pneumonia Investigators. A comparison of bacteremic pneumococcal pneumonia with nonbacteremic community-acquired pneumonia of any etiology--

- results from a Canadian multicentre study. *Can Respir J*. 2003;10(7):368-74. PMID:14571288. PMID:14571288.
10. Bordón J, Peyrani P, Brock GN, Blasi F, Rello J, File T, et al. The presence of pneumococcal bacteremia does not influence clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort study. *Chest*. 2008;133(3):618-24. PMID:18198264. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1322>
  11. Palma I, Mosquera R, Demier C, Vay C, Famiglietti A, Luna C. Impact of bacteremia in a cohort of patients with pneumococcal pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):422-30.
  12. Garnacho-Montero J, García-Cabrera E, Díaz-Martín A, Lepe-Jiménez JA, Iraurgi-Arcarazo P, Jiménez-Alvarez R, et al. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: importance of early adequate treatment. *Scand. J Infect Dis*. 2010;42(3):185-92. PMID:20085422. <http://dx.doi.org/10.3109/00365540903418522>
  13. Lujan M, Gallego M, Fontanals D, Mariscal D, Rello J. Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: Effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med*. 2004;32(3):625-31. PMID:15090938. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000114817.58194.BF>
  14. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;36(4):389-95. PMID:12567294. <http://dx.doi.org/10.1086/367541>
  15. García-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax*. 2010;65(1):77-81. PMID:19996337. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.123612>