



## ARTIGO DE REVISÃO

**Diagnóstico etiológico das pneumonias - uma visão crítica***Etiological diagnosis of pneumonia – a critical view*Joaquim Carlos Rodrigues<sup>1</sup>, Luiz Vicente Ferreira da Silva Filho<sup>2</sup>, Andrew Bush<sup>3</sup>**Resumo**

**Objetivo:** revisar a literatura quanto ao diagnóstico etiológico das pneumonias agudas na faixa etária pediátrica.

**Fonte dos dados:** revisão sistemática das citações do Medline e do Lilacs.

**Síntese dos dados:** a utilização dos novos métodos diagnósticos, particularmente as técnicas imunológicas e a reação em cadeia da polimerase, de uso ainda incipiente no Brasil, tem se mostrado importante para a investigação epidemiológica e para a melhora no diagnóstico específico em termos de sensibilidade, especificidade e rapidez de resultados, com finalidade de orientação terapêutica adequada. A revisão dos estudos epidemiológicos das pneumonias agudas adquiridas na comunidade mostrou que o *Streptococcus pneumoniae* continua sendo o agente bacteriano mais importante, em todas as faixas etárias, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. A resistência desse agente à penicilina e às cefalosporinas tem aumentado progressivamente em todos os continentes e tem-se constituído em um fator de preocupação. Os agentes de pneumonias atípicas, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* mostram-se, atualmente, como agentes importantes de pneumonias agudas adquiridas na comunidade, particularmente em crianças acima de 4 a 5 anos de idade, correspondendo, em países desenvolvidos, a cerca de até um terço dos casos. No entanto, ainda não está definida a sua importância epidemiológica nos países em desenvolvimento. O vírus respiratório sincicial é um agente frequente de pneumonias agudas adquiridas na comunidade, pode determinar quadros mais graves, particularmente nos lactentes e crianças menores, sendo muito importante a sua investigação em crianças hospitalizadas por doença do trato respiratório inferior. A utilização das novas vacinas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b tiveram um impacto importante na morbidade e mortalidade das infecções causadas por esse agentes.

**Conclusões:** a monitorização microbiológica e antimicrobiana deve ser um trabalho dinâmico e contínuo, e a procura e o desenvolvimento de novas vacinas, particularmente contra o VRS, poderá causar um grande impacto na prevenção das pneumonias agudas na infância.

*J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S129-S140: pneumonia, pneumopatias, diagnóstico.*

**Abstract**

**Objectives:** to search literature related to the etiological diagnosis of acute pneumonia in children.

**Sources:** systematic review of Medline and Lilacs databases.

**Summary of the findings:** the use of new diagnostic methods such as immunological techniques and polymerase chain reaction has proven invaluable for specific diagnosis and epidemiological investigation, showing adequate sensitivity, specificity and promptness of results, with the aim of guiding therapy properly. Review of epidemiological studies of community acquired pneumonia showed that *Streptococcus pneumoniae* is still one of the most significant etiologic agents in all age groups, in developing and industrialized countries. Resistance of this agent to penicillin and cephalosporins is increasing in all continents and is worrisome. Atypical agents such as *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* are common in community acquired pneumonia, mainly in children older than 4 years, representing one third of the cases in industrial countries. However, their prevalence in developing countries remain to be determined. Respiratory syncytial virus is also a very common etiology of community acquired pneumonia and may cause severe infections, mainly in infants and younger children. The introduction of new conjugated vaccines for *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b resulted in significant reduction of morbidity and mortality of pneumonia in children.

**Conclusions:** a significant impact on morbidity and mortality of acute pneumonia in children is likely to occur if microbiological and antimicrobial control is continuously and dynamically performed, thus allowing for the development of new vaccines, particularly against the respiratory syncytial virus.

*J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S129-S140: pneumonia, lung diseases, diagnosis.*

1. Mestre e Doutor em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Chefe da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Fac. de Medicina da USP.
2. Mestre e Doutor em Pediatria pela Faculdade de Medicina - USP. Médico-assistente da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.
3. Reader in Paediatric Respiratory, Imperial School of Medicine at National Heart and Lung Institute; and Honorary Consultant Paediatric Chest Physician, Royal Brompton Hospital, Londres, United Kingdom.

**Introdução**

As infecções respiratórias agudas representam uma causa mundialmente importante de morbidade e mortalidade na infância, particularmente nos países em desenvolvimento<sup>1,2</sup>. As infecções graves do trato respiratório inferior, principalmente as que acometem a faixa etária inferior aos 5 anos de idade, são as maiores determinantes dessa morta-

idade<sup>2</sup>. A incidência anual de pneumonias em crianças menores de cinco anos é de 30 a 40 casos por 1.000 na Europa e na América do Norte<sup>3</sup>. Nos países em desenvolvimento, as pneumonias na infância não são apenas mais comuns, mas também são mais graves, causando maior mortalidade<sup>3</sup>. Os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que, na última década, cerca de um terço da mortalidade mundial em crianças (4 a 5 milhões de óbitos anuais) foi causada por infecções respiratórias agudas<sup>2</sup>. O Fundo para as Nações Unidas para a Infância (UNICEF) estima que mais de 3 milhões de crianças morrem de pneumonia a cada ano, predominantemente nos países em desenvolvimento<sup>2</sup>. As doenças do trato respiratório inferior são responsáveis por 90% das mortes por doença respiratória, e determinam 10% de mortes por todas as causas em crianças menores de um ano<sup>4</sup>. No Brasil, as pneumopatias agudas são responsáveis por 11% das mortes em crianças com idade inferior a um ano, e por 13% na faixa etária entre um e 4 anos<sup>5</sup>.

A queda gradativa da mortalidade ocorrida nos Estados Unidos, no período de 1939 a 1996, foi atribuída principalmente à melhora crescente na acessibilidade das classes sociais menos favorecidas aos serviços de saúde, e especulou-se que a incorporação das novas vacinas conjugadas para pneumococos no esquema de vacinação poderá ter um impacto adicional no futuro<sup>6</sup>.

Os estudos epidemiológicos de pneumonias agudas em crianças são difíceis de serem executados e interpretados, pela dificuldade na colheita de material adequado e representativo do foco infeccioso e falta de métodos diagnósticos sensíveis e confiáveis<sup>7,8</sup>. No entanto, recentemente, vários estudos prospectivos têm investigado o papel de vírus, bactérias e outros agentes na etiologia das pneumonias agudas adquiridas na comunidade (PAC) na América Latina, na Europa e na América do Norte, utilizando culturas, métodos imunológicos, reação em cadeia da polimerase (PCR), ou combinações destes métodos. Esta revisão tem por objetivo analisar os métodos de diagnóstico etiológico e descrever os principais estudos epidemiológicos, com a finalidade de mostrar um panorama da situação mundial das pneumonias na faixa etária pediátrica. Não foram abordados os estudos relacionados às pneumonias em crianças com patologia de base, como imunodeficiências adquiridas ou congênitas e doenças causadas por micobactérias.

### Métodos para o diagnóstico etiológico das pneumonias agudas

O diagnóstico etiológico das pneumonias agudas adquiridas na comunidade continua representando um grande desafio, a despeito dos grandes avanços tecnológicos da medicina, dada a grande diversidade de agentes envolvidos e a dificuldade de obtenção de material das vias aéreas, representativo do foco pneumônico. Sinais clínicos específicos, culturas de vias aéreas superiores, índices laboratoriais de inflamação e sinais radiológicos peculiares apresentam fraca correlação com o agente etiológico. Além disso,

a diferenciação entre colonização e infecção ainda representa um obstáculo, e inexistem métodos confiáveis para uso rotineiro na identificação de alguns agentes etiológicos de papel significativo nas pneumonias adquiridas na comunidade, em crianças.

Os métodos para diagnóstico etiológico das pneumonias agudas adquiridas na comunidade podem ser divididos em métodos microbiológicos, imunológicos e de detecção do DNA do patógeno.

### Métodos microbiológicos

O método microbiológico clássico de cultivo do patógeno ainda é bastante utilizado, mas sua valorização depende fundamentalmente do sítio de origem do material cultivado, já que o cultivo de amostras das vias aéreas superiores não reflete, de maneira satisfatória, a colonização do foco pneumônico nas vias aéreas inferiores. Esta falta de correlação entre culturas de vias aéreas superiores e inferiores ocorre especialmente para os patógenos bacterianos como *S. pneumoniae* ou *H. influenzae*, mas existem exceções, como a fibrose cística, em que se observa boa correlação entre culturas de escarro e esfregaço de orofaringe e amostras de tecido pulmonar<sup>9,10</sup> ou lavado bronco-alveolar<sup>11,12</sup>. O cultivo de patógenos bacterianos traz ainda a vantagem de possibilitar a avaliação da suscetibilidade do patógeno aos diversos antimicrobianos, contribuindo para a decisão terapêutica. Outra limitação do método microbiológico, entretanto, refere-se às dificuldades no cultivo de patógenos como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *L. pneumophila*, que têm crescimento lento ou são muito exigentes em relação ao tipo de meio de cultivo.

São considerados materiais de maior representatividade do foco pneumônico amostras de biópsia pulmonar (obtidas através de toracotomia ou punção por agulha), líquido pleural, sangue (demonstrando a ocorrência de bacteremia) e lavado bronco-alveolar, desde que sejam respeitados os critérios de cultura quantitativa e metodologia de coleta adequada (lavado protegido)<sup>13</sup>.

#### *Biópsia pulmonar a céu aberto*

As culturas do tecido pulmonar, através de biópsia pulmonar a céu aberto, são obtidas apenas em situações especiais, como nos casos de pneumonias graves adquiridas na comunidade e com má evolução, a despeito da terapêutica empírica, pneumonias graves em imunodeprimidos ou pneumonias nosocomiais graves sem agente etiológico identificado. Representam uma maneira invasiva, porém de alta positividade e de grande representatividade do processo infeccioso pulmonar<sup>14,15</sup>.

#### *Biópsia transbrônquica*

Biópsia transbrônquica é um procedimento invasivo que pode trazer informações, como a biópsia pulmonar, mas as complicações também são significativas e existe a desvantagem de menor quantidade de tecido para análise histológica e impossibilidade de acesso a regiões mais periféricas do parênquima pulmonar.

### ***Punções pulmonares aspirativas***

As punções pulmonares aspirativas foram realizadas em alguns estudos na década de 70, em países em desenvolvimento, e contribuíram sobremaneira para o conhecimento da etiologia das pneumonias em crianças, mas o risco inerente ao procedimento (pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo e hemoptise) impede sua utilização rotineira como método diagnóstico. A cultura do aspirado pulmonar é positiva em cerca de 50 a 60% dos casos<sup>16</sup>.

### ***Líquido pleural***

A presença de um exsudato parapneumônico aumenta consideravelmente a chance de se isolar o agente etiológico em cultura, com positividade que varia de 50 a 70%. Na prática clínica, entretanto, observa-se baixa positividade decorrente do uso freqüente de antibióticos antes da abordagem do derrame pleural<sup>17</sup>.

### ***Hemoculturas***

As hemoculturas são um método muito confiável, porém de baixa positividade, variando de 10 a 35% dos casos internados. Sua grande limitação reside na baixa ocorrência de bacteremia entre os pacientes com pneumonia aguda<sup>18</sup>.

### ***Lavado bronco-alveolar***

As culturas do material obtido através de lavado bronco-alveolar representam um modo de grande utilidade para investigação etiológica, especialmente nas pneumonias nosocomiais e em imunodeprimidos. Existe a possibilidade de contaminação do lavado com microrganismos presentes nas vias aéreas superiores<sup>19</sup>, de tal modo que o lavado protegido apresenta melhor especificidade e deve ser o método de escolha<sup>20</sup>. Além disso, a cultura deve ser quantitativa, valorizando-se crescimento bacteriano superior a 10<sup>5</sup> UFC/ml, ou encontro de patógenos menos freqüentes, como micobactérias, ou oportunistas, como *P. carinii*<sup>21</sup>.

### ***Aspirado traqueal***

As culturas de aspirado traqueal foram avaliadas por diversos autores e atualmente não se recomenda sua utilização na prática clínica em pediatria, pelo risco de complicações e pela fraca associação com a colonização das vias aéreas inferiores, especialmente em pacientes com mais de 24 horas de hospitalização<sup>22</sup>.

## **Métodos imunológicos**

Os métodos imunológicos podem ser de grande utilidade no diagnóstico, e podem ser divididos em métodos sorológicos, detecção de antígenos e marcadores de resposta inflamatória.

### ***Métodos sorológicos***

A sorologia para os diversos agentes etiológicos é um método muito utilizado nos estudos epidemiológicos, mas com utilidade prática reduzida no dia-a-dia. A necessidade de duas amostras para demonstrar soroconversão represen-

ta um dos grandes obstáculos para a utilização mais ampla do método sorológico na prática clínica. Além disso, a detecção de resposta sorológica a polissacarídeos capsulares bacterianos, em crianças pequenas, é conhecidamente difícil<sup>23</sup>. Alguns autores demonstraram ainda fracas respostas sorológicas a antígenos de *S. pneumoniae* (pneumolisina e polissacarídeo C) em lactentes com idade inferior a 6 meses<sup>24</sup>. A detecção de imunocomplexos contendo antígenos de *S. pneumoniae* na fase aguda foi apontada por alguns autores como uma técnica válida para o diagnóstico de infecção das vias aéreas inferiores pelo pneumococo<sup>25</sup>, mas recente publicação mostrou baixa sensibilidade do método<sup>24</sup>.

Os métodos sorológicos representam ainda um recurso valioso para o diagnóstico de infecções por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, e, atualmente, técnicas de ELISA para identificação de IgM anti *M. pneumoniae* podem dispensar a realização da segunda coleta<sup>26</sup>. Vale ressaltar que a técnica de fixação de complemento não é adequada para o diagnóstico de infecção por *C. pneumoniae*, pois há reação cruzada com outras espécies do gênero, como *C. trachomatis*. A técnica mais indicada neste caso, por ser espécie-específica, é a microimunofluorescência (MIF)<sup>26</sup>.

### ***Detecção de antígenos***

A detecção de antígenos bacterianos, através de métodos imunológicos, é uma maneira de identificar a etiologia sem depender da viabilidade do patógeno, ou seja, não sofre influência do uso prévio de antimicrobianos. Outra grande vantagem dos métodos de detecção de antígenos é a rapidez, já que, dependendo da técnica escolhida, o resultado pode ser obtido em poucas horas. Métodos de detecção de antígenos vêm sendo utilizados nas últimas duas décadas em amostras de líquido, líquido pleural e urina, para identificação de bactérias como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b e *S. aureus*<sup>27,28</sup>. Entre as técnicas utilizadas para a detecção de antígenos, podemos citar a aglutinação pelo látex, contraímunoelctroforese (CIE) e Dot-ELISA. Avaliando métodos de detecção de antígenos de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* tipo b, em amostras de urina e líquido pleural, Requejo et al.<sup>29</sup> demonstraram alta positividade das técnicas de aglutinação pelo látex e CIE em amostras colhidas após introdução da antibioticoterapia, mesmo após 7 dias de terapêutica, mostrando ainda 100% de positividade em amostras de líquido pleural. Em trabalho posterior, Requejo et al.<sup>30</sup> demonstraram superioridade do método de Dot-ELISA para identificação de antígenos de *S. pneumoniae* em amostras de líquido pleural, de crianças com pneumonia aguda, em relação aos métodos de cultura, aglutinação pelo látex e CIE.

Além dos antígenos bacterianos, a identificação de antígenos virais em vias aéreas superiores representa uma estratégia de grande utilidade para o diagnóstico das infecções virais. A imunofluorescência direta, para detecção de vírus em *swab* ou lavado nasal, apresenta sensibilidade

mínima de 85% para VRS, parainfluenza, influenza A e B e adenovírus. Vale ressaltar, entretanto, que a alta prevalência de infecções mistas por vírus e bactérias deve ser considerada por ocasião da decisão terapêutica para um paciente com pneumonia.

### **Marcadores de resposta inflamatória**

A impossibilidade de se diferenciar infecções virais de bacterianas, com base em aspectos clínicos e radiológicos de crianças com pneumonia, tem motivado a procura por marcadores inflamatórios capazes de auxiliar a decisão terapêutica inicial. São bem conhecidas as limitações da contagem de leucócitos em sangue periférico e da velocidade de hemossedimentação na diferenciação entre as infecções virais e bacterianas<sup>31</sup>.

A proteína C-reativa é um marcador inflamatório já testado com sucesso em vários estudos pediátricos, como na avaliação da criança febril, sem foco infeccioso identificado<sup>32</sup>. Vários estudos têm demonstrado, entretanto, que crianças com infecção bacteriana podem apresentar valores normais à admissão, e alguns vírus, como adenovírus e influenza, podem suscitar grandes respostas inflamatórias, resultando em altos níveis de proteína C-reativa, sugestivos de infecção bacteriana<sup>33</sup>.

A interleucina 6 (IL-6) é outro marcador inflamatório já avaliado em infecções respiratórias, evidenciando-se níveis aumentados em adultos com pneumonia<sup>34</sup>. Outro estudo demonstrou níveis de IL-6 mais elevados em infecções por *S. pneumoniae* do que nas causadas por *M. pneumoniae*<sup>35</sup>. A produção de IL-6, por outro lado, parece ser fundamentalmente local<sup>34</sup>, e os níveis séricos de IL-6 podem não representar um bom meio de diferenciar infecções virais de bacterianas<sup>36</sup>.

A pró-calcitonina (PCT) é um marcador inflamatório de utilização mais recente e já foi estudada em pacientes com sepse bacteriana<sup>37</sup>, no diagnóstico precoce de infecções bacterianas, no período neonatal<sup>38</sup> e na diferenciação entre meningite viral e bacteriana<sup>39</sup>. O uso de PCT para o diagnóstico diferencial entre pneumonias bacterianas e virais em crianças foi avaliado em trabalho recente, comparado com IL-6 e proteína C-reativa. Os três marcadores tiveram pouco valor como método para diferenciar infecções bacterianas de virais, mas valores de PCT  $\geq 2,0$  ng/ml e proteína C-reativa  $\geq 150$  mg/ml associaram-se com a presença de infecção bacteriana<sup>36</sup>.

### **Métodos de detecção do DNA**

Os métodos de detecção do DNA provavelmente representam o recurso de maior potencial para o diagnóstico etiológico das pneumonias agudas. Sua principal utilização é no diagnóstico de patógenos de isolamento mais difícil em meios de cultura ou sorologia indisponível. Podem ser divididos em métodos de hibridização com sondas e métodos de amplificação do DNA, cuja técnica mais utilizada é a reação em cadeia da polimerase (PCR).

Os métodos de hibridização com sondas podem ser realizados em fase sólida, líquida, ou diretamente na amostra ou tecido (*in situ*). Apresentam desempenho muito semelhante aos métodos de detecção de antígenos, com maior especificidade decorrente da interação entre a sonda e trechos conhecidos da seqüência genômica do patógeno em questão. Existem métodos de hibridização disponíveis no mercado para identificação de alguns vírus e bactérias, como *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* e *C. trachomatis*.

Os métodos de amplificação do DNA oferecem a grande vantagem do aumento da sensibilidade para identificação de patógenos virais, bacterianos e fúngicos. São métodos rápidos e complexos, mas sua utilização é crescente. Independem de viabilidade do patógeno, podendo identificar espécies ou genes de resistência. Métodos de PCR já foram avaliados para identificação de diversos vírus respiratórios, citomegalovírus, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *B. pertussis*, *M. tuberculosis* e *S. aureus* resistente à oxacilina, *P. carinii*, *C. albicans* e *Aspergillus* sp, entre outros.

Vírus respiratórios, como rinovírus e coronavírus, são difíceis de isolar em cultura, e não existem testes disponíveis para detecção de antígenos<sup>40</sup>; a técnica de PCR é a única maneira de investigar estas etiologias adequadamente. Do mesmo modo, o método de PCR pode ser de grande utilidade no diagnóstico etiológico das pneumonias "atípicas", na identificação de *M. pneumoniae*<sup>41</sup>, *C. pneumoniae*<sup>42</sup> e *L. pneumophila*, mas apenas para este último patógeno existe método comercial disponível<sup>43</sup>. O *M. tuberculosis* é outro patógeno respiratório que já conta com métodos comerciais de amplificação do DNA para sua detecção, extensivamente testados<sup>44,45</sup>. Vários métodos de PCR foram avaliados para a detecção de *S. pneumoniae* em amostras, como sangue total, plasma, líquido pleural e aspirados pulmonares. Genes bem conservados na espécie, como pneumolisina, autolisina, DNA polimerase I e PBP2b, foram testados<sup>24,46,47</sup>, mas os resultados são muito discrepantes, e alguns trabalhos verificaram a ocorrência de reações de PCR positivas entre os indivíduos do grupo controle e entre indivíduos com colonização de nasofaringe, mas sem pneumonia pelo agente<sup>48</sup>. Estudo prospectivo recente, de Michelow *et al.*<sup>24</sup>, demonstrou, entretanto, alta sensibilidade e especificidade da técnica de PCR para identificação de *S. pneumoniae* em amostras de sangue e líquido pleural de crianças com pneumonia aguda, sugerindo que aspectos técnicos da técnica de PCR representam o maior obstáculo para a padronização de métodos comerciais com este fim.

### **Etiologia das pneumonias agudas adquiridas na comunidade (PAC) na América Latina e nos países em desenvolvimento**

A reunião dos estudos microbiológicos de aspirados pulmonares de crianças internadas com pneumonias agudas, nos países em desenvolvimento, demonstraram, em sua maioria, que as bactérias eram os agentes etiológicos identificados em cerca de 60% dos casos<sup>2</sup>. Shann revisou 13

estudos realizados em países em desenvolvimento, em crianças internadas por pneumonia e sem antibioticoterapia prévia, em que foi utilizada a punção pulmonar aspirativa como meio de caracterização dos agentes etiológicos dessa infecção. Observou que os vírus foram identificados em 281 (23%) das 1.212 crianças com pneumonia, enquanto que as bactérias foram isoladas em 640 (62%) das crianças submetidas ao procedimento. O autor enfatizou que 65% das crianças que morreram por pneumonia tinham infecção bacteriana comprovada<sup>2</sup>.

Baseado nesses estudos, verificou-se que os agentes bacterianos mais frequentemente isolados nas pneumonias agudas eram o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae*, o *Staphylococcus aureus* e as enterobactérias, sendo que no cômputo geral, ocorreu uma predominância na frequência dos pneumococos e do *Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>.

Os dados anteriormente citados não foram confirmados em países desenvolvidos, devido à ausência de estudos microbiológicos de aspirados pulmonares obtidos de crianças nesses países.

No início da década de 1980, o *NAS Board on Science and Technology for International Development (BOSTID)* iniciou um programa, com o intuito de estudar a etiologia das infecções agudas do trato respiratório nos países em desenvolvimento<sup>49</sup>. Foram realizados estudos etiológicos em 12 países geograficamente distintos na África, na Ásia e na América Latina. Os principais resultados e conclusões destes estudos foram: a incidência de infecções respiratórias agudas e pneumonias e a taxa de mortalidade por essas causas são mais elevadas em crianças com idade inferior a 18 meses; a mortalidade em crianças hospitalizadas variou de 3,2% a 15,8% dos casos; a maior mortalidade ocorreu nas Filipinas; os vírus causam maior número de episódios de infecção respiratória aguda do que as bactérias; o VRS é o agente mais freqüente; as bactérias mais freqüentes são o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*; em algumas populações hospitalizadas, o *Haemophilus influenzae* não-típavel foi responsável por um terço dos episódios por *Haemophilus influenzae*. Um dos estudos integrantes desse programa, realizado na Argentina<sup>50</sup>, analisou a etiologia de infecções do trato respiratório inferior em 1.003 crianças com idade inferior a 5 anos, sendo 406 portadoras de pneumonia. Utilizando cultura e imunofluorescência de material de nasofaringe para vírus, e hemoculturas e cultura de líquido pleural para bactérias, houve identificação de vírus em 19,2% dos casos, bactérias em 12,8% e infecção mista em 2,7%. O VRS foi o agente viral identificado com maior freqüência, e o *Streptococcus pneumoniae*, o agente bacteriano. A taxa de mortalidade foi de 3,8% nos pacientes hospitalizados com pneumonia ou bronquiolite. A aplicação do mesmo programa no Uruguai, com metodologia semelhante<sup>51</sup>, analisou 204 crianças internadas com PAC, com idade inferior a 5 anos (Tabela 1). O agente etiológico foi identificado em 41% dos casos (36% vírus, 13,2% bactérias e 4,9% etiologia mista). O VRS

representou 82,4% das infecções virais, e o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae* foram os agentes identificados em maior freqüência.

Os estudos etiológicos de pneumonias agudas em crianças brasileiras, utilizando-se também da cultura de aspirado pulmonar e da análise microbiológica do líquido pleural, demonstraram, de forma semelhante, que o *Streptococcus pneumoniae* era o agente predominante em todas as faixas etárias, seguido pelo *Haemophilus influenzae*<sup>17,52</sup>. Estudos mais recentes em crianças hospitalizadas, com doença do trato respiratório inferior, demonstraram um papel importante do VRS, particularmente nos lactentes<sup>53,54</sup>.

### **Etiologia das pneumonias agudas adquiridas na comunidade (PAC) na Europa**

As pneumonias são freqüentes na Europa, com uma incidência anual estimada de 2,2%<sup>55</sup>. O óbito é incomum em lactentes e crianças previamente hígdas. O leitor pode usar como referência os capítulos de três monografias recentes da *European Respiratory Society*<sup>56-58</sup>, e também a sessões relevantes da publicação denominada livro branco (*White Book*) da *European Respiratory Society* (no prelo).

A incidência de pneumonia nos dois primeiros dias de vida é 1,79/1.000 nascidos vivos. Diferentemente de todas as outras faixas etárias pediátricas, as bactérias representam a principal causa de pneumonia nesse grupo de pacientes. As pneumonias bacterianas são parte de um processo septicêmico generalizado, geralmente uma complicação de ruptura prematura de membranas e corioamnionite materna, e se manifestam logo após o nascimento. Após as primeiras 48 horas de vida, o parto prematuro e a ventilação mecânica são fatores de risco importantes. Agentes etiológicos incluem *Streptococcus* do grupo B (cerca de 70%)<sup>59,60</sup>, e bacilos gram-negativos (principalmente *Escherichia coli*, mais raramente *Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella* sp). A *Chlamydia trachomatis* é adquirida pelos lactentes através da vagina, durante o parto, e 10 a 20% destes vão desenvolver pneumonia nos primeiros dois meses de vida. A prevalência de *C. trachomatis* em lactentes hospitalizados, entretanto, foi de apenas 1% em um estudo<sup>61</sup>. *Ureaplasma urealyticum* também é transmitido de forma vertical, e é uma causa freqüente (prevalência até 25%) de pneumonia no recém-nascido criticamente enfermo<sup>62,63</sup>. Em lactentes jovens, entretanto, representa apenas 4% dos casos de pneumonia<sup>64</sup>, principalmente no inverno. Transmissão transplacentária de vírus se apresenta como pneumonite intersticial de aparecimento precoce, e é uma causa rara de doença respiratória isolada. Um estudo demonstrou a ocorrência de pneumonia radiologicamente definida em 7,5% das doenças febris em crianças abaixo dos três meses de idade<sup>65</sup>.

As pneumonias representam 13% das doenças infecciosas nos primeiros dois anos de idade<sup>66</sup>. As causas mais comuns de pneumonia são os vírus respiratórios. A bronquiolite é mais comum em lactentes, e o VRS causa 50 a

**Tabela 1-** Comparação entre os estudos etiológicos recentes em crianças portadoras de pneumonias agudas adquiridas na comunidade na América Latina, na Europa e na América do Norte

	América Latina (Uruguai) Hortal et al. <sup>51</sup> N=204 H (<5a)	Europa* Schaad et al. <sup>112</sup> N= 1.375 H e NH (2m-16a)	Finlândia Juven et al. <sup>87</sup> N=254 H (0,1-16,7a)	Estados Unidos Wubbel et al. <sup>83</sup> N=168 NH (6m-16a)
<b>Agentes</b>	<b>% de crianças com etiologia específica</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7,8	24	37	27
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	1,9		9	
<i>H. influenzae</i> não-tipável		10		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		12	7	7
<i>Chlamydia pneumoniae</i>			3	6
<i>Moraxella catarrhalis</i>		5	4	
VRS	30	20	29	7,7
Parainfluenza 1, 2, 3				
Rinovírus		8	24	
Adenovírus	1,4	5	7	
Influenza A e B	0,5	4	4	2,9
Outros vírus (CMV, enterovírus, herpes, vírus EB)	2		7	1,7
Positividade (% identificados)	41,2	76	85	43
Infecção viral (%)	36,3	43	62	20
Infecção bacteriana (%)	13,2	51	53	34
Infecção mista (%)	2,9	18	30	9
Não identificado (%)	58,8	24	15	57

\* Relato de nove estudos de seis países diferentes da Europa; N= número de indivíduos (faixa etária). H= hospitalizados, NH= não hospitalizados, m=meses, a=anos.

70% dos casos, com surtos epidêmicos entre os meses de outubro e março. Outras causas virais, principalmente fora da estação do VRS, incluem adenovírus 3, 7, 11 e 21; parainfluenza tipos 1 e 3, rinovírus<sup>67,68</sup>, enterovírus e influenza, principalmente tipo A. Evidência de infecção anterior por VRS é praticamente universal aos 3 anos de idade, e reinfecções são comuns, porque a infecção primária não induz imunidade protetora. O vírus parainfluenza tipo 3 causa doenças principalmente na primavera (especialmente em lactentes abaixo dos 6 meses de idade<sup>69</sup>), e os tipos 1 e 2, no outono. *Bordetella pertussis* é mais comum em lactentes; 50% dos casos ocorrem em crianças com idade inferior a 1 ano, e 80%, em menores de 5 anos. Fatores predisponentes para a ocorrência de pneumonia bacteriana incluem baixo nível socioeconômico, famílias grandes, exposição à fumaça de cigarro, prematuridade e residência em área urbana. Pneumococos e *Haemophilus influenzae* são causas importantes de pneumonia durante todo o período pré-escolar. A pneumonia estafilocócica é mais importante nos primeiros dois anos de vida, enquanto *Mycoplasma pneumoniae* é mais comum após essa idade; ele é responsável por cerca de 5% das pneumonias em crianças de 2 a 5 anos de idade.

Na faixa etária escolar, as causas bacterianas comuns de pneumonia incluem *Mycoplasma pneumoniae*, *Chla-*

*mydia pneumoniae* e pneumococo. O *Mycoplasma* é a causa mais comum após a idade pré-escolar, e pequenas epidemias no inverno podem ocorrer<sup>70</sup>. A *Chlamydia pneumoniae* tem um pico de incidência ao redor dos 8 a 9 anos de idade, e depois, novamente, em idosos. É responsável por 6 a 10% das pneumonias em crianças hospitalizadas. Infecções subclínicas são comuns, bem como reinfecções<sup>55,71,72</sup>. Recaídas podem ocorrer, se o tratamento antimicrobiano não for prolongado<sup>73</sup>. Pneumonias virais também podem ser vistas nesta faixa etária, geralmente em epidemias de inverno por influenza A e B. Mudanças antigênicas nos vírus influenza, podendo causar infecções repetidas em um mesmo indivíduo, em estações sucessivas, são bem documentadas. *B. pertussis* também é um agente etiológico nestes pacientes. *Legionella* sp é um patógeno muito raro nessa faixa etária, na Europa<sup>74</sup>.

### Grandes estudos epidemiológicos

O agente etiológico foi identificado em 88% de crianças hospitalizadas com pneumonia, em um grande estudo finlandês; vírus, em 60%, bactérias, em 62% e infecções mistas, em 50% dos casos<sup>75</sup>. Os patógenos mais comuns foram pneumococo, *Mycoplasma pneumoniae* e VRS. Outro estudo prospectivo realizado no mesmo país, em crianças

hospitalizadas, mostrou infecções virais isoladas em 19%, bacterianas em 15% e infecções mistas em cerca de 50% dos casos<sup>71</sup>. Num trabalho de revisão de resultados de diversos autores, a prevalência de infecções virais foi de 29 a 100%, bacterianas, de 9 a 77%, e infecções mistas, de 2 a 37%. Possíveis etiologias puderam ser identificadas em 37 a 88% dos casos<sup>76</sup>.

### Padrões de resistência aos antimicrobianos

Estes dependem fundamentalmente das práticas de prescrição de antimicrobianos. Infecções por pneumococos resistentes à penicilina são relativamente raras em crianças, mas a possibilidade deve ser considerada em áreas de alta prevalência, como a Espanha, onde mais de 40% das cepas é resistente, em contraste com a Escandinávia, onde a resistência é inferior a 5% das cepas<sup>77</sup>. Uma nova cepa de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, adquirida na comunidade, tem sido descrita<sup>78</sup>, com propriedades diferentes das cepas adquiridas no hospital com esta característica. A prevalência de microrganismos resistentes aos macrolídeos<sup>79-81</sup> e cefalosporinas<sup>82</sup> tem aumentado nas regiões com grande utilização de macrolídeos. Em geral, o planejamento da terapêutica antimicrobiana não deve ser baseado apenas no conhecimento do organismo mais provável numa determinada faixa etária e na gravidade da doença, mas também com informações acerca dos padrões locais de resistência aos antimicrobianos.

### Etiologia das pneumonias agudas adquiridas na comunidade (PAC) na América do Norte

Wubbel *et al.*<sup>83</sup> (Tabela 1) fizeram uma análise etiológica utilizando-se de cultura, PCR e sorologia em 168 crianças na faixa etária dos 6 meses a 16 anos, portadoras de PAC, e atendidas em um centro de emergências no Texas, no período de 1996 a 1997. O agente etiológico foi identificado em 43% dos pacientes, sendo o *Streptococcus pneumoniae* identificado em 27% dos casos, seguido pelo *Mycoplasma pneumoniae* em 7%, e *Chlamydia pneumoniae* em 6%. Houve evidências sorológicas de exposição prévia à *C. pneumoniae* em 11% das crianças, sendo que a frequência de infecção aguda ou prévia por esse agente aumentou com a idade, de 5% na faixa etária de 0-2 anos, para 43% acima dos 9 anos. Os vírus, na maioria dos casos o VRS, foram identificados em 20% dos casos. Em 40% dos pacientes com evidências sorológicas de infecção aguda pelo *S. pneumoniae*, houve concomitância de infecção com um vírus, ou *M. pneumoniae*, ou *C. pneumoniae*<sup>83</sup>.

A importância da *M. pneumoniae* e da *C. pneumoniae* em crianças com PAC foi definida em dois grandes estudos prospectivos. Block *et al.*<sup>84</sup>, utilizando-se de cultura, sorologias e PCR em 260 pacientes, na faixa etária de 3 a 12 anos de idade, identificaram o *M. pneumoniae* em 27%, e *C. pneumoniae* em 27% dos casos. Houve confirmação sorológica da infecção em 23% dos casos de infecção documentada por *M. pneumoniae*, e em 53% por *C. pneumoniae*. Observou-se uma redução na frequência de infecção por

ambos agentes nas faixas etárias menores. A infecção por *Chlamydia pneumoniae*, ou *Mycoplasma pneumoniae* foi detectada, nessa faixa etária, em cerca de metade dos pacientes com PAC. Mostrou-se, também, que a claritromicina e a eritromicina eram igualmente eficazes no tratamento<sup>84</sup>.

Posteriormente, em um estudo multicêntrico, foram realizados pré-tratamento, cultura, PCR e sorologia para *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* de crianças de 6 meses a 16 anos de idade, de diferentes regiões geográficas nos Estados Unidos<sup>85</sup>. Houve evidências de infecção por esses agentes em 46% dos pacientes, sendo em 30% pelo *M. pneumoniae* e 15% por *C. pneumoniae*. Houve também uma tendência para o aumento da frequência desses agentes com o aumento da faixa etária. Assim, o *M. pneumoniae* e a *C. pneumoniae* foram identificados, respectivamente, em 15% e 9% dos pacientes com idade igual ou inferior a 5 anos, e em 42% e 20% dos pacientes acima de 5 anos.

A Tabela 1 sumariza a etiologia das PACs nos estudos mais recentes em crianças, nos diferentes continentes. Para efeito de comparação, foram especificados um estudo representativo da América Latina, a reunião de 9 estudos de 6 países europeus, um estudo recente finlandês e um estudo norte-americano.

### Etiologia das pneumonias agudas adquiridas na comunidade (PAC) em crianças hospitalizadas

Existem poucos estudos prospectivos de investigação etiológica de PAC em crianças hospitalizadas. Nohynek *et al.*<sup>86</sup>, utilizando métodos de diagnóstico convencionais e sorológicos em 135 crianças finlandesas hospitalizadas por pneumonia, verificaram que em 25% dos casos houve identificação de um agente bacteriano, e em 25% um agente viral, sendo que em 20% dos casos a infecção foi mista. Houve identificação do agente etiológico em 70% dos casos. O *Haemophilus influenzae* não-típavel e o *Streptococcus pneumoniae* foram os agentes bacterianos mais frequentes, ocorrendo em 17% e 16% dos casos, respectivamente. O agente viral mais frequente foi o VRS, que ocorreu em 28% dos pacientes. O *Mycoplasma pneumoniae* foi encontrado em 9%, e a *Moraxella catarrhalis* em 7% dos casos. Esse estudo demonstrou que, em crianças hospitalizadas com pneumonia aguda, os agentes bacterianos são mais frequentes, na medida em que aumenta a idade, apesar de que o *Streptococcus pneumoniae* ocorre em todas as faixas etárias. O VRS e o adenovírus são mais frequentes nos lactentes e nas crianças jovens.

Recentemente, Juven *et al.*<sup>87</sup> (Tabela 1) estudaram a etiologia de PAC em 254 crianças finlandesas que foram hospitalizadas. Foram investigados 17 agentes através do aspirado de nasofaringe, para estudo de vírus e sorologia para vírus e bactérias. Houve detecção de um ou mais agentes em 85% dos pacientes, 62% tinham evidências de infecção viral, 53% bacteriana e 30% mista. Os agentes identificados em maior frequência foram *Streptococcus pneumoniae* (37%), VRS (29%) e rinovírus (24%).

Vieira et al.<sup>53</sup> avaliaram, prospectivamente, a ocorrência de infecções virais em 239 crianças brasileiras hospitalizadas, com doença do trato respiratório inferior, através de cultura viral e imunofluorescência de material de nasofaringe. O vírus respiratório sincicial foi identificado em 41,8% das crianças, o adenovírus, em 4,6%, Influenza, em 0,8%, e o parainfluenza, em 0,4%. O agente bacteriano, detectado através de hemoculturas e cultura de líquido pleural, foi identificado em apenas 5,8% dos casos. O VRS esteve associado a outros vírus ou bactérias em 6 casos. A maioria das crianças com infecção pelo VRS tinha idade inferior a um ano e era portadora de pneumonia ou bronquiolite. Concluíram que o VRS é um agente importante em crianças hospitalizadas por doença respiratória grave, havendo um pico de ocorrência no outono, com extensão até o inverno. Em publicação anterior, os mesmos autores salientam que o VRS esteve associado a 84% dos casos de bronquiolite, e a cerca de 47% das pneumonias<sup>54</sup>.

A coexistência de infecção viral e bacteriana foi um achado relativamente freqüente, particularmente em crianças abaixo de 2 anos de idade, em outros estudos etiológicos em pneumonias adquiridas na comunidade<sup>1,88</sup>. Sugere-se que os vírus possam ser os agressores iniciais, podem deprimir a imunidade local e/ou sistêmica e facilitar a infecção bacteriana<sup>88</sup>. Portanto, o achado do vírus na via aérea superior não é conclusiva sobre a sua responsabilidade na infecção do trato respiratório inferior. Ele pode ser apenas o agente inicial facilitador, ou modificador da resposta do hospedeiro.

Por outro lado, em lactentes hospitalizados por pneumonia, outros agentes podem ser implicados, tais como *Cytomegalovírus*, *Chlamydia trachomatis* e *Pneumocystis carinii*<sup>1,89-91</sup>, isoladamente ou, eventualmente, simultaneamente com VRS<sup>89</sup>. Portanto, crianças com PAC, na faixa etária inferior aos 2 anos, oferecem maior dificuldade, pelo maior número de possibilidades etiológicas e de infecções mistas, dificultando o estabelecimento racional de uma estratégia terapêutica empírica inicial para esses casos.

### Etiologia das pneumonias de aquisição intra-hospitalar (PAH)

A incidência de PAH varia de 16 a 29% dos pacientes pediátricos hospitalizados<sup>92</sup>. As PAH representam 10 a 15% de todas as infecções hospitalares<sup>93</sup>. A mortalidade, nessa situação, é muita elevada, variando entre 20 a 70% dos casos, dependendo do agente agressor e da doença de base do hospedeiro<sup>92</sup>. Um estudo multicêntrico avaliando infecção hospitalar em 62 unidades de terapia intensiva, nos Estados Unidos, mostrou que a PAH foi a segunda causa mais comum de infecção, representando 21% das infecções nosocomiais<sup>94</sup>.

Os fatores de risco para PAH incluem internação em unidade de terapia intensiva, intubação, queimaduras extensas, cirurgia e doença crônica de base<sup>95</sup>. Os agentes relacionados às pneumonias de aquisição intra-hospitalar são mais virulentos. Os vírus, particularmente o VRS, são

agentes comuns de infecção respiratória nosocomial<sup>96</sup>. As bactérias gram-negativas são responsáveis por 50 a 90% dos casos, e o *Staphylococcus aureus*, particularmente os resistentes à oxacilina, podem atingir cerca de 10 a 20% dos casos. Dentre as bactérias gram-negativas, estão o grupo das enterobactérias (*Echerichia coli*, *Klebsiela pneumoniae*, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Enterobacter* sp, *Serratia* sp, *Proteus* sp, *Citrobacter* sp, etc.) e *Pseudomonas* sp. A *Echerichia coli*, *Klebsiela pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* são as bactérias gram-negativas predominantes e estão associadas a uma alta mortalidade<sup>96</sup>. O *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus epidermidis* são as bactérias gram-positivas mais comuns. Outros agentes incluem fungos (*Cândida* e *Aspergillus*), Cytomegalovírus e *Pneumocystis carinii*<sup>96</sup>.

### O problema da resistência dos pneumococos aos antimicrobianos

Vários estudos epidemiológicos realizados em diferentes continentes, países e regiões, relataram, nas últimas duas décadas, um aumento progressivo na prevalência de cepas de pneumococos resistentes à penicilina<sup>97-99</sup>. Classicamente, a definição de resistência é baseada na concentração inibitória mínima (MIC) dos pneumococos à penicilina. Considera-se que cepas com MIC  $\leq 0,06$   $\mu\text{g/ml}$  são sensíveis, cepas com MIC entre 0,1 e 1  $\mu\text{g/ml}$  são relativamente resistentes ou de resistência intermediária, e cepas com MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  são de alta resistência<sup>100</sup>. Recentemente, essa classificação foi revista por alguns autores, que consideram, para as pneumonias pneumocócicas, limites superiores para cepas sensíveis, de suscetibilidade intermediária e resistentes, respectivamente, até 1  $\mu\text{g/mL}$ , de 1 a 2  $\mu\text{g/l}$  e maior que 4  $\mu\text{g/ml}$ <sup>101</sup>. Essas cepas podem ser resistentes a outros antimicrobianos (cefalosporinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina e sulfametoxazol-trimetoprima), caracterizando uma situação de multirresistência<sup>100</sup>. O principal mecanismo de resistência é a produção de uma proteína de ligação à penicilina alterada, que reduz sua afinidade às penicilinas e causa uma resistência cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos, incluindo cefalosporinas de terceira geração e carbapenems<sup>97</sup>.

Os dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos, mostram que a prevalência de pneumococos multirresistentes está aumentando<sup>98</sup>. Um pequeno número de sorotipos é responsável pelas cepas multirresistentes, e as novas vacinas conjugadas protegem contra a maioria das cepas de pneumococos resistentes<sup>98</sup>. Em 1997, nos Estados Unidos, 92% das cepas de pneumococos com MIC  $> 2$   $\mu\text{g/ml}$  estavam associadas com sorogrupos 23, 6, 19, 9 e 14<sup>102</sup>. O percentual de pneumococos com sensibilidade intermediária ou resistente à penicilina, recuperado de crianças com infecção sistêmica, está aumentando gradativamente, bem como existe uma tendência para o aumento de resistência à ceftriaxona<sup>99,103</sup>.

Os dados epidemiológicos obtidos de 360 cepas de pneumococos isolados de crianças brasileiras, portadoras de pneumonia e meningite, no período de 1993-1996,

mostraram que oito sorotipos correspondiam a cerca de 80% das cepas isoladas: sorotipos 1, 5, 6A/B, 9V, 14, 19F, 19A e 23F<sup>104</sup>. Quanto à sensibilidade à penicilina, 78,6% das cepas eram sensíveis, 20% tinham resistência intermediária, e apenas 1,4% eram de alta resistência<sup>104</sup>.

Friedland et al.<sup>105</sup> compararam as características clínicas em 78 crianças sul-africanas com pneumonia pneumocócica, sendo que 32% dos pneumococos isolados eram de sensibilidade intermediária à penicilina. Não houve diferença na evolução entre as crianças com pneumococos sensíveis e não sensíveis à penicilina. Outros estudos também demonstraram que as características clínicas e a evolução de pneumonias, com pneumococos sensíveis e não sensíveis à penicilina, não diferem, e que, nos casos de resistência, a terapêutica com agentes beta-lactâmicos é eficaz<sup>106</sup>. As cefalosporinas de segunda e de terceira gerações (ceftriaxona, cefotaxima e cefuroxima) são adequadas para o tratamento das infecções invasivas, fora do sistema nervoso central, causadas por pneumococos de alta resistência à penicilina<sup>107</sup>.

## Conclusões

O isolamento dos agentes etiológicos das infecções do trato respiratório inferior, na prática clínica, é relativamente complexo, uma vez que existe dificuldade na colheita de material adequado e representativo do foco infeccioso, para análise microbiológica<sup>103,108</sup>. Frequentemente o tratamento é empírico e baseado nos dados epidemiológicos disponíveis<sup>106</sup>. Os materiais relacionados indiretamente com o foco pulmonar, tais como sangue, urina e líquido pleural têm sido utilizados para a análise etiológica das pneumonias agudas<sup>29,109</sup>. Recentemente, novos métodos diagnósticos promissores, tais como sorologias, detecção rápida de antígenos por métodos imunológicos (aglutinação pelo látex, testes imunoenzimáticos) e PCR, têm sido desenvolvidos e utilizados em estudos epidemiológicos e, futuramente, deveriam ser incorporados na rotina<sup>103</sup>. A aplicação desses métodos, com finalidade etiológica, tem grande importância para o conhecimento da doença nas diferentes populações e regiões, com o objetivo de definir os melhores esquemas terapêuticos, e para o desenvolvimento de vacinas mais adequadas em termos epidemiológicos. Por outro lado, podem ocorrer mudanças significativas, através do tempo, na predominância e proporção relativa dos diferentes agentes etiológicos, bem como na sensibilidade antimicrobiana, conseqüência da ação dos antimicrobianos introduzidos em períodos diferentes e do impacto na utilização de vacinas<sup>110</sup>. Demonstrou-se que utilizando-se vários métodos, a etiologia das pneumonias adquiridas na comunidade podem ser detectadas na maioria dos casos<sup>87</sup>. No entanto, o custo desses procedimentos é muito oneroso. Como alternativa sujeita a falhas, o tratamento empírico poderia ser iniciado baseado nos dados clínicos, epidemiológicos e radiológicos, sem qualquer teste diagnóstico específico, e se houver resposta inadequada, efetua-se a

pesquisa de vírus, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, bem como a pesquisa, quando possível, da sensibilidade dos pneumococos aos antimicrobianos<sup>87,103</sup>.

Embora vários fatores como a idade, o estado nutricional, a doença de base e os fatores ambientais tenham uma grande influência na etiologia das pneumonias em crianças, nas pneumonias adquiridas na comunidade, o *Streptococcus pneumoniae* continua sendo uma causa importante em todas as faixas etárias, particularmente nos lactentes e pré-escolares, tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento<sup>108</sup>.

Recentemente, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* têm sido reconhecidos como agentes importantes, particularmente em crianças maiores de 4 a 5 anos de idade<sup>84,111</sup>. Os estudos realizados na Europa e na América do Norte demonstraram que esses agentes podem ser responsáveis por até um terço das pneumonias adquiridas na comunidade em crianças<sup>83,84,87,112</sup>. Faltam estudos que esclareçam o papel desses agentes em PAC, nos países em desenvolvimento<sup>113</sup>.

O vírus respiratório sincicial é um agente importante de pneumonias agudas, particularmente nos lactentes atendidos em ambulatório, ou nos hospitalizados<sup>53,83,87</sup>. Nos países em desenvolvimento, a vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b, anteriormente um agente importante de pneumonias em crianças menores de 3 anos, teve um grande impacto, com uma queda importante da frequência de pneumonias e de outras infecções por esse agente<sup>103</sup>. Algumas bactérias que foram previamente consideradas não patogênicas no trato respiratório, tais como *Haemophilus influenzae* não-tipável e *Moraxella catarrhalis*, ocasionalmente têm sido implicadas nas pneumonias agudas em crianças<sup>108,110</sup>.

O *Staphylococcus aureus* e as enterobactérias são agentes etiológicos importantes nas pneumonias de aquisição intra-hospitalar e nos pacientes imunodeprimidos<sup>96</sup>. A *Legionella pneumophila*, embora seja um agente mais frequente de pneumonias em adultos do que em crianças, pode causar infecção pulmonar esporadicamente ou em pequenos surtos<sup>108</sup>.

Nos estudos de eficácia vacinal, a imunização de lactentes com a vacina conjugada pneumocócica diminuiu a incidência de infecção invasiva em 93% dos casos, e de pneumonia em 73%<sup>114</sup>. A vacina pneumocócica heptavalente é altamente eficaz na prevenção de doença invasiva em crianças<sup>115</sup>. A imunização de crianças com as novas vacinas conjugadas para *Haemophilus influenzae* tipo b e pneumococos nos países em desenvolvimento poderá ter impacto, a exemplo do que ocorreu nos países desenvolvidos, em reduzir consideravelmente a morbidade e a mortalidade por pneumonias agudas, a taxa de hospitalização e os custos em saúde pública nesses países<sup>103</sup>. A disposição dos governantes e a sua política de saúde quanto à utilização de novos recursos profiláticos ao nível populacional poderão ser fatores determinantes na modificação da situação atual.

## Referências bibliográficas

1. Berman S, Shanks MB, Feiten D, Horgan JG, Rumack C. Acute respiratory infections during the first three months of life: clinical, radiologic and physiologic predictors of etiology. *Pediatr Emerg Care* 1990;6(3):179-82.
2. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(2):247-52.
3. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346(6):429-37.
4. Hemming VG. Viral respiratory diseases in children: classification, etiology, epidemiology, and risk factors. *J Pediatr* 1994;124(5 Pt 2):S13-S16.
5. Ministério da Saúde do Brasil. Sistema de informação sobre mortalidade no período de 1979 a 1996. Dados de declarações de óbitos (em CD-ROM) 1997. Brasília, Fundação Nacional de Saúde.
6. Dowell SF, Kupronis BA, Zell ER, Shay DK. Mortality from pneumonia in children in the United States, 1939 through 1996. *N Engl J Med* 2000;342(19):1399-1407.
7. Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(3):143-8.
8. Sarachaga MJ. Difficulties in the diagnosis and treatment of acute lower respiratory tract infections in Uruguay. *Pediatr Pulmonol* 2001; Suppl 23:159-60.
9. Thomassen MJ, Klinger JD, Badger SJ, van Heeckeren DW, Stern RC. Cultures of thoracotomy specimens confirm usefulness of sputum cultures in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984;104(3):352-6.
10. Moller LV, Timens W, van der BW, Kooi K, de Wever B, Dankert J, et al. Haemophilus influenzae in lung explants of patients with end-stage pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):950-6.
11. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21(5):267-75.
12. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001;183(3):444-52.
13. Labenne M, Poyart C, Rambaud C, Goldfarb B, Pron B, Jouvett P, et al. Blind protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in ventilated children. *Crit Care Med* 1999;27(11):2537-43.
14. Stefanutti D, Morais L, Fournet JC, Jan D, Casanova JL, Scheinmann P, et al. Value of open lung biopsy in immunocompromised children. *J Pediatr* 2000;137(2):165-71.
15. Bouso A, Baldacci E, Ejzenberg B, Otoch JP, Okay Y. The role of lung biopsy in deteriorating lung disease with unfavorable evolution. *J Pediatr* 2001;138(5):786-7.
16. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(2):247-52.
17. Rodrigues JC, Rozov T, Melles CE, Brandileone MC, Borcardin NB, Okay Y. Derrames pleurales parapneumônicos en la infancia: análisis de la importancia de los métodos de laboratorio en el diagnóstico etiológico. In: Benguigui Y, editor. Investigaciones operativas sobre el control de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en Brasil. Washington, D.C.: OMS/OPAS; 1999. p.173-90.
18. Ejzenberg B, Rodrigues JC, Vieira VS, Brandileone MC, Baldacci ER, Okay Y. Blood culture: specificity in childhood bacterial pneumonia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995;37(6):541-2.
19. Kirkpatrick MB, Bass JB Jr. Quantitative bacterial cultures of bronchoalveolar lavage fluids and protected brush catheter specimens from normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):546-8.
20. Orqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990;97(3):576-82.
21. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1):231-40.
22. Johanson WG Jr, Seidenfeld JJ, Gomez P, de los SR, Coalson JJ. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(2):259-64.
23. Samukawa T, Yamanaka N, Hollingshead S, Klingman K, Faden H. Immune responses to specific antigens of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* in the respiratory tract. *Infect Immun* 2000;68(3):1569-73.
24. Michelow IC, Lozano J, Olsen K, Goto C, Rollins NK, Ghaffar F, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* lower respiratory infection in hospitalized children by culture, polymerase chain reaction, serological testing, and urinary antigen detection. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):E1-11.
25. Korppi M, Leinonen M. Pneumococcal immune complexes in the diagnosis of lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(11):992-5.
26. Mauch H. Diagnosis of acute respiratory tract infections: serology and new methods. *Clin Microbiol Infect* 1996;1 Suppl 2:16-19.
27. Kalin M, Lindberg AA. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: a comparison between microscopic examination of expectorate, antigen detection and cultural procedures. *Scand J Infect Dis* 1983;15(3):247-55.
28. Cerosaletti KM, Roghmann MC, Bentley DW. Comparison of latex agglutination and counterimmunoelectrophoresis for the detection of pneumococcal antigen in elderly pneumonia patients. *J Clin Microbiol* 1985;22(4):553-7.
29. Requejo HI, Matsumoto TK, Lotufo JP, Dos SM, Oliveira Filho JF, Ribeiro TM, et al. Detection of bacterial antigens in acute pneumonia: methods of preparing the urine, serum, and pleural fluid samples for immunodiagnostic assays. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1991;46(1):19-25.
30. Requejo HI, Alkmin Md, Almeida RG, Casagrande ST, Cocozza AM, Lotufo JP, et al. Dot-enzyme-linked immunosorbent assay (Dot-ELISA) for detection of pneumococcal polysaccharide antigens in pleural fluid effusion samples. Comparison with bacterial culture, counterimmunoelectrophoresis and latex agglutination. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1994;36(6):531-7.
31. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(6):484-90.
32. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, et al. C reactive protein in the evaluation of febrile illness. *Arch Dis Child* 1986;61(1):24-9.
33. Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irjala K. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr* 1985;107(1):97-100.
34. Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret MC, Crestani B, et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(3):710-6.
35. Lieberman D, Livnat S, Schlaeffer F, Porath A, Horowitz S, Levy R. IL-1beta and IL-6 in community-acquired pneumonia: bacteremic pneumococcal pneumonia versus *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Infection* 1997;25(2):90-4.
36. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(7):598-602.

37. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341(8844):515-518.
38. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128(4):570-573.
39. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1240-2.
40. Hyypia T, Puhakka T, Ruuskanen O, Makela M, Arola A, Arstila P. Molecular diagnosis of human rhinovirus infections: comparison with virus isolation. *J Clin Microbiol* 1998;36(7):2081-3.
41. Dorigo-Zetsma JW, Zaat SA, Wertheim-van Dillen PM, Spanjaard L, Rijntjes J, van Waveren G, et al. Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection in children. *J Clin Microbiol* 1999;37(1):14-17.
42. Verkooyen RP, Willemse D, Hiep-van Casteren SC, Joulandan SA, Snijder RJ, van den Bosch JM, et al. Evaluation of PCR, culture, and serology for diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections. *J Clin Microbiol* 1998;36(8):2301-7.
43. Weir SC, Fischer SH, Stock F, Gill VJ. Detection of *Legionella* by PCR in respiratory specimens using a commercially available kit. *Am J Clin Pathol* 1998;110(3):295-300.
44. Ichiyama S, Inuma Y, Tawada Y, Yamori S, Hasegawa Y, Shimokata K, et al. Evaluation of Gen-Probe Amplified *Mycobacterium Tuberculosis* Direct Test and Roche PCR-microwell plate hybridization method (AMPLICOR MYCOBACTERIUM) for direct detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1996;34(1):130-3.
45. Woods GL. Molecular techniques in mycobacterial detection. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(1):122-6.
46. Salo P, Ortvist A, Leinonen M. Diagnosis of bacteremic pneumococcal pneumonia by amplification of pneumolysin gene fragment in serum. *J Infect Dis* 1995; 171(2):479-482.
47. Friedland LR, Menon AG, Reising SF, Ruddy RM, Hassett DJ. Development of a polymerase chain reaction assay to detect the presence of *Streptococcus pneumoniae* DNA. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 0(4):187-93.
48. Dagan R, Shriker O, Hazan I, Leibovitz E, Greenberg D, Schlaeffer F, et al. Prospective study to determine clinical relevance of detection of pneumococcal DNA in sera of children by PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36(3):669-73.
49. Bale JR. Creation of a research program to determine the etiology and epidemiology of acute respiratory tract infection among children in developing countries. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 8:861-6.
50. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomon H, Harisiadi J, Catalano M, et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: an overview. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 8:889-98.
51. Hortal M, Suarez A, Deleon C, Estevan M, Mogdasy MC, Russi JC, et al. Etiology and severity of community acquired pneumonia in children from Uruguay: a 4-year study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1994;36(3):255-64.
52. Ejzenberg B, Fernandes VO, Rodrigues Neto AJ, Baldacci ER, Belizzia Neto L. Pesquisa da etiologia bacteriana em 102 crianças internadas por pneumonia aguda. *Pediatr (Sao Paulo)* 1986;8:99-106.
53. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Torok TJ, Anderson LJ, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43(3):125-31.
54. Miyao CR, Gilio AE, Vieira SE, Hein N, Pahl MM, Betta SL, et al. Infecções virais em crianças internadas por doença aguda do trato respiratório inferior. *J. Pediatr (Rio J.)* 1999;75(5):334-44.
55. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(11):986-91.
56. Gotz M, Ponhold W. Pneumonia in children. *Eur Respir Mon* 1997;3:1226-62.
57. Ward, Ayres, G. Pneumonia and acute bronchitis. *Eur Respir Mon* 2000;15:105-27.
58. Fauroux A, Clement A. Age-related pattern of childhood lung infection and its complications. *Eur Respir Mon* 2002;19:189-212.
59. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D, Hope PL, Dobson SR, Isaacs D. Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child* 1990;65(2):207-11.
60. Philip AG. The changing face of neonatal infection: experience at a regional medical center. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(12):1098-102.
61. Jantos CA, Wienpahl B, Schiefer HG, Wagner F, Hegemann JH. Infection with *Chlamydia pneumoniae* in infants and children with acute lower respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(2):117-22.
62. Pacifico L, Panero A, Roggini M, Rossi N, Bucci G, Chiesa C. *Ureaplasma urealyticum* and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(6):579-86.
63. Garland SM, Bowman ED. Role of *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamydia trachomatis* in lung disease in low birth weight infants. *Pathology* 1996;28(3):266-9.
64. Wientzen RL. Genital mycoplasmas and the pediatrician. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(4):232-5.
65. Klein JS, Warnock M, Webb WR, Gamsu G. Cavitating and noncavitating granulomas in AIDS patients with *Pneumocystis pneumoniae*. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152(4):753-4.
66. Fosarelli PD, DeAngelis C, Winkelstein J, Mellits ED. Infectious illnesses in the first two years of life. *Pediatr Infect Dis* 1985;4(2):153-9.
67. McMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, Macknight K. Rhinovirus infection associated with serious illness among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(4):321-5.
68. Schmidt HJ, Fink RJ. Rhinovirus as a lower respiratory tract pathogen in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(9):700-2.
69. Knott AM, Long CE, Hall CB. Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(4):269-73.
70. Popow-Kraupp T. Infections with respiratory viruses. *Ther Umsch* 1994;51(8):563-8.
71. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M, Halonen P, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in children treated in hospital. *Eur J Pediatr* 1993;152(1):24-30.
72. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(8):675-84.
73. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR. *Chest* 1989;95(3):664-9.
74. Orenstein WA, Overturf GD, Leedom JM, Alvarado R, Geffner M, Fryer A, et al. The frequency of *Legionella* infection prospectively determined in children hospitalized with pneumonia. *J Pediatr* 1981;99(3):403-6.
75. Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T, Capeding R, Rikalainen H, Huovinen P, et al. Pneumonia in childhood: etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(3):217-23.
76. McIntosh K, Halonen P, Ruuskanen O. Report of a workshop on respiratory viral infections: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 1993;16(1):151-64.
77. Dorca J, Manresa F. Community acquired pneumonia: initial management and empirical treatment. *Eur Respir Mon* 1997;3:36-55.
78. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002;359(9320):1819-27.

79. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997;337(7):441-6.
80. Linares J, Pallares R, Alonso T, Perez JL, Ayats J, Gudiol F, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992;15(1):99-105.
81. Duchin JS, Breiman RF. The evolution of Pneumococcal disease: emerging challenges for control. Penicillin-resistant pneumococci proceedings, Paris. Macclesfield: Gardiner-Caldwell Communications; 1983.p.15-22.
82. Lifhares J, Tubau F, Cabellos C. Increase of penicillin and 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins resistance in meningeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* in adult patients (1979-1994). 35<sup>a</sup> ICAAC; 1995.
83. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(2):98-104.
84. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassell GH, Craft JC. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(6):471-7.
85. Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, Cassell GH, Hammerschlag MR. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(10):865-71.
86. Nohynek H, Eskola J, Laine E, Halonen P, Ruutu P, Saikku P, et al. The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. *Am J Dis Child* 1991;145(6):618-22.
87. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):293-8.
88. Korppi M. Mixed viral-bacterial pulmonary infections in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:110-2.
89. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, Cassell GH, Pifer LL, Whitley RJ, et al. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis, and Ureaplasma: a prospective study. *Pediatrics* 1981;68(3):322-9.
90. Ejzenberg B, Melles H, Melles C, Dias R, Baldacci ER, Okay Y. Aerobic bacteria, Chlamydia trachomatis, Pneumocystis carinii and Cytomegalovirus as agents of severe pneumonia in small infants. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996;38(1):9-14.
91. Dworsky ME, Stagno S. Newer agents causing pneumonitis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1982;1(3):188-95.
92. Stein F, Trevino R. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 1994;41(6):1245-57.
93. Jacobs RF. Nosocomial pneumonia in children. *Infection* 1991;19(2):64-72.
94. Loeb M, Simor AE, Mandell L, Krueger P, McArthur M, James M, et al. Two nursing home outbreaks of respiratory infection with Legionella sainthelensi. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(5):547-52.
95. Gilio AE, Stape A, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Troster EJ. Risk factors for nosocomial infections in a critically ill pediatric population: a 25-month prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(5):340-2.
96. Zar HJ, Cotton MF. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions. *Paediatr Drugs* 2002;4(2):73-83.
97. Klugman KP, Feldman C. *Streptococcus pneumoniae* respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(2):173-9.
98. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343(26):1917-24.
99. McIntyre P. Epidemiology and prevention of pneumococcal infections. *Curr Opin Pediatr* 1997;9(1):9-13.
100. Friedland IR. Antibiotic-resistant pneumococci. *J Pediatr* 1996;128(6):862-3.
101. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-1408.
102. Corso A, Severina EP, Petruk VF, Mauriz YR, Tomasz A. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States. *Microb Drug Resist* 1998;4(4):325-37.
103. Tan TQ, Mason EO, Jr., Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):1-6.
104. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Pneumococcal Study Group in Brazil for the SIREVA Project. Regional System for Vaccines in Latin America. *Microb Drug Resist* 1997;3(2):141-6.
105. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(10):885-90.
106. Bradley JS. Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):592-8.
107. Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Outcome of invasive infections outside the central nervous system caused by *Streptococcus pneumoniae* isolates nonsusceptible to ceftriazone in children treated with beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(4):392-6.
108. McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):924-8.
109. Requejo HI, Guerra ML, Dos SM, Coccoza AM. Immunodiagnoses of community-acquired pneumonia in childhood. *J Trop Pediatr* 1997;43(4):208-12.
110. Kayser FH. Changes in the spectrum of organisms causing respiratory tract infections: a review. *Postgrad Med J* 1992;68 Suppl 3:17-23.
111. Nelson CT. Mycoplasma and Chlamydia pneumonia in pediatrics. *Semin Respir Infect* 2002;17(1):10-14.
112. Schaad UB. Antibiotic therapy of childhood pneumonia. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:146-9.
113. Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 8:70-88.
114. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):367-76.
115. Adrian PV, Mendrick C, Loebenberg D, McNicholas P, Shaw KJ, Klugman KP, et al. Evernimicin (SCH27899) inhibits a novel ribosome target site: analysis of 23S ribosomal DNA mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3101-6.

Endereço para correspondência:

Dr. Joaquim Carlos Rodrigues

Unidade de Pneumologia Pediátrica

Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647

CEP 05403-000 – São Paulo, SP

E-mail: jocarod@uol.com.br