



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz

Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ETIOLOGIA DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM CRIANÇAS
HOSPITALIZADAS, COM ÊNFASE EM DERRAME PLEURAL**

JULIANA REBOUÇAS DE OLIVEIRA

Salvador - Bahia

Brasil

2012



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental

**ETIOLOGIA DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM CRIANÇAS
HOSPITALIZADAS, COM ÊNFASE EM DERRAME PLEURAL**

JULIANA REBOUÇAS DE OLIVEIRA

Professora-orientadora: Cristiana Nascimento-Carvalho

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação, como pré-requisito obrigatório para obtenção do grau Mestre em Patologia Experimental.

Salvador - Bahia

Brasil

2012

**“ETIOLOGIA DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM CRIANÇAS
HOSPITALIZADAS, COM ÊNFASE EM DERRAME PLEURAL”**

JULIANA REBOUÇAS DE OLIVEIRA

Folha de Aprovação
Comissão examinadora

Prof. Drº Eitan Naaman Berezin

Professor adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP.

Doutor em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria (UNIFESP)

Prof. Drº José Tavares- Neto

Professor associado III da Universidade Federal da Bahia.

Doutor em Medicina (Clínica Médica) pela Universidade de São Paulo

Prof.^a Dr.^a Cristiana Nascimento-Carvalho

Professor Associado nível II da Universidade Federal da Bahia

Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia

“Se você está percorrendo o caminho de seus sonhos, comprometa-se com ele. Assuma seu caminho, mesmo que precise dar passos incertos, mesmo que saiba que pode fazer melhor o que está fazendo. Se você aceitar suas possibilidades no presente, com toda certeza vai melhorar no futuro.”...

... “Deus é o Deus dos valentes”

(Paulo Coelho)

À minha filha Victória, minha eterna inspiração... Ao meu marido Walter Malvar pelo silêncio nos momentos de angústia, pela compreensão da ausência e pelos momentos de felicidade que sempre me motivaram a continuar. Aos meus pais, Valdeci Ferreira de Oliveira e Dilmar Rebouças de Oliveira que me ensinaram desde tenra idade que a educação é o caminho da dignidade e que nada conseguiremos sem esforços.

EQUIPE

Mestranda: Juliana Rebouças de Oliveira.

Professora-orientadora: Cristiana Nascimento-Carvalho

Coleta de dados: Catarina T. Ribeiro e Leonardo M. Barata (Alunos de graduação do curso de medicina da UFBA).

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

UFBA- Universidade Federal da Bahia

FIOCRUZ-Bahia-Fundação Oswaldo Cruz-Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz

FONTE DE FINANCIAMENTO

CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas do Mestrado. Obrigado pela união, por dividirem comigo momentos de alegria e angústia durante estes dois anos de mestrado.

A todos os professores do mestrado, pelos momentos vividos e pelos conhecimentos trocados. Os senhores sempre serão dignos do meu respeito e admiração.

A minha orientadora, Prof.^a Dra. Cristiana Nascimento-Carvalho, pelo exemplo de competência e seriedade no exercício da docência e pelas orientações que tornaram este trabalho possível.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas e siglas	10
Índice de tabelas	11
Índice de gráficos e figuras	12
RESUMO	13
I. INTRODUÇÃO	14
II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
II. 1. Epidemiologia	16
II. 2. Fisiopatologia	17
II. 3. Etiologia	19
II. 4. Diagnóstico: aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos	24
II. 5. Tratamento	31
II. 6. Prevenção e controle	35
II. 6.1. Vacina Pneumocócica Conjugada	35
II. 6.2. Vacina anti-influenza	36
II. 7. Estudos sobre pneumonia em crianças no estado da Bahia	38
III. OBJETIVOS DO ESTUDO	40
III. 1. Objetivo geral	40
III. 2. Objetivo específico	40
IV. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	41
IV. 1. Desenho do estudo	41
IV. 2. Local e população de referência	41
IV. 3. Características da população de estudo	41
IV. 4. Critérios de inclusão	41
IV. 5. Critérios de exclusão	41
IV. 6. Métodos	43
IV. 7. Análise estatística	45
IV. 8. Considerações éticas	45
V. RESULTADOS	46
VI. DISCUSSÃO	65
VII. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	67
VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
ABSTRACT	69
REFERÊNCIAS	70
APÊNDICE	80
Pleural Effusion and Viral Infections among Children with Community-Acquired pneumonia	
ANEXO 1	
Aprovação no CEP	89
ANEXO 2	
Aprovação CONEP	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
DP	Derrame Pleural
IRA	Infecção Respiratória Aguda
RXT	Radiografia de Tórax
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PCT	Procalcitonina

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Principais agentes etiológicos de pneumonia em crianças	20
Tabela 1. Testes de diagnósticos utilizados para pesquisa etiológica da PAC	44
Tabela 2. Dados demográficos e os critérios diagnósticos de DP em cada caso de PAC com DP e etiologia desconhecida	46
Tabela 3. Evolução das crianças hospitalizadas com PAC e DP	47
Tabela 4. Dados demográficos, critérios de diagnóstico para DP e para a etiologia. em cada caso de PAC com DP com o provável agente causador	48

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

Gráfico 1.	Fluxograma geral do estudo	42
Figuras 1- 2.	Radiografias de tórax do caso 317	49
Figura 3.	Radiografia de tórax do caso 39	50
Figura 4.	Radiografia de tórax do caso 276	51
Figura 5.	Radiografia de tórax do caso 263	52
Figura 6.	Radiografia de tórax do caso 9	53
Figura 7.	Radiografia de tórax do caso 40	54
Figura 8.	Radiografia de tórax do caso 43	55
Figura 9.	Radiografia de tórax do caso 204	56
Figura 10.	Radiografia de tórax do caso 116	57
Figura 11.	Radiografia de tórax do caso 251	58
Figura 12.	Radiografia de tórax do caso 96	59
Figuras 13-14.	Radiografias de tórax do caso 55	60
Figura 15.	Radiografia de tórax do caso 225	61
Figuras 16-17.	Radiografias de tórax do caso 220	62
Figura 18.	Radiografia de tórax do caso 297	63
Figuras 19-20.	Radiografias de tórax do caso 137	64

“ETIOLOGIA DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS, COM ÊNFASE EM DERRAME PLEURAL”.

RESUMO

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma das principais causas de hospitalização e óbito em crianças menores de cinco anos, na maioria dos países em desenvolvimento. O controle da PAC depende do entendimento adequado da importância dos agentes etiológicos, o que tem sido dificultado pela ausência de métodos sensíveis, específicos e disponíveis, para estabelecer a etiologia dos casos. Derrame pleural (DP) é a complicação mais frequente da PAC. A atual compreensão é de que DP ocorre em infecções bacterianas piogênicas, informação essa decorrente do uso restrito de métodos tradicionais e pouco sensíveis que investigam apenas etiologia bacteriana em crianças com PAC e DP. Objetivo principal deste estudo foi determinar a etiologia da PAC em crianças hospitalizadas com DP utilizando métodos abrangentes para investigação etiológica. Desenho do estudo: realizado estudo observacional prospectivo do tipo corte transversal realizado em um hospital público, Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (Salvador-Bahia). Material e métodos: a coleta de dados ocorreu entre setembro de 2003 a maio de 2005. Crianças previamente saudáveis com idade inferior a cinco anos, hospitalizadas com PAC, foram incluídas neste estudo. Resultados: das 277 crianças selecionadas, 206 (74%) tiveram o diagnóstico de pneumonia confirmado pela radiografia de tórax avaliada por um especialista em radiologia pediátrica. A etiologia foi estabelecida em 165 (80%) crianças; nas quais foram encontrados, infecção bacteriana em 20%, viral 48,5% e co-infecção vírus-bactéria em 31,5%. Derrame pleural (DP) foi descrito em 25 casos (12%). Entre as crianças com DP, a etiologia foi estabelecida em 18 casos (72%) sendo infecção bacteriana 28%, viral 50% e viral-bacteriana 22%. Entre todos os 25 casos com DP, a frequência por grupos etiológicos foram: bacteriana 20%, viral 36%, viral-bacteriana 16% e não identificado 28%. Conclusão: infecção exclusivamente viral foi identificada em um terço das crianças internadas com PAC e DP, portanto, quando se faz ampla investigação etiológica para vírus e bactérias, DP não está associado a apenas infecções bacterianas. Estes resultados levantam a necessidade de investigar a etiologia do DP de forma abrangente, procurando agentes virais e bacterianos, pelo uso de métodos moleculares. **Palavras chave**: 1. pneumonia; 2. derrame pleural; 3. vírus respiratório; 4. diagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

Doenças respiratórias na infância constituem um grave problema de saúde, em termos mundiais, dada as altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento (Mulholland, 2007). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam que anualmente cerca de 13 milhões de crianças menores de cinco anos morrem por doenças do aparelho respiratório e 95% destes óbitos ocorrem nos países em desenvolvimento (NASCIMENTO et al., 2004). As doenças respiratórias correspondem ao primeiro motivo de consulta em ambulatórios e serviços de urgência, sendo a principal causa de internação hospitalar e segunda causa de óbito em menores de 1 ano, correspondendo a 20% dos óbitos em crianças abaixo dos 5 anos (NASCIMENTO et al. 2004).

Entre as infecções respiratórias a Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é a mais relevante, principalmente em menores de cinco anos, a incidência estimada nesta faixa etária é 156 milhões de novos episódios a cada ano em todo o mundo, dos quais 151 milhões em países em desenvolvimento (Rudan et al., 2008). Além disto, pneumonia é uma causa mundialmente frequente de internamento, estando associado a uma morbimortalidade importante, sobrecarregando economicamente o sistema de saúde (Farha & Thomsin, 2005). Esta elevada taxa de morbimortalidade se deve principalmente a falta de estratégias efetivas para a prevenção e a dificuldade de acesso ao diagnóstico precoce e tratamento apropriado nas comunidades pobres (Scott et al., 2008).

Apesar de todos os avanços com o desenvolvimento de técnicas diagnósticas e estratégias terapêuticas, pneumonia na infância permanece como tema mundialmente discutido e relevante devido a sua elevada morbimortalidade, não só nos países em desenvolvimento como também com números expressivos nos países desenvolvidos (Rudan et al., 2008). Por isso, continua sendo causa frequente de internamento na faixa etária pediátrica, sobrecarregando economicamente o sistema de saúde (Farha & Thomsin, 2005); como também socialmente às famílias em razão dos recursos dispendidos com medicamentos, serviços de saúde e absenteísmo no trabalho de pais ou responsáveis, além de reflexo no desenvolvimento escolar da criança (Shoham et al., 2005).

A etiologia da PAC em crianças é apenas parcialmente conhecida, devido à dificuldade em se estabelecer métodos sensíveis, específicos e abrangentes; muitos dos métodos diagnósticos para vírus e bactérias são apenas disponíveis em laboratórios de pesquisas (Juven et al., 2000). Derrame pleural (DP) é a complicação mais frequente, contribuindo com as elevadas taxas de morbimortalidade (Byington et al., 2002). A

dificuldade em se estabelecer o diagnóstico etiológico da PAC também se repete no grupo de pacientes com PAC e DP. Nesta situação, a atual compreensão é de que infecção por bactérias piogênicas seja a responsável por estes casos (Goldbart et al., 2009). Esta informação decorre do uso restrito de métodos tradicionais e pouco sensíveis que investigam apenas etiologia bacteriana em crianças com PAC e DP.

O controle da PAC depende de uma compreensão adequada da importância relativa dos agentes etiológicos, seja para as recomendações em relação ao tratamento adequado, seja para o desenvolvimento de vacinas (Nohynek et al., 1991). Com o advento do diagnóstico molecular tem-se demonstrado a importância do papel dos vírus como agente etiológico da pneumonia em crianças, indicando que a incidência de pneumonia viral tenha sido subestimada até então (Ruuskanen et al., 2011).

Apesar de muitas revisões e publicações a respeito deste tema, são ainda ineficazes as estratégias para a prevenção e a dificuldade de acesso ao diagnóstico precoce e tratamento apropriado, principalmente em países em desenvolvimento (Scott et al., 2008). É, então, crucial a adequada abordagem diagnóstica da pneumonia complicada com derrame pleural, seja para uma padronização em relação ao tratamento, seja para o desenvolvimento de uma profilaxia através de uma vacina eficaz (World Health Organization, 2010).

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

II. 1 Epidemiologia

As infecções respiratórias agudas, especialmente pneumonia adquirida na comunidade (PAC), constituem causas frequentes de morbimortalidade em crianças menores de cinco anos, em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento (Mulholland, 2007; Rudan et al., 2008). A incidência anual mundial de pneumonia em crianças abaixo de cinco anos é de 150,7 milhões de casos novos, dos quais 11 a 20 milhões (7 a 13%) necessitam de internação hospitalar devido à gravidade clínica (Rudan et al., 2004; Farha & Thomsin, 2005).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 20% do total de óbitos em crianças menores de 5 anos decorrem de infecções agudas de vias aéreas inferiores e destas, 90% ocorrem devido à pneumonia (World Health Organization, 2010). Também, esses dados da OMS são corroborados por outros estudos publicados, em que a PAC é uma das principais causas de hospitalização e óbito em crianças de 0-4 anos, sendo responsável por cerca de 3 milhões de óbitos/ano (Scott, 2008). Como a pneumonia é uma das principais causas de morbimortalidade em crianças, o diagnóstico precoce, tratamento pronto e adequado, diminui a taxa de letalidade e o tempo de hospitalização, sendo, portanto, uma causa prevenível de óbito na faixa etária pediátrica (Nascimento-Carvalho et al., 2002).

São vários fatores predisponentes para infecções respiratórias agudas (IRA) em geral e para PAC, em particular, sendo as mais importantes: menor idade, desnutrição e comorbidade, as quais, juntamente com a gravidade da doença, podem concorrer para o desfecho letal (McIntosh, 2002). A elevada prevalência de complicações, como derrame pleural (DP), sendo relatado em até 28% das crianças com PAC (Byington et al., 2002), associado à dificuldade de acesso ao diagnóstico precoce e tratamento adequado, muito contribui para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade (Hampson, 2008).

De conformidade com os dados estatísticos apresentados pelo Ministério da Saúde do Brasil, no ano de 2010 a morbidade por doenças respiratórias, evidenciada por dias de internamento hospitalar, teve na pneumonia um percentual mais alarmante em relação a outras doenças respiratórias, devido ao índice de 63% de dias de internamento quando comparada a outras causas (DATASUS, 2010). Quando são avaliadas as taxas de letalidade hospitalar, na faixa etária até 14 anos, as infecções respiratórias representam como relevante causa de óbito, nas diversas regiões do país, com 3.228 óbitos só no ano de 2010, o que representa 12% do total de óbitos nesse ano, sendo 51,4% desses óbitos decorrentes de pneumonia (DATASUS, 2010). Entre os menores de 1 ano e de 1 a 4 anos, esses índices ainda são maiores,

contribuindo com 79% dos óbitos, sendo estimados 1.279 óbitos em 2010 por pneumonia nesta faixa etária (DATASUS, 2010).

O padrão epidemiológico da PAC foi alterado nas últimas décadas, com o surgimento de bactérias resistentes, pacientes imunossuprimidos, introdução de vacina anti-pneumocócica e o aumento de complicações, como DP (Scott, 2008). Das complicações da PAC o DP é a mais comum, sendo responsável por até 28% das hospitalizações em crianças com pneumonia; e nesses casos observa-se aumento no tempo de internamento e no tempo de antibioticoterapia, como também, a necessidade de procedimentos adicionais ou mais complexos (Byington et al., 2002). Nesse novo contexto, a incidência e a taxa de hospitalização por pneumonia em menores de 2 anos, nos Estados Unidos da América do Norte, diminuíram após a introdução da vacina pneumocócica conjugada (Goldbart et al., 2009), porém, em estudos norte-americanos e ingleses, se observou aumento nos casos de pneumonia complicada com derrame pleural (Rees et al., 1997; Grijalva et al., 2010; Li & Tancredi, 2010).

II. 2 Fisiopatologia

Pneumonia é qualquer condição inflamatória que afete o pulmão, incluindo a pleura visceral, tecido conjuntivo, vias aéreas, alvéolos e estruturas vasculares. O derrame pleural simples corresponde à complicação da pneumonia pela disseminação da inflamação e infecção da pleura (Wheeler & Jacobs, 2009).

A pneumonia geralmente é consequência de doença do trato respiratório superior decorrente da disseminação do agente infeccioso até o trato respiratório inferior, seja bactéria, vírus ou outros agentes patogênicos, por meio da aspiração de gotículas infectadas, com estimulação do sistema imunológico a produzir inflamação, com preenchimento dos espaços aéreos por linfócitos, fluidos tissulares e restos celulares (Margolis & Gadomski, 1998). Todavia a ocorrência de pneumonia é depende da quantidade de inoculo do patógeno, do grau de patogenicidade do agente infectante e da integridade das defesas do hospedeiro (File, 2004). A associação desses fatores, inerentes ao hospedeiro e ao agente infectante, poderá favorecer ou não a instalação da pneumonia.

Portanto, se houver as condições necessárias, os patógenos se instalam nos bronquíolos terminais e nos espaços alveolares, desencadeando processo inflamatório local e sistêmico, com liberação de citocinas inflamatórias como as interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8) (Tuomanen et al., 1995). Em sequência, os processos infecciosos e inflamatórios, reduzem a complacência pulmonar, aumentam a resistência, obstruem as pequenas vias

aéreas, e pode resultar em colapso dos espaços aéreos distais, aprisionamento de ar e alteração de relação ventilação-perfusão (Margolis & Gadomski, 1998).

Os principais agentes etiológicos de infecção respiratória são disseminados por gotas de Flügge do caso índice aos contactantes mais próximos, também os fômites contaminados podem ser relevantes fontes de infecção de agentes patogênicos, como o vírus sincicial respiratório (Dakhama et al., 2005). Sendo inoculado no foco da infecção, após a quebra dos mecanismos de defesa do aparelho respiratório (*e.g.*, barreira anatômica, epitélio ciliar, muco, imunidade celular e humoral), há o desenvolvimento e a progressão dos processos, infeccioso e inflamatório. Outras vias de infecção do trato respiratório, observada em menores proporções, são a hematogênica ou por contiguidade (File, 2004).

As pneumonias bacterianas típicas são resultantes da colonização da nasofaringe, seguida por aspiração ou inalação de ricos organismos, e a doença invasiva ocorrendo comumente quando um novo sorotipo desse agente não é reconhecido pelo sistema imune do hospedeiro (Raymond et al., 2000); ocasionalmente a bacteremia primária pode preceder a pneumonia, e também em alguns casos, a infecção por alguns vírus respiratórios (*e.g.*, influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus, metapneumovírus) expõe o hospedeiro suscetível à infecção pelo *Streptococcus pneumoniae* (Madhi et al., 2004); para essa associação, há o envolvimento da expressão de receptores à fixação pneumocócica em células do epitélio respiratório infectadas por vírus ou outros agentes (Tuomanen et al., 1995). Por sua vez, os vírus, agentes de pneumonia, proliferam e se disseminam por contiguidade, com propagação às pequenas vias aéreas (Dakhama et al., 2005).

Entre as complicações da PAC, o derrame pleural (DP) pode se desenvolver como resultante de doenças pleuropulmonares ou sistêmicas, e se do tipo simples é definido como associado à pneumonia; contudo menos comumente as infecções em regiões adjacentes (*e.g.*, abdominal e retroperitoneal), podem se disseminar e resultar em derrame pleural, como também observado nas pleurites associadas às doenças sistêmicas (Wheeler & Jacobs, 2009). O desenvolvimento do derrame pleural é determinado pelo desequilíbrio entre a resistência do hospedeiro com o grau de patogenicidade do agente, além da duração do processo infeccioso e do tempo de instituição do tratamento (Tuomanen et al., 1995).

O espaço pleural é área anatômica potencial, limitado pelas pleuras parietal e visceral, e nesse há uma pequena quantidade de líquido, filtrado pela pleura parietal e absorvido pela pleura visceral, por meio do equilíbrio entre as pressões oncótica e hidrostática do sangue e do espaço pleural; e quando ocorre algum desequilíbrio entre essas pressões, há acúmulo de líquido no espaço pleural (Light, 1995; Rodgers & McGahren, 2005).

O derrame pleural progride em três fases distintas. Inicialmente, fase exudativa, o DP caracteriza-se por inflamação da pleura com fuga subsequente de proteínas, líquidos e leucócitos para o espaço pleural e formação do derrame. Nessa fase inicial, o derrame normalmente é estéril, contém concentração normal de glicose, pH normal e baixa celularidade, com predominância de linfócitos mononucleares. Esse estágio pode durar 24h à 72h (Light, 1995; Rodgers & McGahren, 2005).

Na segunda fase, fibrinopurulenta, ocorre o aumento da celularidade (linfócitos e ou polimorfonucleares), invasão bacteriana (quando este for o agente causal), deposição de fibrina na superfície pleural e formação de septos, dificultando a drenagem local. Durante essa fase, o pH e a concentração de glicose do líquido pleural diminuem, e a concentração da lactato desidrogenase (LDH) aumenta (Light, 1995). Essa fase dura de 7 a 10 dias (Rodgers & McGahren, 2005).

Na terceira fase ocorre o processo de organização, com acúmulo de fibroblastos, tanto na superfície da pleura visceral com também da pleura parietal, com formação de uma membrana inelástica restringindo a re-expansão pulmonar e com isto a sua função (Rodgers & McGahren, 2005).

As complicações associadas ao derrame pleural, principalmente ao empiema pleural, são muito frequentes nas crianças. Eles incluem fístulas broncopleurais e abscessos pulmonares (Balfour-Lynn et al., 2005).

II. 3 Etiologia

Grande número de microrganismos tem sido implicado como agente etiológico da pneumonia em crianças (Tabela 1). Os agentes etiológicos mais prevalentes variam de acordo com a idade da criança e com o ambiente em que a infecção é adquirida. No entanto as pneumonias virais ou bacterianas não podem ser distinguidas através de critérios clínicos ou radiológicos, sendo necessária variedade de técnicas microbiológicas para se tentar estabelecer a etiologia (British Toracic Society, 2002).

A dificuldade em se obter amostras fidedignas, em tempo hábil e com técnicas não invasivas, torna a realização da coleta de exames diagnósticos prática não habitual nos países em desenvolvimento. Desse modo, a etiologia da PAC não é determinada em mais da metade dos casos e a conduta terapêutica se baseia em critérios clínico-radiológicos; assim sendo, o conhecimento dos indicadores epidemiológico sobre as pneumonias em crianças se torna indispensáveis para a orientação terapêutica (Michelow et al., 2004).

Tabela I. Principais agentes etiológicos de pneumonia em crianças.

Agentes
Vírus
Influenza A e B
Parainfluenza (usualmente sorotipo 3)
Adenovírus (sorotipo 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21, e 35)
Metapneumovírus humano
Rinovírus
Vírus Sincicial Respiratório
Coronavírus
Bocavírus humano
Bactérias
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> (raro em crianças imunizadas)
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Sinkania negevensis</i>

O padrão-ouro para o isolamento do agente etiológico da PAC é a cultura direta do tecido pulmonar infectado, ou no caso de DP no líquido pleural, porém requer técnicas invasivas e por isto não é realizada rotineiramente; os estudos publicados, até então, usam testes laboratoriais que fornecem evidências indiretas da possível ou muito provável etiologia (Cevey-Macherel et al., 2009) Esses outros métodos diretos de menor sensibilidade (cultura de nasofaringe e hemocultura) e indiretos (reação em cadeia da polimerase e sorologias), são, portanto, os mais utilizados (British Toracic Society, 2002).

Além da utilização desses métodos mais usuais, a interpretação dos resultados é dificultada pela ausência de identificação do organismo em 20 a 60% dos casos e a frequência de infecções mistas, em 30 a 50% dos casos (Korppi et al., 2004; Cevey-Macherel et al., 2009). Apesar das dificuldades quanto ao diagnóstico etiológico da pneumonia em crianças, revisões sistemáticas sobre o tema indicam tendências consistentes sobre a etiologia das pneumonias (British Toracic Society, 2002).

Os vírus são os agentes mais comuns de pneumonia em crianças, principalmente em menores de 5 anos (British Toracic Society, 2002). Estudos publicados na década de 90 do século XX identificaram vírus, como único agente, em 19% dos casos (Heiskanen-Kosma et al., 1998). Com o advento das novas técnicas de diagnóstico molecular, o papel dos vírus como agentes etiológicos da PAC ficou mais evidente a indicar que os dados até então vinham sendo subestimados (Ruuskanen et al., 2011). O vírus sincicial respiratório é o patógeno viral mais comumente responsável por pneumonia em crianças menores de cinco anos, porém outros vírus também são identificados, como: vírus influenza A e B, parainfluenza grupo 3 e

adenovírus (Michelow et al., 2004); sendo o adenovírus sorotipos 3, 7 e 21 associados à pneumonia grave e complicada (Munoz et al., 1998). Em 2001, o metapneumovírus humano foi identificado como causa frequente de infecção respiratória em crianças, podendo ser responsável por até 12% dos casos de pneumonia em crianças menores de 1 ano (Williams et al., 2004). O rinovírus tem sido identificado por reação em cadeia da polimerase (PCR), mas o real papel na etiologia da pneumonia ainda é questionado (McIntosh, 2002). Coronavírus também tem sido implicado como agente causador de infecção do trato respiratório em crianças menores de 5 anos (Heugel et al., 2007). Bocavírus humanos e Parechovírus tipos 1, 2 e 3 vêm sendo identificados em estudos mais recentes (Longtin et al., 2008; Don et al., 2010).

Dos agentes bacterianos, o *S. pneumoniae* é o agente mais comum de pneumonia em crianças (Heiskanen-Kosma et al., 2003). Assim como outros patógenos, o pneumococo é adquirido pela inalação de aerossóis, colonização do epitélio da orofaringe e microaspirações (Plouffe & Martin, 2004). A doença invasiva ocorre mais comumente na aquisição de novo sorotipo, após período de incubação de 1 a 3 dias (Jacobs, 2004). Atualmente existem 90 sorotipos descritos de *S. pneumoniae*, classificados pela composição da cápsula polissacarídica, organizados em 21 sorogrupos. O polissacarídeo capsular é o fator de maior virulência e alvo antigênico para produção de anticorpos (Jacobs, 2004). Os sorotipos de *S. pneumoniae* mais prevalentes em crianças são: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; além dos sorotipos 1, 3, 5e 7F nos países em desenvolvimento (Hausdorff et al., 2002). No Brasil sorotipos mais prevalentes, em doenças pneumocócicas invasivas, são: 14, 5, 6A, 19F, 9V, 18C E 23F (Nascimento-Carvalho et al., 2003; Mantese et al.; 2009). Na atualidade, são cada vez mais frequentes infecções pneumocócicas invasivas e cepas de *S. pneumoniae* resistentes a antibióticos, tornando a escolha da antibioticoterapia empírica mais difícil.

Resistência bacteriana aos antibióticos é categorizada de acordo com a inibição do crescimento bacteriano *in vitro*. A classificação mais amplamente utilizada para o pneumococo resistente à penicilina é quanto à concentração inibitória mínima (MIC), definida pela CLSI¹ (Clinical and Laboratory Standards Institute) como susceptível, resistência intermediária e resistente. Em 2008 foi revisto esta definição, com a classificação de

¹ /* Suscetível-MIC \leq 2 mcg / mL
*Intermediário-MIC= 4 mcg / mL
*Resistente- MIC \geq 8 mcg/mL

susceptibilidade dependente do local de isolamento (meningite versus não meningite) e a via de tratamento (oral ou parenteral).

Os primeiros surtos de infecção por pneumococos resistentes aos antibióticos foram registrados nas décadas de 60 e 70, na Austrália e na África do Sul respectivamente (Tan et al., 1998; Martinez, 2005). Nas décadas seguintes, a resistência do pneumococo se tornou um problema mundial de saúde. Uma série de estudos têm abordado os fatores de risco aparente para a aquisição de cepas resistentes (Deeks et al., 1999; Wexler et al., 2006). Estes incluem: o uso prévio de antibióticos, permanência em creche, infecção respiratória recente.

Dados de vigilância epidemiológica nos EUA constataram que a proporção de pneumococo resistente à penicilina continuou a aumentar (Tan et al., 2002; Aspa et al., 2004). Os sorotipos mais frequentes em pediatria foram também os mais prováveis de serem resistentes a antibióticos

Dados recentes em estudos ingleses indicam que 6% a 8% da doença pneumocócica invasiva são resistentes à penicilina (Farrel et al., 2008).

Em estudo realizado por Cardoso et al (2008) sobre o curso clínico, considerando duração da febre, necessidade de O₂, complicações pulmonares e tempo de internamento; crianças de 3 a 54 meses internadas com pneumonia grave, segundo critérios da OMS; a terapêutica instituída foi penicilina cristalina na dose de 200.000 UI/Kg/dia ou ampicilina na dose de 150 mg/Kg/dia. Foi observada falha terapêutica em 21% das crianças; com isto, não se observou associação significativa entre resistência *in vitro* do *S. pneumoniae* à penicilina e falha terapêutica. Concluiu-se, então, que antibioticoterapia empírica permanece efetiva, apesar do aumento presumido de resistência antimicrobiana.

Outro estudo realizado no Brasil traçou o perfil de resposta clínica à antibioticoterapia empírica em crianças hospitalizadas com PAC, aqueles que apresentaram critério diagnóstico de pneumonia muito grave e com DP foram mais investigados; observou-se um aumento na falha terapêutica em 11,4% (mudança do antibiótico após 48 horas ou mais de uso, sem melhora clínica, ou piora clínica em qualquer momento da evolução), porém não foi observada diferença significativa com relação à permanência no hospital. Concluiu-se, então, que antibioticoterapia empírica permanece efetiva, apesar do aumento presumido de resistência antimicrobiana (Cardoso et al., 2008).

Em maiores de 5 anos, o *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* são os agentes mais comuns (Korppi et al., 2004; Kurz et al., 2009). Em algumas regiões onde se observa *Staphylococcus aureus* metilino-resistente, esse patógeno é o agente mais frequente

como causador de empiema, e, quando associado à infecção pelo vírus da influenza pode ser particularmente grave (Hageman et al., 2006).

A dificuldade em se estabelecer o diagnóstico etiológico das PAC se repete nos pacientes com PAC e DP. A atual compreensão é de que DP ocorre em infecções bacterianas piogênicas, sendo também o *S. pneumoniae* o agente etiológico mais frequente (Goldbart et al., 2009). Ao longo dos anos, os agentes etiológicos predominantes, da pneumonia complicada com DP veem mudando em razão ou dependência de vários fatores, como: com o advento dos antibióticos; surgimento cepas resistentes; pacientes com doenças crônicas; pacientes imunodeficientes e o desenvolvimento e utilização de vacinas para *Haemophilus influenzae* tipo b e *S. pneumoniae* (Li & Tancredi et al., 2010).

Nesse novo contexto, dados sobre os principais agentes causadores de pneumonia com DP em crianças devem ser interpretados com cautela, pois também se observa nos estudos publicados grande variação nas taxas relatadas, com diferenças metodológicas, critérios de inclusão e exclusão, taxas de amostragem do líquido pleural, variação nas técnicas microbiológicas utilizadas e o uso prévio de antibióticos, sendo outro conjunto de variáveis que podem gerar resultados tendenciosos (Hardie et al., 1996; Balfour-Lynn et al., 2005).

Até 1945 derrame pleural em crianças era observado causado principalmente na doença pelo *S. pneumoniae*, mas após a introdução das sulfonamidas e das penicilinas, na década de 1940, o *S. aureus* passou a predominar como principal agente causador de derrame pleural em crianças até a década de 1970 (Givan & Eigen, 1998). Na década seguinte, o *Haemophilus influenzae* foi o agente etiológico predominante, embora o *S. pneumoniae* e o *S. aureus* permanecessem comuns. Desde 1990, após a imunização em massa das crianças contra o *H. influenzae* tipo b, esse agente desapareceu quase que por completo como agente causador de derrame pleural em crianças (Givan & Eigen, 1998). Todavia o *S. pneumoniae* continua sendo, até momento, o patógeno mais comumente identificado em crianças com derrame pleural, exceto em neonatos (Vuori-Holopalmen et al., 2002).

Nos anos de 1980 e 1990, houve o surgimento de cepas de *S. pneumoniae* penicilino-resistentes, causando número crescente de necrose pulmonar e empiema (Hardie et al., 1996; Bryant & Salmon, 1996; Tan et al., 2002). Em estudo conduzido no Texas Children's Hospital com crianças portadoras de derrame pleural, 45% apresentou cultura positiva, sendo naquelas com *S. pneumoniae*, a frequência de penicilino-resistente de 76% (Quintero & Fan, 2004). Em um estudo multicêntrico, realizado na América Latina, não se observou associação entre a falha terapêutica com o grau de resistência do *S. pneumoniae*, porém mais frequentemente associada à existência de complicações (Cardoso et al., 2008). Em outro,

desenvolvido na cidade do Salvador (Bahia), Nascimento-Carvalho et al. (2001) verificaram baixa taxa de resistência antibiótica do *S. pneumoniae*, sendo na maioria das cepas observada resistência intermediária e, por isso, a penicilina cristalina continua sendo a droga de escolha para terapia antimicrobiana. No estudo de Nascimento-Carvalho et al. (2001), estão os sorotipos mais frequentemente identificados, incluídos na vacina heptavalente.

Com o advento de técnicas de diagnóstico molecular para identificação de agente etiológico em pneumonias complicadas com derrame pleural, o *S. pneumoniae* sorotipo 1, altamente invasivo, foi detectado como principal agente, sendo que esse sorotipo não está incluído na vacina anti-pneumocócica heptavalente (Obando et al., 2008). Entretanto em muitos dos casos de pneumonia de provável etiologia bacteriana, o agente causador não foi isolado pela cultura (Tan et al., 2002; Byington et al., 2010).

Também as cepas de *S. aureus* são cada vez mais frequentes, como agente causador de empiema em crianças, principalmente em comunidades com cepas meticilino resistentes (Quintero et al.; 2004; Schultz et al.; 2004; Alfaro et al., 2005; Gonzalez et al.; 2005). Outros organismos menos frequentes estão sendo identificados como agentes causadores de derrame pleural simples e empiema, incluindo *S. aureus* coagulase-negativo, *Streptococcus viridans* (Freitas et al., 2006), *Streptococcus* do grupo A, *Streptococcus* do grupo alfa-hemolítico e espécies de Actinomicetes (Givan & Eigen 1998), bem como *Streptococcus* do grupo A beta-hemolítico, esse relatado como agente causador da Síndrome do Choque Tóxico e de empiema como complicação de varicela, em imunodeficientes, recém-nascidos e menos raramente em crianças híginas (Moses et al., 1995).

II. 4 Diagnóstico: aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos.

Os sintomas e sinais da pneumonia são inespecíficos. A avaliação inicial da criança com tosse e doenças do trato respiratório inferior em potencial tem dois objetivos: a identificação da síndrome clínica e estimativa da gravidade da doença (Margolis & Gadomski, 1998).

Dos sinais clínicos, a taquipnéia¹, é o indicador mais sensível e específico de pneumonia confirmada radiograficamente nas crianças (Palafox et al., 2000; Lynch et al., 2004). A Organização Mundial da Saúde e a Organização Pan-americana da Saúde (OPS), objetivando o diagnóstico e tratamento precoce da pneumonia na infância, com a intenção de diminuir a mortalidade por pneumonia nos países em desenvolvimento, orientam critérios clínicos para o diagnóstico de pneumonia em crianças menores de 5 anos: taquipnéia, desconforto respiratório e febre; principalmente em locais onde não se dispõe de radiografia de tórax (RXT) (World Health Organization, 2004).

Estudos randomizados, com crianças de 0 a 4 anos de idade, evidenciaram o desconforto respiratório e a saturação de O₂ menor que 95%, como maiores preditores daqueles com infecção respiratória aguda (IRA) portadores de sinais radiológicos de pneumonia (Lozano et al., 1994). Em revisão sistemática, de estudos que avaliaram a associação entre os achados do exame clínico e radiológico de pneumonia, a taquipnéia¹ foi duas vezes mais freqüente em crianças com “pneumonia radiográfica” (Harari et al., 1991; Redd et al., 1994), enquanto a ausência de taquipnéia foi o sinal mais valioso para a exclusão de pneumonia (Margolis & Gadomski et al.; 1998). Smyth et al. conduziram estudo que indicou a taquipnéia intensa ($FR \geq 70$ ipm), em crianças com pneumonia, como sinal preditor de hipoxemia.

Outros sinais de desconforto respiratório, preditivos de pneumonia, são: hipoxemia (definida de forma diferente em diferentes estudos, geralmente saturação de O₂ <94 a 96 % em ar ambiente); retrações (tiragem); e batimento de asa do nariz. Ao contrário de taquipnéia, a ausência desses achados não exclui o diagnóstico de pneumonia (Harari et al., 1991; Redd et al., 1994; Pereira & Escuder, 1998; Mahabee-Gittens et al., 2005).

A ausculta respiratória é parte destacada do exame clínico de criança que se apresenta com achados indicativos de pneumonia. No entanto, os resultados são mais influenciados pela experiência médica do que os resultados observáveis, como a taquipnéia e tiragem subcostal (Margolis & Gadomski, 1998). Todavia os achados do exame físico mais compatíveis com pneumonia são: estertores crepitantes, murmúrio vesicular diminuído, broncofonia, pectoriloquia e macicez à percussão. (World Health Organization, 2004). Em revisão sistemática, estertores crepitantes foram 3,5 vezes mais freqüente em lactentes com “pneumonia radiográfica” do que nos pacientes com RXT normal (Margolis & Gadomski, 1998).

A estimativa da gravidade clínica se faz necessária à adoção de decisões sobre o tratamento. A gravidade da pneumonia é avaliada pelo estado geral da criança, incluindo o grau de consciência e a aceitação de líquidos. Tiragem subcostal e outras evidências de aumento do trabalho respiratório são indicativos do processo mais grave (British Toracic Society, 2002).

¹Frequência respiratória (FR) em menores de 2 meses ≥ 60 incursões respiratórias por minuto (ipm)
FR de 2 meses a 12 meses ≥ 50 ipm
FR de 1 ano a 5 anos ≥ 40 ipm (World Health Organization)

Em menores de 2 meses de vida, pelo mais elevado risco de complicações, são sempre considerados como grave ou muito grave (Nascimento-Carvalho & Sousa Marques, 2004); na faixa etária maior que 2 meses, a pneumonia é considerada grave quando se encontra taquipnéia associada à tiragem subcostal, e muito grave quando há um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: convulsão, sonolência, estridor, desnutrição grave, recusa na ingestão de líquidos ou sinais de insuficiência respiratória grave (Nascimento-Carvalho & Sousa Marques, 2004).

As características clínicas da pneumonia, pelos diversos agentes bacterianos ou virais, se sobrepõem e não podem ser usadas de forma confiável para distinguir entre as diversas etiologias; além disso, mais de 50 % das infecções são mistas, por bactérias e vírus (Korppi et al., 2008). Assim têm sido desenvolvidas e validadas regras que combinam aspectos clínicos e radiográficos, para distinguir a pneumonia bacteriana em crianças hospitalizadas; mas o uso dessas regras requer validação adicional antes da aplicação ser recomendada de rotina pediátrica, para utilização nas decisões relativas à terapia empírica (Moreno et al., 2006).

Nos casos de pneumonia com derrame pleural, a apresentação clínica dependerá em que fase do processo ocorreu o diagnóstico. Algumas crianças já apresentam inicialmente sintomas relacionados ao derrame pleural, enquanto outras crianças com diagnóstico na fase inicial do processo e no curso do tratamento antibiótico não apresentaram resposta satisfatória após 48h de antibioticoterapia. Assim se preconiza que qualquer criança que, após 48h do início do tratamento para pneumonia, permanece febril ou com piora clínica, deve ser reavaliada para possíveis complicações como derrame pleural (British Toracic Society, 2002; Balfour-Lynn et al., 2005).

Os sintomas mais comuns de pneumonia com derrame pleural em crianças são: febre persistente, mal estar, falta de apetite, tosse, dor torácica e dispneia (Hardie et al., 1996; Byington et al., 2002; Balfour-Lynn et al., 2005); nessas crianças, o exame físico também difere, a depender da fase da doença: a taquipnéia está presente na maioria dos casos, porém os movimentos respiratórios podem ser superficiais para minimizar a dor torácica; em fase mais avançada, a criança pode apresentar escoliose para o lado afetado, murmúrio vesicular diminuído, macicez à percussão e possivelmente atrito pleural no lado acometido (Balfour-Lynn et al., 2005).

A avaliação laboratorial, nos pacientes com pneumonia, juntamente com os achados clínico-radiográficos, orientam a conduta terapêutica. Estudos descrevem alguns dados que sugerem indiretamente o agente etiológico, como a leucometria $> 15.000/\text{mm}^3$ sendo mais característico de doença bacteriana piogênica; no entanto, as crianças com infecção por *M.*

pneumoniae, influenza ou adenovírus também podem apresentar contagem de leucócitos $> 15.000/\text{mm}^3$ (Peltola et al., 2006).

Provas de fase aguda tais como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa e dosagem sérica de procalcitonina (PCT), podem fornecer informações úteis de apoio ao manejo clínico. No caso de mensuração sérica da proteína C-reativa, pode ser útil em distinguir a pneumonia bacteriana da viral (Virkki et al., 2002; Korppi et al., 2003; Korppi, 2004), pois uma meta-análise de oito estudos com 1.230 pacientes sugeriram que nas crianças com pneumonia bacteriana foram mais propensas a ter concentração sérica mais elevada de (> 35 a 60 mg / L ou $3,5$ a 6 mg / dL), do que aquelas com pneumonia não- bacteriana (Flood et al., 2008). Por sua vez, uma concentração sérica elevada de PCT pode ser tão sensível quanto à proteína C-reativa, porém mais específicas para diferenciar infecção bacteriana de viral (Moulin et al., 2001; Schützle et al., 2009; Nascimento-Carvalho et al., 2010). No entanto, não é recomendada a antibioticoterapia em casos de pneumonia bacteriana só presumida e unicamente com base na concentração elevada de PCT sérica ou de outro reagente de fase aguda, mas pode ser útil na avaliação do curso da doença, a resposta à terapia, e à estimativa de quando a terapia pode ser interrompida (Toikka et al., 2000; Van Rossum et al., 2004).

O diagnóstico microbiológico da PAC pode ser estabelecido com: culturas, teste diagnóstico rápido (ensaio imunoenzimático, imunofluorescência, reação em cadeia da polimerase) e sorologias. A hemocultura deve ser realizada rotineiramente em crianças com PAC, embora a sua positividade seja baixa, 10% a 20 % dos casos, e esta diminui acentuadamente com o uso prévio de antibióticos (Hickey et al., 1996; Sanyal et al., 1996); porém, quando positiva, confirma o diagnóstico etiológico. Mesmo nas pneumonias complicadas com DP as taxas de positividade das hemoculturas são baixas, entretanto, há estudos que mostraram aumento na positividade, de 30 a 40%, em pacientes com derrame pleural (Baltimore, 2002).

A cultura da secreção de nasofaringe não precisa a etiologia da pneumonia, porque bactérias e vírus que causam pneumonia, isolados na flora das vias aéreas superiores, não necessariamente indicam que o paciente tem pneumonia induzida por esses agentes, sua presença pode ser devido apenas à persistência prolongada do vírus, ou a colonização das mucosas ou infecção do trato respiratório superior (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2005); todavia isolamento de vírus, *M. pneumoniae* ou *Chlamydia* ssp nas vias aéreas superiores na clínica de pneumonia é geralmente considerado indicador diagnóstico. No entanto, culturas para vírus e bactérias atípicas, para orientar a conduta terapêutica, é limitada

pela maior demanda de tempo necessário para que os resultados estejam disponíveis (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2005).

Estudos publicados não indicam rotineiramente testes sorológicos para patógenos específicos (*e.g.*, o *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), porque os resultados não costumam influenciar as decisões no tratamento (Skerrett, 1999; Honda et al., 2000). O diagnóstico sorológico para micoplasma e vírus respiratórios, pode indicar o agente etiológico, porém a necessidade de amostras pareadas, da fase aguda e da convalescença, limita a utilidade desses testes no diagnóstico e tratamento precoce (Skerrett, 1999).

Outros testes podem ser usados para avaliação do paciente com pneumonia, como: o teste tuberculínico, as colorações pelo gram e ziehl do sedimento do lavado gástrico, quando existem indicadores epidemiológicos positivos para tuberculose (Balfour-Lynn et al., 2005); procedimentos invasivos podem ser necessários para obter espécimes do trato respiratório inferior, destinados à cultura ou outros métodos quando o diagnóstico etiológico se faz necessário e não foi estabelecido por outros meios. Esses procedimentos são geralmente reservados para pacientes gravemente doentes cuja condição está piorando, apesar da terapêutica empírica, ou indivíduos com co-morbidades significativas, e incluem: broncoscopia com lavado broncoalveolar; aspiração percutânea do tecido pulmonar afetado, guiada por tomografia computadorizada ou ultra-sonografia; biópsia pulmonar por toracoscopia ou toracotomia (Vuori-Holopainen et al., 2002; Hayes-Jordan et al., 2002).

Estudo realizado na Finlândia sobre as etiologias da pneumonia com utilização da aspiração percutânea do tecido pulmonar determinou a etiologia infecciosa em 59% dos pacientes, sendo 69% daqueles com amostra adequada obtida (Vuori-Holopainen et al., 2002). Outros estudos com biópsia pulmonar aberta, o diagnóstico etiológico foi estabelecido em 90% dos pacientes (Hayes-Jordan et al., 2002). No estudo de Kornecki & Shemie (2001), a etiologia infecciosa foi determinada com o uso de biópsia pulmonar “a céu aberto” em 10 dos 33 pacientes estudados, oito dos quais não tinha sido isolado agente etiológico.

Das complicações da PAC, o derrame pleural pode desenvolver-se como parte do processo inflamatório com reabsorção ineficiente do líquido pleural, porém a infecção do espaço pleural não é precedente necessário à ocorrência de derrame pleural na vigência de pneumonia (Light, 1995). Pacientes com pneumonia e DP devem ser submetidos à toracocentese diagnóstica, com estudo bioquímico e microbiológico do líquido pleural, e eventualmente, com fins terapêuticos (Light, 1995). As amostras para a cultura de espécimes do líquido pleural, idealmente, deveriam ser obtidas antes da administração de antibióticos (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2005), obtido por toracocentese,

toracocentese orientada por ultra-sonografia ou toracoscopia videoassistida (CTVA), dependendo da presença de septos e da disponibilidade de cirurgias pediátricas (Balfour-Lynn et al., 2005). Quando a amostra do líquido pleural é estéril, o uso de técnicas de detecção de antígeno ou reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido pleural, especialmente para *S. pneumoniae*, aumenta os índices de identificação etiológica (Boersma et al., 1993; Le Monnier et al., 2006).

Se o derrame pleural for pequeno e o paciente não apresentar desconforto respiratório, a toracocentese poderá ser postergada até uma avaliação posterior da resposta clínica e radiológica com 24h à 48h do tratamento antibiótico (Balfour-Lynn et al., 2005). Embora ocorram variações na utilização dos achados bioquímicos do líquido pleural, o pH, a glicose e o LDH, são úteis na tomada de decisões na conduta terapêutica, indicando o tipo de derrame pleural, se transudato ou exsudato (Thomson et al., 2002; Jaffé & Balfour-Lynn, 2005). Portanto o líquido pleural deve ser enviado além da análise bioquímica, para análise microbiológica incluindo a coloração pelo Gram e cultura. No entanto, a cultura do líquido pleural, muitas vezes é negativa devido ao uso prévio de antibióticos (Balfour-Lynn et al., 2005).

Novos estudos indicam técnicas que aumentam a sensibilidade e a especificidade no diagnóstico microbiológico em pacientes que receberam antibióticos previamente, principalmente nos casos complicados com DP; e essas incluem: enriquecimento de cultura para germes aeróbios e anaeróbios, aglutinação em látex no líquido pleural para detecção de antígeno do pneumococo, contraímunoeletroforese e reação em cadeia de polimerase (PCR ampliado e PCR específica para pneumolisina) (Boersma et al., 1993; Menezes-Martins et al., 2005). Estudo de Le Monnier et al.(2006), o antígeno pneumocócico foi detectado no líquido pleural de 90% dos casos de empiema pneumocócico, e ausente em 95% dos casos de empiema não pneumocócico, com sensibilidade e especificidade de 90% a 95%, respectivamente. Esses achados sugerem que a detecção de antígenos de pneumococo por aglutinação em látex no líquido pleural é útil no diagnóstico rápido do empiema pneumocócico, particularmente em pacientes que receberam antibióticos previamente (Le Monnier et al., 2006).

O hemograma pode evidenciar infecção, anemia, entre outras informações úteis no diagnóstico. A contagem global e diferencial de leucócitos, como também a proteína C-reativa, podem ser úteis no acompanhamento dos pacientes com derrame pleural (Balfour-Lynn et al., 2005). Também a dosagem do LDH sérico é útil para comparar com a dosagem no líquido pleural, porque a relação LDH líquido pleural / LDH sérica maior que 0,6 é

indicativa de empiema, servindo de orientação na conduta terapêutica (Rodgers & McGahren, 2005).

Quanto aos achados radiológicos na pneumonia, os mesmos também não podem ser usados para distinguir entre etiologia por bactérias típicas, atípicas ou vírus. Contudo, na adoção das decisões terapêuticas, o exame radiográfico deve ser utilizado em conjunto com dados clínicos e microbiológicos (British Thoracic Society, 2002); porém, a caracterização radiológica da pneumonia é necessária devido à dificuldade na obtenção de amostras fidedignas nos exames microbiológicos, a partir do trato respiratório inferior. A presença de um infiltrado na radiografia do tórax é frequentemente usada para definir a pneumonia, especialmente em estudos de pneumonia na infância (Harari et al., 1991; Redd et al., 1994).

Algumas características radiográficas podem ser mais frequentemente associadas com etiologia bacteriana, infecções atípicas ou virais. No entanto, não se pode distinguir confiavelmente entre uma pneumonia por bactéria típica ou atípica e viral com base apenas nos dados radiológicos (Clements et al., 2000; Korppi et al., 2008). O achado de infiltrado lobar de consolidação, particularmente na presença de grande efusão pleural, necrose do parênquima pulmonar, pneumatoceles, cavitações são elementos radiográficos altamente sugestivos de uma etiologia bacteriana (Redd et al., 1994).

Outros exames de imagem, como tomografia computadorizada de alta resolução e ultra-sonografia, são indicados para pacientes que necessitam de investigação para avaliar possíveis complicações como derrame pleural ou abscesso pulmonar (Kuhn & Brody, 2002).

Na pneumonia complicada com derrame pleural, a radiografia de tórax simples ântero-posterior, lateral e em decúbito lateral com raios horizontais, ajudam no diagnóstico inicial e na determinação da necessidade da toracocentese e ou colocação de dreno de tórax. As radiografias também podem ajudar na diferenciação entre líquido livre ou derrame septado (Jaffé & Balfour-Lynn, 2005). Os sinais radiográficos de derrame pleural são: obliteração do ângulo costofrênico, o “sinal do menisco” (arco fluido ascendente na parede torácica lateral – curva de Damoiseau) e algumas vezes escoliose (Balfour-Lynn et al., 2005).

A ultra-sonografia é exame usado rotineiramente na confirmação do derrame pleural, é também útil na detecção precoce de septações e loculações, na determinação da natureza do derrame, quantificação do derrame e na localização dos sítios ideais para toracocentese ou inserção de tubo torácico (Yang et al., 1992; Eibenberger et al., 1994). Por isso, foi proposto sistema de escore ultra-sonográfico para ajudar a determinar a melhor abordagem terapêutica no derrame pleural (Ramnath et al., 1998), considerando também as vantagens da ultra-

sonografia em relação à tomografia computadorizada é sua disponibilidade imediata, custo, a não exposição à radiação e a não necessidade de sedação (Balfour-Lynn et al., 2005).

A tomografia computadorizada de tórax (TC) é útil na determinação do derrame pleural, porém seus achados não são precisos para caracterizar a natureza do líquido (derrame pleural simples ou empiema), também não é exame que deve ser realizado rotineiramente na avaliação de derrame pleural, por não ser útil nas decisões quanto à abordagem terapêutica (Coren et al., 1998; Calder & Owens, 2009). No entanto, a TC é útil na avaliação dos casos de complicações, além disto, é usada antes de procedimentos cirúrgicos para delinear a anatomia e excluir abscesso pulmonar (Balfour-Lynn et al., 2005).

II. 5 Tratamento

Em razão da pneumonia ser causada por grande variedade de agentes microbianos, há necessidade de medidas de controle da infecção. Entre esses, o tratamento inicial e esse quase sempre empírico, pela dificuldade em se obter o diagnóstico etiológico de forma rápida e confiável, mas considerando o espectro dos patógenos prováveis; a eficácia contra patógenos respiratórios, incluindo cepas resistentes; a simplicidade do esquema terapêutico; a tolerabilidade; o perfil de segurança e o custo (Balfour-Lynn et al., 2005).

Todavia as decisões relativas à terapia empírica são dificultadas pela sobreposição no quadro clínico de pneumonia bacteriana e não bacteriana (Virkki et al., 2002). Para facilitar esse processo as decisões de tratamento geralmente são baseadas em algoritmos, que começam com a idade do paciente, seguindo-se de informações epidemiológicas e clínicas, e no final com os resultados do diagnóstico laboratorial e estudos de imagem (McIntosh, 2002). Alguns aspectos clínicos e epidemiológicos podem ser usados para determinar o agente patogênico mais provável e auxiliar nas decisões relativas à terapia empírica, mas esses achados clínicos muitas vezes se sobrepõem e em consequência não podem ser utilizados com total confiança, mas são úteis para orientar a terapêutica até que os resultados de exames microbiológicos estejam disponíveis (Virkki et al., 2002).

Nos estudos publicados é preconizado que pneumonia em crianças menores de cinco anos é causada principalmente por vírus, precedida por sintomas das vias aéreas superiores e achados pulmonares difusos, bilaterais e com infiltrado geralmente intersticial (McIntosh, 2002); e nesses casos não requer terapia com antibióticos, apenas sintomáticos, exceto se houver a possibilidade de infecção mista, ou suspeitada a infecção bacteriana secundária (McIntosh, 2002).

Pneumonia bacteriana típica pode ocorrer em crianças de todas as faixas etárias, sendo os achados mais indicativos: infiltrado alveolar, lobar ou consolidação segmentar,

derrame pleural de grande porte, PCR elevada, leucocitose e sinais de sepse (McIntosh, 2002; Bartlett & Mundy, 1995), enquanto são muito sugestivas as complicações: pneumatoceles, abscessos, cavitações ou processos necrosantes (McIntosh, 2002).

Como já descrito, *S. pneumoniae* é o agente mais comum como causa de pneumonia bacteriana em crianças de todas as idades (Bartlett & Mundy, 1995), mas outras possíveis bactérias que podem ser incluídas como alvo da terapia empírica em crianças hospitalizadas pelo maior risco de exposição ao *S. aureus* meticilino-resistente, *S. pyogenes* (estreptococo do grupo A), *H. influenzae* tipo b (se não imunizadas), *H. influenzae* não tipáveis e *M. catarrhalis* (Drummond et al., 2000; British Toracic Society, 2002; McIntosh, 2002).

Usualmente o regime antibiótico empírico para pneumonia bacteriana não complicada em crianças hospitalizadas, quando o *S. aureus* não é uma consideração, incluem os antibióticos: penicilina, ceftriaxone, cefotaxima ou cefuroxima (McIntosh, 2002; Bradley, 2002); cefalosporinas de 2ª e 3ª geração como as três supracitadas, podem ser mais apropriadas para crianças menores de um ano, porque fornecem a cobertura para bactérias piogênicas que podem ocorrer nessa faixa etária. Também as cefalosporinas são mais adequadas para crianças com doença mais grave, pois têm uma ampla cobertura terapêutica, incluindo algumas cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina (Siegel et al., 2007); no entanto, há relatos da doença progressiva causada por cepas não-suscetíveis de pneumococo em crianças tratadas com cefuroxima (Buckingham et al., 1998; Dowell et al., 1999).

Amoxicilina oral pode ser usada, para crianças maiores de seis meses, com pneumonia não complicada. Em estudo multicêntrico randomizado, o tratamento com amoxicilina foi equivalente ao tratamento com penicilina G para PAC em crianças que necessitaram de internação hospitalar, mas sem chiado, hipotensão arterial, doenças crônicas pulmonares (exceto asma), imunodeficiência, complicações (*e.g.*, como derrame pleural necessitando de drenagem) e saturação de oxigênio < 85% em ar ambiente (Atkinson et al., 2007).

Pneumonia bacteriana atípica (*M. pneumoniae* e *C.pneumoniae*) é mais comum em crianças maiores de cinco anos; habitualmente com início abrupto dos sintomas constitucionais (mal-estar, mialgias, cefaléia, conjuntivite, fotofobia e odinofagia, tosse não produtiva) e no Rx simples de tórax a presença de infiltrado intersticial (British Toracic Society, 2002; McIntosh, 2002); e nesses casos, os macrolídeos podem ser adicionados ao esquema terapêutico quando há suspeita de infecção por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, ou legionelose (Broughton, 1986).

A terapêutica em caso de pneumonia complicada com derrame pleural vai depender do estágio em que se encontra o processo no momento do diagnóstico, sendo então crucial o conhecimento da fisiopatologia e etiologia da doença (Balfour-Lynn et al., 2005).

O espectro de tratamento empírico deve ser ampliado para crianças com pneumonia complicada com derrame parapneumônico e ou abscesso pulmonar, sendo preconizado o espectro antibiótico expandido com beta-lactâmicos resistente aos *S. aureus*; cobertura para anaeróbios e Gram-negativos, também podem ser necessários para as crianças com abscesso pulmonar (Sandora & Harper, 2005). A terapia antimicrobiana pode ser ajustada conforme necessário, quando os resultados dos testes microbiológicos estejam disponíveis (Sandora & Harper, 2005).

O tratamento do DP visa à esterilização do espaço pleural, drenagem do líquido pleural e re-expansão do pulmão (Jaffé & Balfour-Lynn, 2005); portanto a conduta terapêutica inicial dependerá do estágio de evolução em que se encontra o processo e da clínica do paciente no momento do diagnóstico. Para esses casos, existem evidências limitadas em estudos randomizados e controlados, não havendo consenso quanto à conduta conservadora (antibiótico e toracocentese) *versus* conduta cirúrgica mais intervencionista (videotoracotomia e toracotomia) (Jaffé & Balfour-Lynn, 2005); embora o manejo terapêutico da PAC com DP ainda permaneça controverso, é importante, além da antibioticoterapia adequada, que esse derrame seja tratado o mais precocemente possível (Obando et al., 2008).

A decisão quanto à hospitalização dos pacientes com pneumonia complicada com DP dependerá do quadro clínico respiratório, da idade do paciente e das condições associadas. De maneira geral, a maioria dos casos de pneumonia com derrame pleural irá necessitar de internamento hospitalar para tratamento (Givan & Eigen, 1998). Todavia os pacientes com pequeno derrame pleural, clinicamente estável, sem sinais de insuficiência respiratória ou bacteremia, respondem ao tratamento ambulatorial, desde que tenham reavaliações constantes (Givan & Eigen, 1998); enquanto nas crianças com grande derrame pleural e ou comprometimento de função respiratória está indicada hospitalização, também para a drenagem por toracocentese ou colocação de dreno de tórax (McIntosh, 2002).

Nos casos de derrame pleural septado ou organizado geralmente requer hospitalização com aplicação de terapia mais específica e bactericida, além da terapia fibrinolítica ou desbridamento do espaço pleural pela videotoracoscopia ou toracotomia, mas esses procedimentos dependerão da disponibilidade de pediatras treinados e de cirurgiões pediátricos no hospital, até para assegurar que a intervenção cirúrgica seja feita em tempo oportuno (Hilliard et al., 2003).

Não obstante o momento para intervenção cirúrgica permanece controverso. Alguns estudos indicam que a intervenção cirúrgica raramente se faz necessária (Kercher et al., 2000), enquanto outros estudos mostraram claramente benefícios do precoce desbridamento pleural ou decorticação em casos selecionados (Hilliard et al., 2003); porém esses dados são influenciados pela rotina do serviço, experiência decorrente de estudo duração prolongada; características dos microrganismos predominantes, e técnicas de imagem e cirúrgicas (Shankar et al., 2000; Avansino et al., 2005; Jaffé & Balfour-Lynn, 2005).

Em revisão sistemática de 2004, sobre o tratamento do derrame pleural em crianças, comparando grupos tratados com conduta conservadora (antibiótico e toracocentese) *versos* precoce intervenção cirúrgica, o grupo submetido ao tratamento mais intervencionista (toracotomia), apresentou melhor resposta, em relação à conduta conservadora, em 76% dos pacientes. Uma maior letalidade foi observada quando a intervenção cirúrgica foi evitada, com também um aumento no tempo de permanência do dreno de tórax, no tempo de internação hospitalar e antibioticoterapia (Kurt et al., 2006).

Outros estudos, publicados posteriormente, compararam a terapia convencional (antibiótico e toracocentese) com ou sem fibrinólise com precoce intervenção cirúrgica (toracotomia), foi maior o tempo de internação hospitalar e de antibioticoterapia, como também no tempo de permanência do dreno tórax no grupo tratado com terapia convencional. Porém quando se compara o tratamento convencional associado à fibrinólise com o tratamento cirúrgico, não se observou diferença entre os grupos quanto à permanência hospitalar. Com isto conclui-se que, a terapia fibrinolítica é alternativa para o tratamento cirúrgico nos casos de derrame pleural com indicação de drenagem cirúrgica, principalmente quando não se dispõe de cirurgião pediátrico no serviço, onde o paciente se encontra internado (Kokoska et al., 2009).

Devido às controvérsias existentes quanto ao melhor período à abordagem cirúrgica do derrame pleural e empiema em crianças, algoritmos foram desenvolvidos pela British Toracic Society (BTS) e pela American Pediatric Surgical Association (APSA) (Balfour-Lynn et al., 2005; Kokoska et al., 2009), Essas abordagens são semelhantes, tratando derrame pleural simples com drenagem e antibiótico, e derrame pleural complicado com drenagem cirúrgica precoce (videotoracoscopia ou minitoracotomia) ou drenagem torácica com fibrinólise (Thomson et al., 2002).

Embora ocorram variações na utilização dos achados bioquímicos do líquido pleural, o pH e a glicose são úteis na tomada de decisões da conduta terapêutica. Nos EUA, a colocação do dreno de tórax é indicada frequentemente se o pH for $< 7,0$; glicose < 40 mg/dl ou LDH $>$

1.000 UI/dl. Já nos países do Reino Unido, a decisão pela drenagem normalmente tem base clínica (Grewal et al., 1999; Jaffé & Balfour-Lynn, 2005). Em alguns serviços, as características bioquímicas do líquido pleural são usadas para determinar o tempo de inserção e duração do dreno de tórax (Gates et al., 2004).

Existem poucos estudos comparando as várias abordagens terapêuticas do derrame pleural na Pediatria, estudos adicionais serão necessários para que normas baseadas em evidências sejam desenvolvidas para o tratamento do derrame pleural em crianças.

II. 6. Prevenção e controle

Entre as medidas de maior impacto para a prevenção de doenças infecciosas encontram-se as vacinas. No entanto, a multiplicidade de bactérias e vírus que podem causar pneumonia, aliada ao desconhecimento da importância epidemiológica relativa a cada agente específico, nas diversas regiões do mundo, explica a dificuldade em se desenvolver uma vacina efetiva (Nascimento-Carvalho, 2001).

II. 6.1 Vacina pneumocócica conjugada (PCV)

O polissacarídeo capsular de superfície do *S. pneumoniae* estimula resposta imune protetora, e serve como base para a sorotipagem. Mais de 90 sorotipos diferentes de pneumococos já foram identificados; os sorotipos 4, 6B, 9U, 14, 18C, 19F, e 23F, são os mais prevalentes em crianças, além dos sorotipos 1, 3, 5e 7F nos países em desenvolvimento, representando 60% a 90% das infecções (Hausdorff et al., 2002). Vacina pneumocócica representa subgrupos dos 14 a 23 sorotipos mais prevalentes causadores de doença pneumocócica invasiva (DPI), sendo desenvolvidas na década de 1970 e 1980 (Austrian, et al., 1976). A eficácia protetora da PCV varia de acordo com os sorotipos incluídos, da região geográfica, idade, estado de saúde e da etnia do imunizado (Hausdorff et al., 2000).

Vacinas polissacarídica são pouco imunogênicas em crianças menores de 2 anos de idade, a faixa etária de maior incidência da doença invasiva. No entanto, a conjugação de uma proteína imunogênica (proteína transportadora), provoca resposta de memória imune de células T dependente e aumenta a eficácia da vacina nos dois primeiros anos de vida (Ghaffar et al., 2004).

A PCV7 foi licenciada nos EUA no ano de 2000; após a sua introdução no cronograma nacional de imunização infantil, o declínio de doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças menores de 2 anos variou de 60% a 90% (Pavia et al., 2009). Em 2004 as taxas de DPI começaram a aumentar em algumas populações, como também a ocorrência de complicações como DP (McCavit et al., 2011). Este aumento foi atribuído à doença invasiva causada por sorotipos não cobertos pela PCV7, incluindo os sorotipos 19A, 6C, e 22F

(Techasaensiri et al., 2010). Os seis sorotipos adicionais contidos na PCV13, mas não na PCV7, causaram 63% dos casos de DPI em crianças menores de 5 anos nos EUA durante o período de 2006 a 2007 (Pilishvili et al., 2010), justificando a substituição no calendário vacinal da PCV7 pela PCV13 em 2010.

Dois estudos na África do Sul mostraram redução na incidência de PAC associada a qualquer um dos vírus respiratórios, em crianças hospitalizada e imunizadas com PCV9 (Madhi et al., 2004). Esta observação sugere que co-infecção bactéria-vírus, principalmente com o pneumococo, desempenha papel importante na patogênese dos vírus respiratórios.

Estudos analisando os efeitos da imunização universal com PCV têm mostrado que não se observa alterações na colonização de nasofaringe; no entanto, ela reduz a aquisição de sorotipos incluídos na vacina e aumenta a aquisição de sorotipos de reposição (Van Gils et al., 2009), indicando vigilância epidemiológica contínua.

Imunização em pré-escolares com PCV, também pode fornecer imunidade indireta aos contactantes mais novos, devido aos efeitos indiretos sobre a colonização de nasofaringe em não vacinados (Dagan et al., 2003); em contraste com os efeitos inibitórios sobre os sorotipos da vacina, ocorre um aumento na colonização com sorotipos não incluídos (Huang et al., 2009).

O Instituto Adolfo Lutz-IAL, referência nacional do Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), que compõe a rede de vigilância laboratorial do *S pneumoniae* para os países da América Latina, estudaram 4376 crianças no período de 2000 a 2008, os sorotipos mais prevalentes, foram: 14,6B,19F, 23F, 18C, 6A, 1, 3, 5, 19A, 9V, 4, 7F. No Brasil a PCV10 foi licenciada em setembro de 2009, e incluída no calendário vacinal a partir de 2010. A PCV10 inclui os sete sorotipos já contidos na PCV7 acrescido de mais três sorotipos (1, 5 e 7F). Os novos sorotipos incluídos nesta vacina estão relacionados com doença pneumocócica invasiva e complicações como DP, aumentando com isto o espectro de cobertura (SIREVA).

II. 6.2 Vacina anti-influenza

O vírus influenza é um ortomixovírus com envelope e genoma de RNA segmentado de fita simples. Apresenta duas glicoproteínas de superfície com importante papel na sua antigenicidade e patogenia, denominadas hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA) (Murphy & Webster, 1996). Os vírus influenza apresentam três subtipos, denominados A, B e C, sendo que o primeiro está associado com a maior variabilidade antigênica na HA e NA. Três HA (H1, H2 e H3) e duas NA (N1 e N2) estão associadas a infecções em seres humanos (Murphy & Webster, 1996). Os vírus influenza apresentam epidemias anuais associadas à morbidade e mortalidade significativas com grande impacto para a saúde coletiva, com cerca de 20 mil

óbitos/ano e 140 mil hospitalizações/ano em média nos EUA (Thompson et al., 2003). A maior frequência de hospitalizações de crianças menores de 5 anos de idade durante as epidemias de influenza é um fato conhecido há vários anos (Glezen, 1990). No entanto, como o vírus respiratório sincicial (VRS) é um dos principais agentes associados a hospitalizações em crianças menores de 1 ano de idade com infecção do trato respiratório inferior, além de apresentar sazonalidade semelhante ao vírus influenza, a real importância do vírus influenza foi inicialmente pouco valorizada nessa faixa etária (Monto, 2004). Posteriormente, Neuzil et al.(2000) e Izurieta et al.(2000), demonstraram que o vírus influenza também está associado a hospitalizações e morbidade de forma tão significativa quanto o VRS. Esses autores conseguiram caracterizar diferentes períodos de predomínio de cada um desses agentes e as taxas de hospitalizações associadas a cada um deles. Desde então, outros estudos confirmaram os achados desses autores, demonstrando o verdadeiro impacto da infecção por vírus influenza em crianças, associado à maior gravidade, aumento de número de consultas médicas, uso de antibióticos, absenteísmo dos pais ou responsáveis ao trabalho e repercussões pelo aparecimento de casos secundários (Principi et al., 2003; O'Brien et al., 2004).

As vacinas inativadas são a principal medida para a prevenção da infecção por influenza, pela vasta experiência com sua utilização em todo o mundo (Cintra & Arruda 2000). As vacinas contra o vírus influenza são alteradas anualmente, com base nas recomendações da OMS. Isolados de vírus influenza são enviados para centros de referência mundial de influenza, que são responsáveis pela identificação completa do vírus influenza, com sua caracterização antigênica detalhada. Ao final do mês de fevereiro de cada ano, um grupo de especialistas da OMS reúne-se para avaliar os dados epidemiológicos coletados no ano anterior e recomendar as cepas de vírus influenza que terão maior chance de causar epidemias no ano subsequente e que deverão compor a vacina a ser utilizada.

A vacina contra vírus influenza é eficaz na prevenção de infecção por este agente em crianças. Em crianças de 6 a 59 meses, mesmo em situação de cobertura vacinal reduzida, a vacinação esteve associada à redução da infecção por influenza de 44% a 57% em estudo onde a cobertura vacinal correspondeu a 9% e 16% respectivamente (Eisenberg et al., 2008). Dessa forma, a recomendação atual quanto à vacina contra influenza em crianças é que ela deve ser recomendada pelos pediatras para todas as crianças maiores de 6 meses de idade com fatores de risco e também para as crianças saudáveis na faixa etária de 6 a 23 meses. Para todas as demais faixas etárias, sugere-se que a vacina seja oferecida reforçando os benefícios da vacinação para a prevenção da infecção por vírus influenza e suas complicações.

II. 7. Estudos sobre PAC no Estado da Bahia

Segundo dados fornecidos pelo Ministério da Saúde - Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) - DATASUS (2010). A morbidade por pneumonia evidenciada pelo número de internamentos, a Bahia, foi o estado do nordeste que apresentou maior número, correspondendo a 31,5 % do total de internamentos por região. Quando avaliamos número de óbitos, a região nordeste comporta os índices mais expressivos, comparado a outras regiões da federação; do total de 406 óbitos por pneumonia na região nordeste, o estado da Bahia contribui com 31% dos casos.

Na Bahia, um estudo projetado em crianças com PAC, para descrever os padrões de susceptibilidade antimicrobiana, sorotipos de pneumococos e avaliar os achados clínicos em pacientes com bacteremia pneumocócica e pneumonia; testes de susceptibilidade antimicrobiana e sorotipagem foram realizados quando se isolou pneumococo em hemocultura. Resistência intermediária à penicilina foi detectada em 21,0% (19/04), enquanto que 63,0% das cepas eram resistentes a sulfametoxazol-trimetoprim. Os sorotipos mais comuns foram 14 e 6B, e estes sorotipos incluídos às cepas resistentes. Oito dos sorotipos isolados são incluídos na vacina pneumocócica conjugada heptavalente (PVC 7) (Nascimento-Carvalho et al., 2001).

Em 2004, para padronizar o uso de antibióticos em pneumonia adquirida na comunidade, crianças e adolescentes foram estudados por Nascimento-Carvalho & Souza-Marques. A hospitalização é sempre necessária para as crianças menores de 2 meses de idade, por ser considerado pneumonia muito grave; devendo ser tratado com ampicilina e aminoglicosídeos ou cefalosporinas de terceira geração. Crianças com mais de 2 meses devem ser hospitalizadas se apresentarem pneumonia grave (taquipnéia usada como critério de gravidade) ou muito grave (presença de: convulsões, sonolência, estridor em repouso, desnutrição grave, ausência da ingestão de líquidos ou sinais de insuficiência respiratória). No caso de tratamento hospitalar, penicilina cristalina ou ampicilina podem ser usadas para casos graves; oxacilina associada à cloranfenicol ou ceftriaxona para os casos muito graves. Um macrolídeo, preferencialmente a eritromicina, deve ser empregado quando o agente etiológico é suspeito de ser *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* ou *Bordetella pertussis*.

Nascimento-Carvalho et al. (2008) investigaram 16 bactérias e vírus entre 184 crianças internadas com pneumonia. A etiologia foi estabelecida em 78% casos, sendo que infecções virais, bacterianas e mistas foram encontradas em 110 (60%), 77 (42%) e 52 (28%) pacientes, respectivamente. Rinovírus (21%) e *S. pneumoniae* (21%) foram os patógenos mais comuns; demonstrando a importância de infecções virais e pneumocócica.

Kin Key et al. (2009), seguindo os critérios de gravidade estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e British Thoracic Society (BTS), PAC grave estava presente em 50% e 85%, respectivamente, dos pacientes estudados com PAC em Salvador, e 26% tinham idade inferior a um ano.

Com o advento de diagnóstico molecular, agentes até então não isolados, estão sendo identificados em estudos recentes. Com o objetivo de diagnosticar e descrever infecção aguda por bocavírus humano em crianças hospitalizadas por PAC; 277 crianças foram registradas prospectivamente. PAC foi confirmada radiologicamente em 85% dos 20 pacientes com infecção aguda por bocavírus humano (Nascimento-Carvalho et al. 2012). Em outro estudo, investigando bactérias, vírus e co-infecção, RNA metapneumovírus humano (HMPV) foi detectado na secreção nasofaríngea pela reação PCR em 11 crianças (4,1%), das quais 4 (36%) tiveram infecção HMPV único. Portanto, o HMPV e bocavírus humano, podem desempenhar um papel importante na etiologia da PAC na infância (Nascimento-Carvalho et al. 2011).

Com objetivo de avaliar a terapêutica antimicrobiana Fontoura et al. (2010), estudaram crianças com pneumonia sem gravidade tratadas com amoxicilina. As variáveis estudadas foram: falha clínica (persistência de febre, dificuldade respiratória ou taquipnéia, sinal de doença grave ou muito grave) e eventos adversos. Crianças com pneumonia, sem gravidade, tratadas com amoxicilina foi observado falha terapêutica em 3,1% dos casos; a taxa de insucesso clínico final foi de 2,6%; a frequência de efeitos adversos foi 7,3% e a amoxicilina foi interrompida apenas em 0,5% dos casos. Com isto, falha clínica foi rara, especialmente em menores de 2 anos de idade; igualmente as reações adversas à Amoxicilina.

Simbalista et al. (2011), descreveram a evolução e os resultados das crianças hospitalizadas com PAC. Entre os pacientes tratados exclusivamente com penicilina G a frequência de febre, taquipnéia e tiragem diminuíram significativamente desde a sua admissão. Doentes tratados com outros agentes antimicrobianos apresentaram um tempo de hospitalização maior do que aqueles tratados apenas com penicilina G.

Pelas elevadas taxas de morbidade e mortalidade por PAC no estado da Bahia, com o advento do diagnóstico molecular, mudança no padrão epidemiológico dos principais agentes etiológicos da PAC e inclusão da PCV 7 no calendário vacinal; se torna imperativo a necessidade de novos estudos de PAC complicada com DP.

III. Objetivos do estudo

Geral: determinar a etiologia da Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) em crianças hospitalizadas com Derrame Pleural (DP), utilizando métodos abrangentes para investigação de infecção por bactérias piogênicas, atípicas e vírus.

Específico: avaliar possíveis associações entre a etiologia viral ou bacteriana e a ocorrência de DP em crianças hospitalizadas com PAC.

IV. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

IV. 1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional prospectivo do tipo corte-transversal.

IV. 2. Local e população de referência

Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (CPPHO) do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (Salvador, Bahia-Brasil), pela demanda espontânea da população com abrangência de toda a região metropolitana da cidade do Salvador.

IV. 3. Características da população de estudo

A coleta de dados ocorreu entre setembro de 2003 e Maio de 2005, crianças previamente saudáveis com idade inferior a cinco anos, hospitalizadas com PAC. O diagnóstico de PAC foi baseado na apresentação de febre ou dificuldade em respirar mais outras queixas respiratórias, e também na admissão com a presença de derrame pleural ou infiltrado pulmonar na radiografia de tórax (RXT). Cada criança e seu respectivo RXT foi inicialmente avaliado pelo Pediatra de plantão. Posteriormente, o RXT foi avaliado por um Radiologista com formação em Radiologia pediátrica da equipe de pesquisa, não familiarizado com a história clínica do paciente ou com o resultado de qualquer outro tipo de exame, e esse registrou a avaliação em formulário padronizado, que foi utilizado para os fins do presente estudo.

IV. 4. Critérios de inclusão

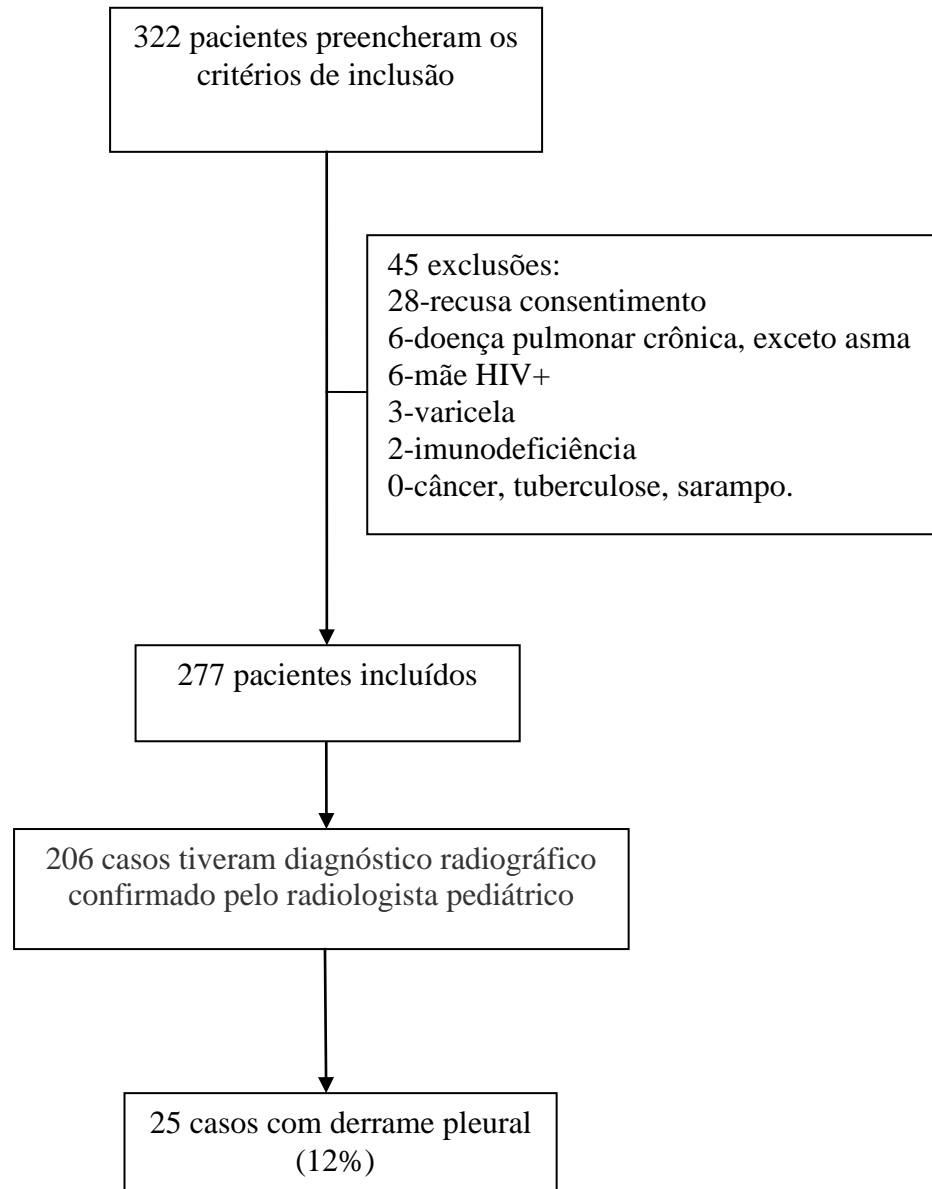
Os critérios utilizados na seleção dos pacientes estudados foram: idade < 5 anos, hospitalização devido à PAC, radiologicamente diagnosticada, e consentimento informado escrito dos pais ou guardiões legais.

IV. 5. Critérios de exclusão

Doença pulmonar crônica, exceto asma, varicela, sarampo, tuberculose em tratamento, câncer, mãe infectada pelo HIV e imunodeficiência.

No gráfico 1, é ilustrado o fluxograma geral deste estudo com os indicadores amostrais de cada etapa desenvolvida.

Gráfico 1. Fluxograma de inclusão das crianças com idade inferior a 5 anos para investigação etiológica da pneumonia adquirida na comunidade, Salvador, Brasil.



IV. 6 MÉTODOS

Os pacientes recrutados, após consentimento informado do responsável legal, foram submetidos à avaliação clínica completa, seguida de coleta de 5 ml de sangue venoso para hemocultura, ensaios sorológicos, reação em cadeia de polimerase (PCR) para pneumococos, leucograma e VHS. Essas amostras sanguíneas foram coletadas antes do início da antimicrobianaoterapia. A amostra de secreção nasofaríngea, usada na investigação de vírus, foi aspirada pelas narinas com sonda uretral e seringa descartável de 20 ml, usada na investigação de vírus. Os pacientes retornaram em 2 a 4 semanas de seguimento para a coleta da segunda amostra de sangue para os exames sorológicos e comparação de título de IgG específico, quando também foi realizada avaliação clínica e RXT de controle com o objetivo de descrever a evolução final de cada caso.

Antígenos virais (influenza A e B, Vírus Sincicial Respiratório, Parainfluenza 1, 2 e 3 e adenovírus), no aspirado nasofaríngeo, foram pesquisados por fluoroimunoensaio com anticorpos monoclonais (Nascimento-Carvalho et al., 2008). Os títulos de anticorpos séricos vírus respiratórios específicos foram determinados por enzimaímunoensaio (EIA) utilizando fase sólida coberta por antígeno e IgG anti-humano de coelho conjugada com peroxidase (Halonen et al., 1995; Nascimento-Carvalho et al., 2008). Ensaio de transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase real time (RT-PCR), foram utilizados para a detecção de rinovírus e enterovírus, metapneumovírus humano (MPVH) e bocavírus humano (HBoV), conforme publicado anteriormente (Saukkoriipi et al., 2002). Para investigar infecção aguda por HBoV foi também realizado teste de avidéz IgG, títulos de IgM-EIA, comparação de títulos de IgG em soro pareado e PCR quantitativo multiplex para HBoV 1-4.

Além da hemocultura e PCR para detecção de DNA de *S. pneumoniae* no creme leucocitário (da amostra de sangue coletada na primeira avaliação) (Saukkoriipi et al., 2002). Também, a infecção bacteriana foi investigada pela detecção de anticorpos IgG anti-bactérias realizados em soro na fase aguda e da convalescença da PAC. Anticorpos IgG para pneumolisina pneumocócica e polissacarídeo C (CPS) foram medidos por EIA. Anticorpos IgG para *H. influenzae* não tipáveis e *Moraxella catarrhalis* foram detectados por EIA usando antígeno celular de bactéria inteira (Nascimento-Carvalho et al., 2008). Anticorpos IgG e IgM para espécies de clamídias foram estudados por microimunofluorescência (MIF) com partes elementares de *C. pneumoniae Kajaani 7* e *C. trachomatis 1.2* como antígenos (Nascimento-Carvalho et al., 2008); a pesquisa de infecção por *Simkania negevensis* foi realizada por microimunofluorescência (MIF) para detectar IgG, IgM e IgA; IgG para *C. trachomatis* e IgM para *M. pneumoniae* foram medidos usando um Kit comercial de ensaio imunoensimático em

fase sólida (Ani Labsystems Ltd, Vamtaa, Finlândia) e um Kit comercial de EIA (Platelia, Bio-Rad, Marnes La Coquette, França), respectivamente (Nascimento-Carvalho et al., 2008).

Anticorpos para *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*/ *C. trachomatis* e *S. negevensis* foram medidos no National Institute for Health and Welfare em Oulu, Finlândia. Os testes para investigar infecção viral foram realizados no Turku University Hospital, em Turku, Finlândia. A pesquisa de IgM para *M. pneumoniae* foi realizada no laboratório de Imunopatologia no Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz, FIOCRUZ, Salvador.

Os testes diagnósticos utilizados para investigar a etiologia da PAC estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Testes de diagnósticos utilizados para pesquisa etiológica da PAC.

Agentes e ensaios	Testes	Diagnóstico encontrado
Bacteremia	Cultura bacteriana	Isolamento bacteriano
Derrame pleural	Cultura bacteriana	Isolamento bacteriano
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Anticorpos		
Polissacaride-C	EIA	Aumento 2x
Pneumolisina	EIA	Aumento 2x
Antígeno	PCR	
<i>H. influenzae</i>		
Anticorpos (<i>H. influenzae</i> não capsulado)	EIA	Aumento 3x
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
Anticorpos	EIA	Aumento 3x
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
Anticorpos	EIA	≥1,4 S/CO
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
Anticorpos	MIF	Aumento 4x IgM ou IgA>1/16
<i>Simkania negevensis</i>		
Anticorpos	MIF	Aumento 4x IgM ou IgA>1/16
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
Anticorpos	EIA	IgM
Vírus respiratórios		
Anticorpos	EIA	Aumento nos títulos de IgG Aidez IgG e IgM para Bocavírus humano
Antígeno em NF	FIA	

PAC: pneumonia adquirida na comunidade

EIA: ensaio imunoenzimático

PCR: reação em cadeia de polimerase

MIF: microimunofluorescência

NF: aspirado nasofaringe

FIA: imunofluorescência com anticorpos monoclonais

IV. 7. Análises estatísticas

O software SPSS (versão 9.0) foi utilizado para análise de dados. O teste do qui-quadrado corrigido foi utilizado para comparar as proporções, sendo o teste bicaudal com aceitação da probabilidade do erro tipo I ou α inferior a 5% ($p < 0,05$) como de significado estatístico.

IV. 8. Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (CEP 050/02 em 05/06/2002). Seguindo instrução da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP, Brasília) em virtude de integrar o trabalho o envio de amostras biológicas para o exterior, este estudo foi também aprovado nessa instância. (CONEP 7129 em 10/09/2003).

V. RESULTADOS

Das 277 crianças recrutadas, 206 (74%) tiveram o diagnóstico de pneumonia confirmado pela radiografia. A etiologia foi estabelecida em 165 crianças (80%); entre as quais foram encontrados: infecção bacteriana em 20% (33), viral 48,5% (80) e co-infecção vírus-bactéria em 31,5% (52).

A idade variou de 5 a 59 meses; mediana e a média foram 23 e 25 ± 18 meses, respectivamente. Das crianças com PAC (n=206), derrame pleural (DP) foi descrito em 25 casos (12%) e 72% (18) eram do sexo masculino. Entre as crianças com DP, uso prévio de antibiótico oral foi relatado em 4 casos (16%) e a etiologia foi estabelecida em 18 casos (72%), sendo bacteriana em 28%, viral 50% e viral-bacteriana 22%. Entre todos os 25 casos com DP, a frequência dos grupos de etiologia bacteriana foi de 20%, viral 36%, viral-bacteriana 16% e não identificado em 28%. A Tabela 2 descreve os 7 casos de PAC com DP cuja etiologia não foi determinada.

Tabela 2. Dados demográficos e os critérios diagnósticos de DP em cada caso de PAC com DP e etiologia desconhecida.

Caso	Idade(m) /sexo	Diagnóstico DP
35*†	10/masc	Espessamento da cissura inter-lobar
56	43/masc	Opacidade ângulo costofrênico até o meio do hemotórax
108*	30/masc	Opacidade ângulo costofrênico até o ápice do hemotórax Drenagem líquido não purulento por 2 dias
143*	24/fem	Opacidade ângulo costofrênico até 1/3 inferior do hemotórax
147	5/masc	Espessamento da cissura inter-lobar
217	58/masc	Opacidade ângulo costofrênico até 1/3 inferior do hemotórax
249	12/masc	Opacidade ângulo costofrênico até o ápice do hemotórax Ultrassom: líquido livre até terço superior do hemotórax

* uso de Amoxicilina pré-hospitalar †perda no follow-up

PAC: pneumonia adquirida na comunidade; DE: derrame pleural.

Seis dos sete casos (86%) apresentaram cartão vacinal, dos quais cinco (83%) receberam Hib (vacina *Haemophilus influenzae* tipo b), nenhuma recebeu a vacina pneumocócica.

A criança sem vacinação Hib tinha 58 meses de idade

Ao agrupar as crianças com infecção bacteriana ou viral-bacteriana no mesmo subgrupo (bacteriana), a frequência de DP foi semelhante ($p=0,9$), de 10,6% (85/9) e 11,3% (80/9) no subgrupo bacteriano e no subgrupo exclusivamente viral, respectivamente. Infecções virais ou bacterianas exclusivamente foram encontradas em 9 (36%) e 5 (20%) dos pacientes, respectivamente, pelos seguintes patógenos: *S. pneumoniae* (n=2), *H. influenzae* (n=1), *M. catarrhalis* (n=1), *M. pneumoniae* (n=1), rinovírus (n=3), enterovírus (n=2), RSV (n=1), vírus Influenza- A (n=1); infecções com dupla etiologia viral foram atribuíveis a

parainfluenzavírus tipo 1/3 com vírus influenza A e RSV com vírus influenza A (n=1, cada). Infecção mista Viral-bacteriana foi devido à infecção parainfluenzavírus tipo 1/3 com *S. pneumoniae*, enterovírus e *S. pneumoniae*, RSV com vírus influenza B e *S. negevensis*, parainfluenzavírus tipo 3 com bocavírus humano e *S. pneumoniae* (n=1, cada).

A duração da doença (dias) foi maior ($p=0,05$) entre as crianças com infecções virais exclusivamente do que entre aqueles com infecção bacteriana, respectivamente de 11 ± 9 e 5 ± 2 . Houve apenas um óbito cujo paciente era portador de cardiopatia congênita (Tabela 3).

Tabela 3. Evolução das crianças hospitalizadas com PAC e DP.

Casos	Provável etiologia	Duração da doença (dias)	Tempo de permanência (dias)/ Resultados
9	<i>M. Pneumoniae</i>	8	13/ alta
35*	Desconhecida	5	13/ alta
39*	<i>S. Pneumoniae</i>	6	20/ alta
40	Rinovírus	7	7/ alta
43*	Rinovírus	14	11/ alta
55*	Parainfluenza 1/3 + Vírus Influenza A	5 11	10/ alta
56*	Desconhecida	19	7/ alta
96*	Vírus Influenza A	10	15/ alta
108*	Desconhecida	7	14/ alta
116*	Enterovírus	3	19/ alta
137	RSV+S. Negevensis + Vírus Influenza B		Transferido
143	Desconhecida	15	Transferido
147	Desconhecida	6	2/ alta
204*	Rinovírus	7	12/ alta
217	Desconhecida	15	5/ alta
220*	Parainfluenza 1/3+ <i>S. pneumoniae</i>	5	4/ alta
225†	RSV + Vírus Influenza A	30	5/ óbito
249*	Desconhecida	3	14/ alta
251	Enterovírus	3	4/ alta
261*	Parainfluenza 3+ HBoV+ <i>S. pneumoniae</i>	4	6/ alta
263	<i>M. catarrhalis</i>	5	4/ alta
276*	<i>H. influenzae</i>	4	6/ alta
297	Enterovírus+ <i>S. pneumoniae</i>	3	8/ alta
303	RSV	8	20/ alta
317*	<i>S. Pneumoniae</i>	5	4/ alta

PAC: pneumonia adquirida na comunidade; DP: derrame pleural.

* Redução de expansão pulmonar

† Paciente portador de cardiopatia congênita

RSV: vírus sincicial respiratório; HBoV: Bocavírus humano.

Não foram identificadas infecções por *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, parainfluenzavírus tipo 2, adenovírus ou metapneumovírus homanus (HMPV).

A tabela 4 mostra os dados demográficos, critérios de diagnóstico para DP e para a etiologia em cada caso de PAC com DP, e provável agente causador detectado; com referências aos respectivos RXT.

Tabela 4. Dados demográficos, critérios de diagnóstico para DP e para a etiologia em cada caso de PAC com DP com o provável agente causador detectado.

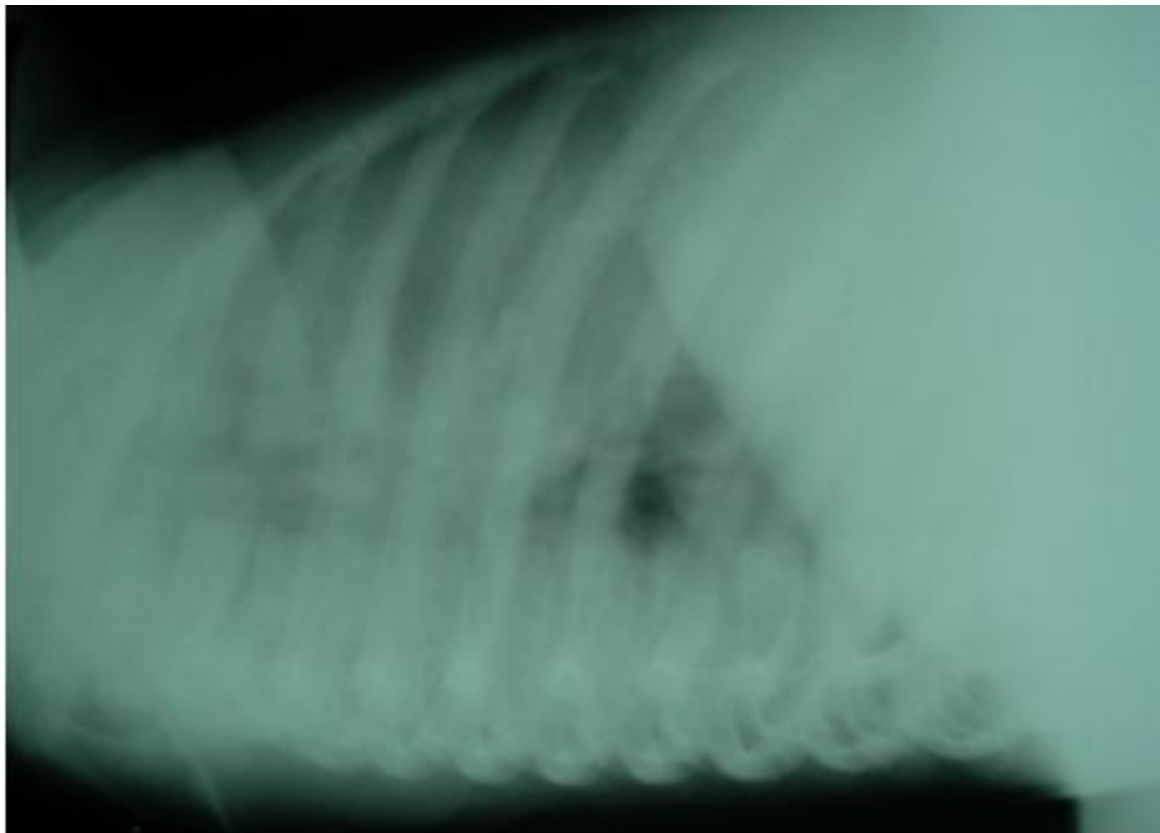
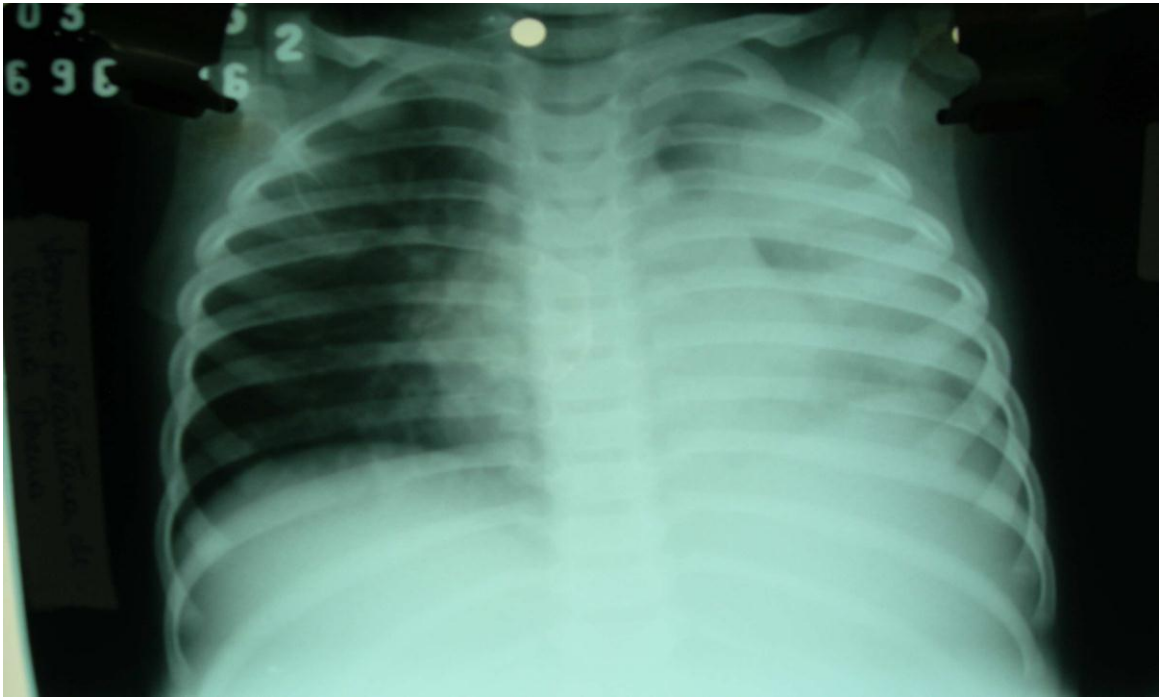
Casos	Idade(m) / Sexo	Diagnóstico DP	Provável etiologia	Critérios diagnóstico
317	15/F	Obliteração do ângulo costofrênico até o ápice do hemitórax. (fig. 1 e 2)	<i>S. Pneumoniae</i>	PCR sérico positivo
39	33/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o ápice do hemitórax. (fig. 3). Toracocentese: líquido não purulento	<i>S. Pneumoniae</i>	IgG polissacáride-C (8903 p/ 241894)
276	51/M	Fluxo de fluído em decúbito lateral. (Fig. 4)	<i>H. influenzae</i>	Títulos de IgG sérico (12014 p/82585)
263	10/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o meio do hemitórax. (fig. 5)	<i>M. catarrhalis</i>	Títulos de IgG sérico (1144 p/ 6801)
9	48/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o meio do hemitórax. (fig. 6)	<i>M. Pneumoniae</i>	Anticorpos IgM
40*	6/F	Fluxo de fluído em decúbito lateral. (Fig. 7)	Rinovírus	PCR positivo em NF
43	38/F	Obliteração do ângulo costofrênico até o meio do hemitórax. Toracocentese: líquido não purulento. (fig.8)	Rinovírus	PCR positivo em NF
204	59/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o ápice do hemitórax e desvio do mediastino Toracocentese: líquido não purulento. (fig. 9)	Rinovírus	PCR positivo em NF
116	5/F	Obliteração do ângulo costofrênico até o ápice do hemitórax empurrando o mediastino Drenagem de líquido purulento por 4 dias. (Fig.10)	Enterovírus	PCR positivo em NF
251	26/M	Obliteração do ângulo costofrênico até terço inferior do hemitórax. (Fig. 11)	Enterovírus	PCR positivo em NF
303	10/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o ápice do hemitórax.	RSV	Antígeno em NF + IgG sérico (<40 p/ 1280)
96	18/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o ápice do hemitórax. (fig. 12). Drenagem de líquido purulento por 2 dias	Vírus Influenza A	Antígeno em NF + IgG sérico (1 p/ 3)
55	25/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o ápice do hemitórax. (Fig. 13 e 14).	Parainfluenza 1/3 Vírus Influenza A	IgG sérico (32 p/ 191) IgG sérico (1 p/ 3)
225†	9/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o ápice do hemitórax com desvio do mediastino. (Fig. 15)	RSV Vírus Influenza A	Antígeno em NF Antígeno em NF
220	23/F	Obliteração do ângulo costofrênico até o meio do hemitórax. (Fig. 16 e 17).	Parainfluenza 1/3 <i>S. Pneumoniae</i>	IgG sérico (<1 p/ 30) IgG polissacáride C (22 p/ 2849)
297	9/M	Obliteração do ângulo costofrênico até o meio do hemitórax. (Fig. 18).	Enterovírus <i>S. Pneumoniae</i>	PCR positivo em NF IgG para polissacáride C (4558 p/ 10572)
137	52/F	Espessamento da cissura inter-lobar (Fig. 19 e 20)	RSV Vírus Influenza B <i>S. negevensis</i>	IgG sérico (1280 p/ 10240) Antígeno NF + IgG (24 p/ 239) Anticorpos IgM
261	15/M	Elevação do diafragma e imagem de lente: líquido pleural loculado	Parainfluenza 3 HBoV <i>S. Pneumoniae</i>	Antígeno NF+ IgG (4 p/ 16) Anticorpo IgM+ teste avidéz IgG Hemocultura

PAC: pneumonia adquirida na comunidade; DP: derrame pleural; PCR: reação em cadeia de polimerase;

NF: nasofaringe; RSV: vírus sincicial respiratório; HBoV: Bocavírus humano.

* Uso pré-hospitalar cefalexina † perda no follow-up por óbito no 5º dia de hospitalização

Infecção por *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, parainfluenzavírus tipo 2, adenovírus e metapneumovírus humano não foi identificado. Todos os casos apresentaram cartão vacinal, receberam vacina contra *H. influenzae* tipo B e não receberam a vacina pneumocócica.



Figuras 1 e 2. Radiografia de tórax do caso 317



Figura 3. Radiografia de tórax do caso 39

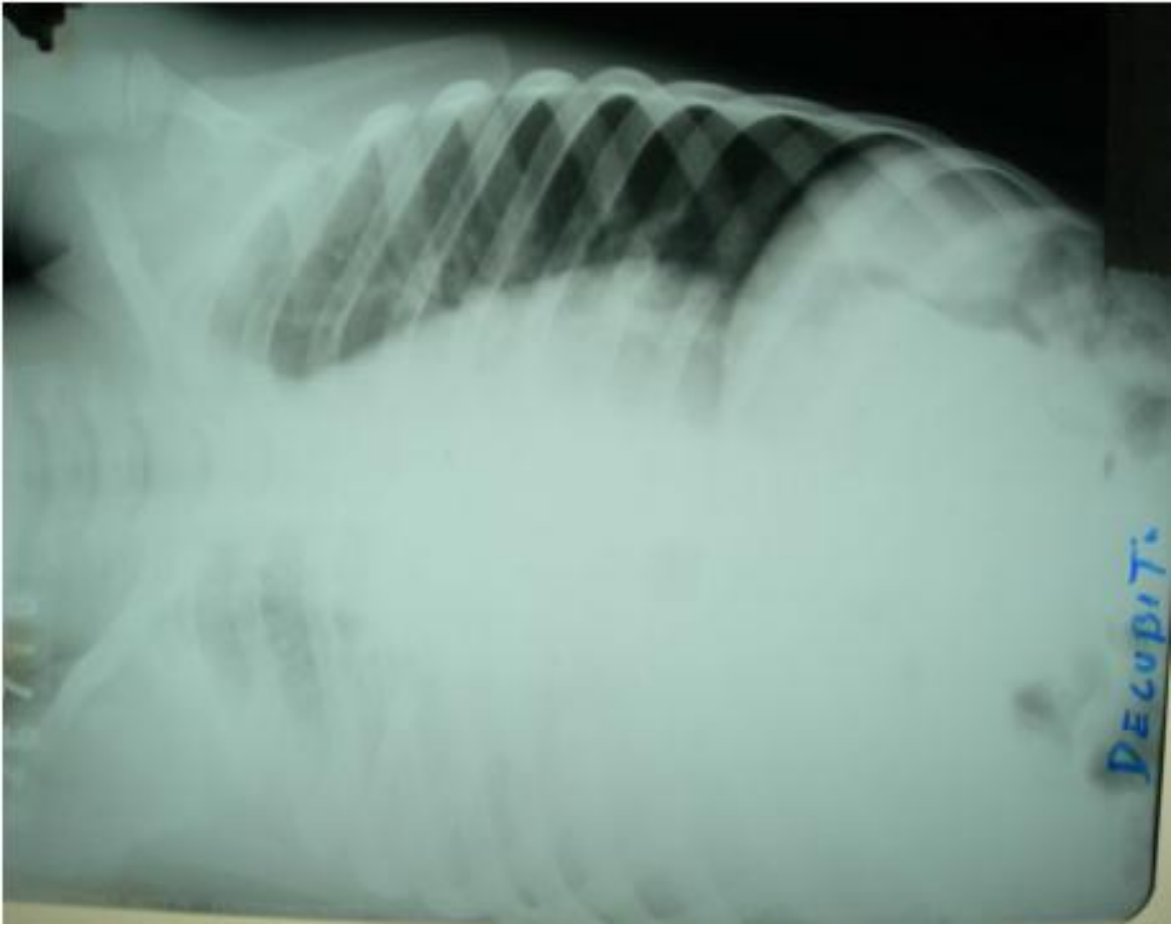


Figura 4. Radiografia de tórax do caso 276



Figura 5. Radiografia de tórax do caso 263



Figura 6. Radiografia de tórax do caso 9

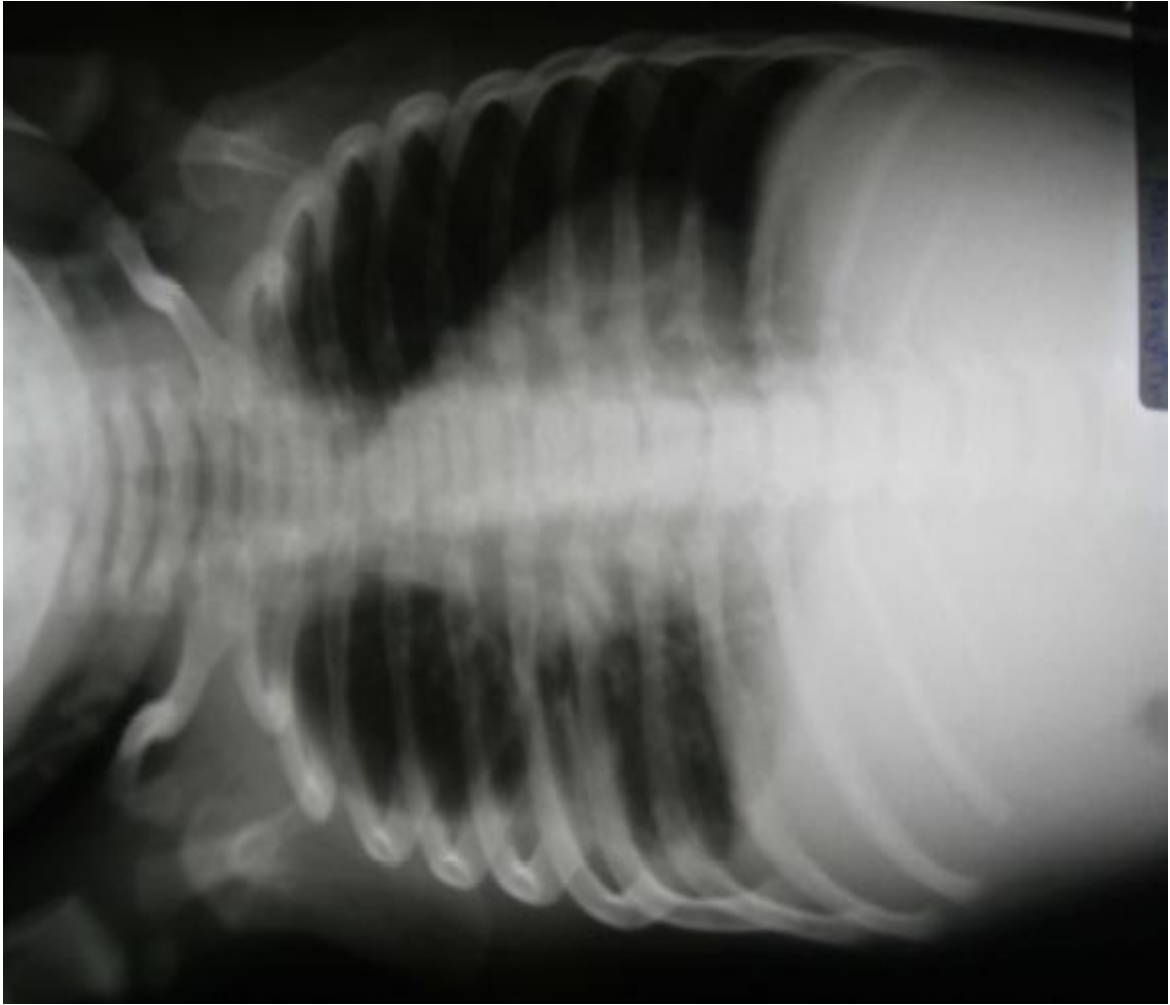


Figura 7. Radiografia de tórax do caso 40

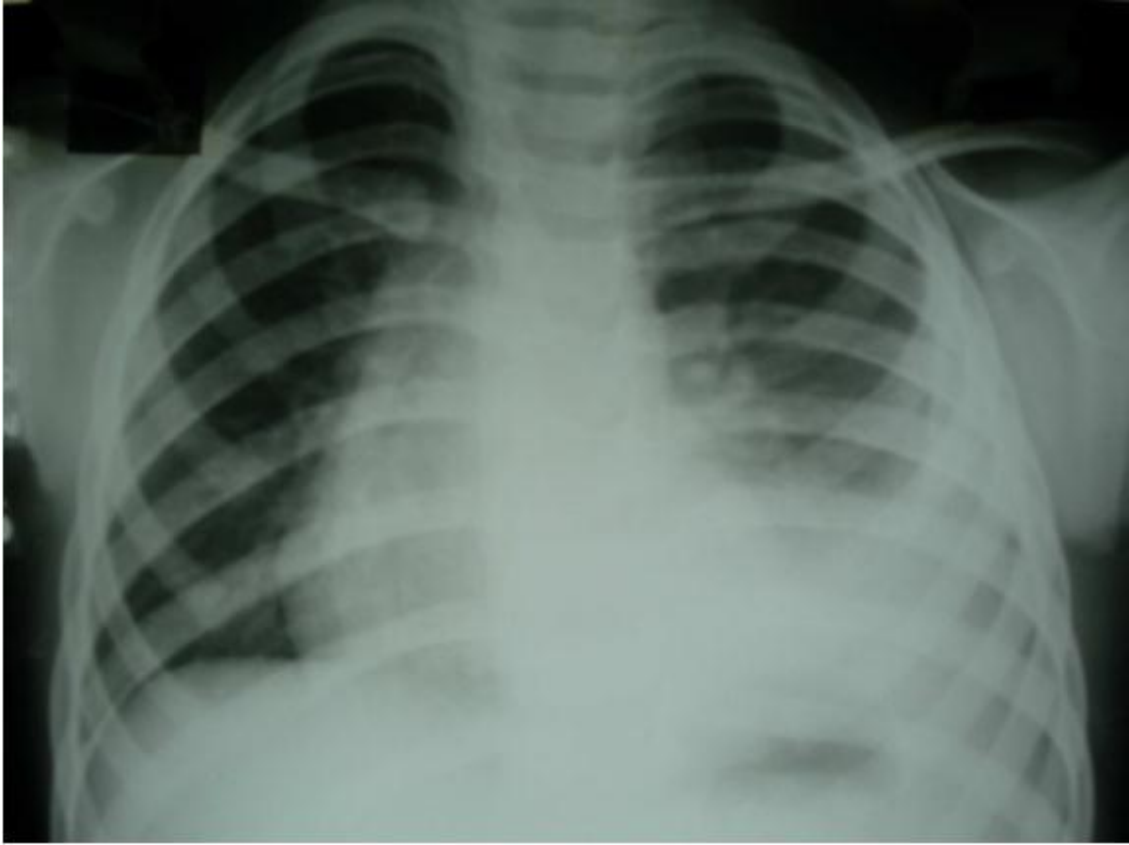


Figura 8. Radiografia de tórax do caso 43



Figura 9. Radiografia de tórax do caso 204



Figura 10. Radiografia de tórax do caso 116



Figura 11. Radiografia de tórax do caso 251



Figura 12. Radiografia de tórax do caso 96

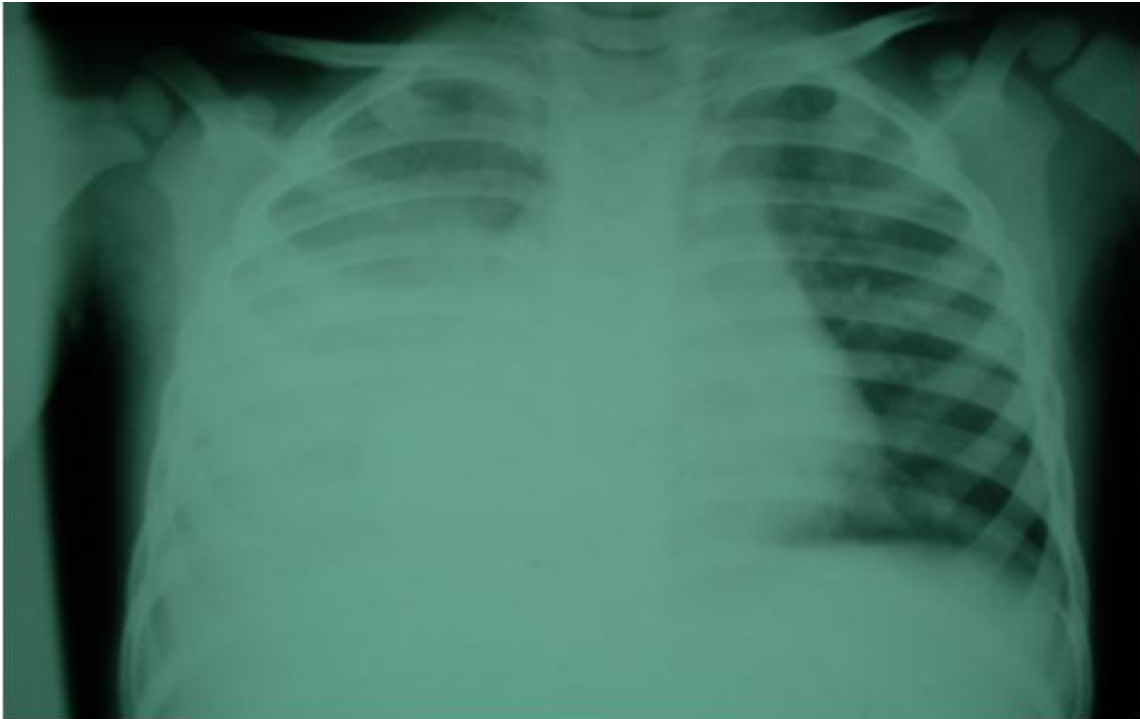


Figura 13 e 14. Radiografias de tórax do caso 55

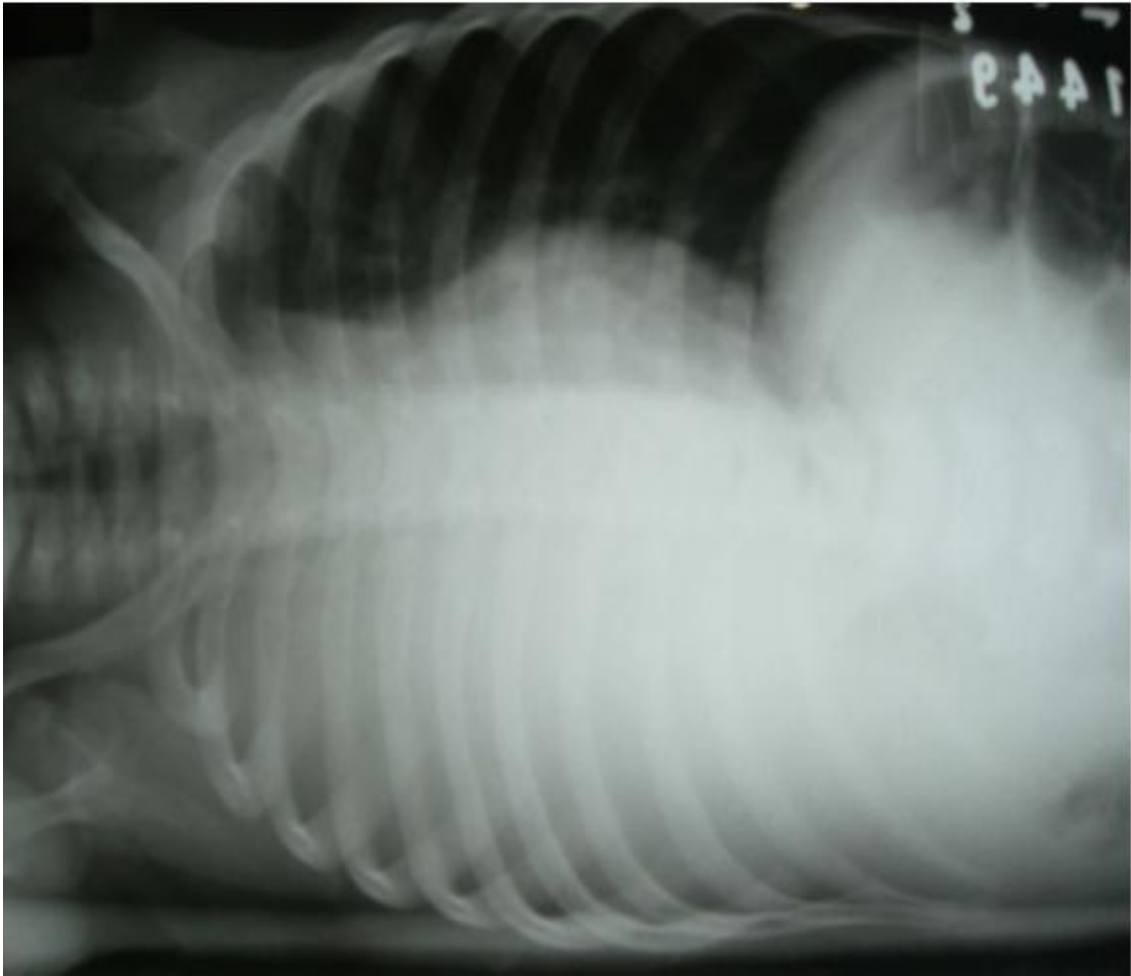


Figura 15. Radiografia de tórax do caso 225

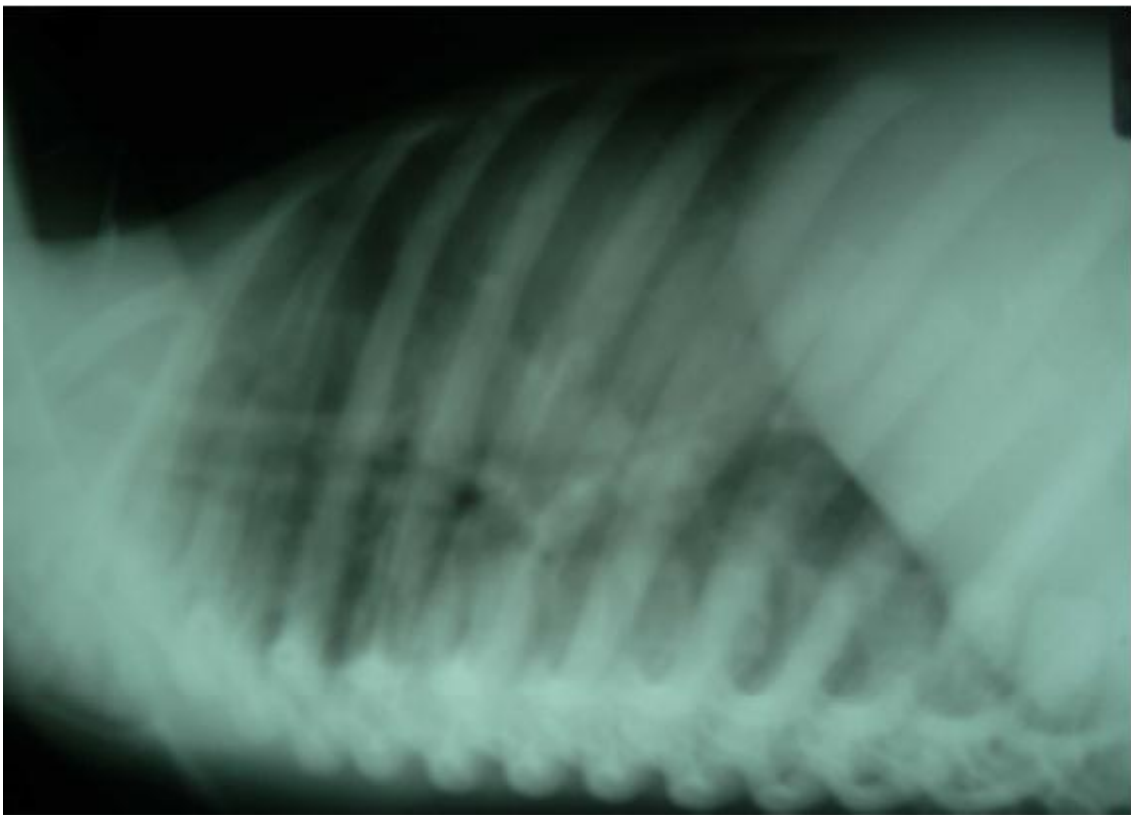
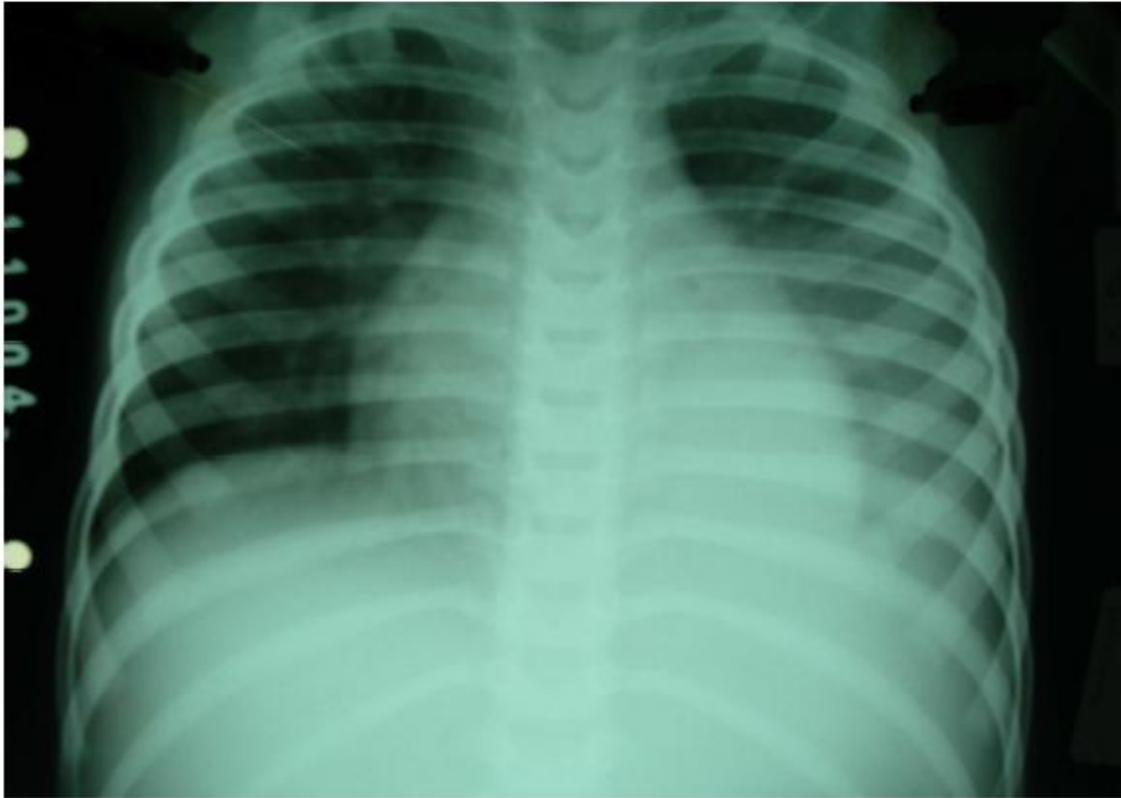


Figura 16 e 17. Radiografias de tórax do caso 220



Figura 18. Radiografia de tórax do caso 297

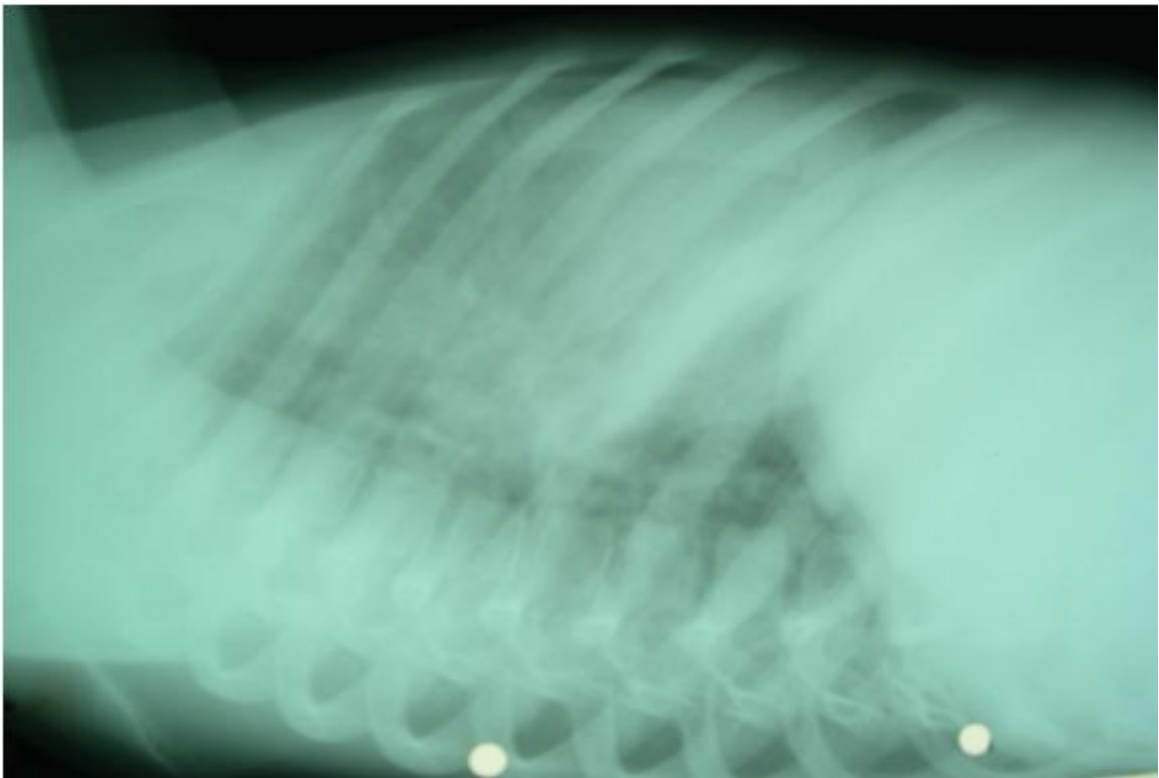
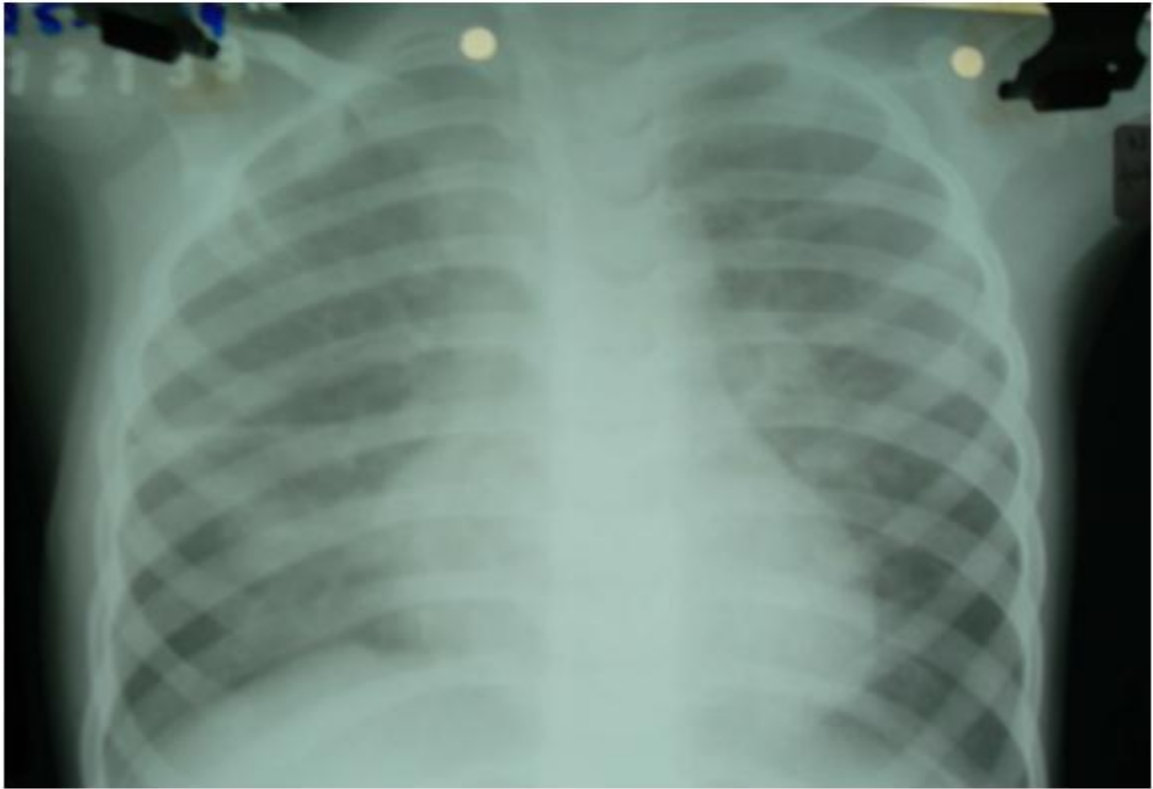


Figura 19 e 20. Radiografias de tórax do caso 137

VI. DISCUSSÃO

O DP é complicação cada vez mais frequente em casos de pneumonia em crianças. Na população estudada, a frequência foi de 12%, e semelhante à relatada em estudo britânico, onde se observou 9% de DP em PAC na infância (Clark et al., 2007). A incidência de PAC complicada com DP vem aumentando nos últimos anos em vários estudos realizados, principalmente em países desenvolvidos (Grijalva, ET al., 2010), porém ainda são poucos os estudos em países em desenvolvimento, com dados antigos e viés na investigação, restringindo-se a culturas. Vale ressaltar, em todas as crianças deste estudo, com PAC e DP, o provável agente causal foi identificado em 72% dos casos. Este índice difere daquele, de 33%, relatado por Seçmeer et al. (2008), por meio apenas de cultura para bactérias piogênicas na investigação etiológica do DP, e essa diferença explicar a divergência encontrada nos resultados. Le Monnier et al. (2006), usaram além da cultura as novas técnicas de biologia molecular, como PCR e detecção de antígeno pneumocócico (pneumolisina C) no líquido pleural, e identificaram o agente causal por cultura ou PCR em 77% dos casos; naqueles com empiema pneumocócico, 43% só foram diagnosticados por PCR.

As infecções virais relatadas nos estudos até então publicados, foram atribuíveis ao rinovírus e enterovírus detectado por PCR; enterovírus foi detectado por PCR no líquido pleural de um paciente imunocomprometido, após o desenvolvimento de pneumonia com DP (Galama et al., 1996), e após a morte desse, RNA enteroviral foi detectada também em seus pulmões, fígado e baço, indicando a infecção generalizada. Em pacientes pediátricos imunocompetentes, o efeito patogênico do rinovírus tem sido associado com infecções do trato respiratório inferior, na ausência de outros agentes virais quando a carga viral é elevada (Gerna et al., 2009).

No entanto, são poucos os estudos com investigação abrangente da etiologia nos casos com DP. A maioria dos estudos se detém a investigar apenas bactérias piogênicas, por isto os dados epidemiológicos publicados devem ser interpretados com cautela. Neste estudo foi realizado uma multiplicidade de testes para 17 agentes, com pesquisa de vírus e bactérias, foi identificado como provável etiologia viral única em 36% das crianças internadas com PAC e DP; além disso, ao investigar infecção viral ou bacteriana, foi possível demonstrar a ocorrência de DP não associada com infecção bacteriana. Em estudo britânico, usando técnicas de diagnóstico molecular para pesquisar apenas infecções bacterianas em crianças com empiema, ou seja, um subgrupo entre as crianças com DP, em 25% dos casos não foi encontrada a etiologia (Saglani et al., 2005). No estudo de Michelow et al. (2004), nos EUA,

os agentes etiológicos foram identificados em 34% das 32 crianças com PAC e DP, apesar de investigar a infecção tanto viral como a bacteriana. Neste estudo, foi usado apenas o método de cultura viral para identificar rinovírus e enterovírus, o que pode justificar a diferença nos índices relatados. A frequente associação entre infecção bacteriana e derrame pleural, nos estudos até então publicados, pode ser justificada pelas diferenças metodológicas usadas gerando resultados tendenciosos. Portanto, é necessário investigar os casos de DP procurando por agentes virais e bacterianas no líquido pleural.

VII. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Este estudo apresenta limitações que devem ser enfatizadas. A investigação de cada patógeno foi realizada através da procura de sua presença no hospedeiro ou a resposta do hospedeiro à sua presença. Além disso, a eliminação do organismo infeccioso não foi documentada na visita de convalescença.

Esta análise é baseada apenas em pequeno número de casos (n=25), o que aumenta o potencial de chance de descobertas, e não foram pesquisados agentes bacterianos clássicos de DP como *S. aureus* e infecções estreptocócicas do grupo A. Seis das nove infecções exclusivamente virais foram diagnosticadas apenas por detecção de vírus em espécime de nasofaringe, mas a detecção de um vírus nesse material não necessariamente indica que o paciente tem pneumonia induzida pelo patógeno, pois a presença pode ser devida apenas à persistência prolongada do vírus, ou a colonização das mucosas ou infecção do trato respiratório superior (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2005). Em cinco, dos 18 casos estudados, foi detectado vírus na nasofaringe não habitualmente associado com PAC (rinovírus e enterovírus). Idealmente, a etiologia do DP deve ser estabelecida pela demonstração da presença do agente causador no tecido pulmonar ou no líquido pleural.

Portanto, resultados deste estudo levantam a necessidade de investigar a etiologia do DP de forma ainda mais ampla, investigando agentes virais e bacterianos no líquido pleural, usando métodos moleculares para detectar todos os possíveis agentes etiológicos.

VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os resultados aqui descritos, observamos que o perfil epidemiológico da PAC complicada com DP diverge em relação aos principais agentes etiológicos, na dependência direta dos métodos e técnicas usadas nesse diagnóstico.

É evidente que o desconhecimento ou o conhecimento erróneo do provável agente etiológico, gera falha terapêutica, aumento no tempo de hospitalização e sequelas; contribuindo com isto para elevadas taxas de letalidade e morbidade. Torna-se, então, mandatário um melhor entendimento da importância relativa de cada patógeno na etiologia da PAC, e com isso uma abordagem terapêutica adequada.

Podemos também observar a importância de estudos de diagnóstico abrangente visando patógenos virais e bacterianos, traçando um perfil epidemiológico da nossa população pediátrica, com isto uma profilaxia vacinal adequada. Deste modo, estaremos promovendo, de maneira eficaz, a saúde da criança, conduzindo adequadamente uma das patologias das mais prevalentes nesta faixa etária.

“ETIOLOGIA DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS, COM ÊNFASE EM DERRAME PLEURAL”.

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of hospitalization and death among children under five years old in most developing countries. The control of CAP depends on the appropriate understanding of the matter of etiologic agents, what has been impaired by the lack of sensitive, specific and available diagnostic methods to establish the etiology. Pleural effusion (PE) is the most frequent complication of CAP. The current understanding is that SD occurs mainly in pyogenic bacterial infections. Such idea is probably due to limited use of diagnostic methods that are traditional and less sensitive, and merely investigate bacterial etiology in children with CAP and PE. The main objective of this study was to determine the etiology of CAP in hospitalized children with PE using comprehensive methods for investigating the etiology. We conducted a prospective cross-sectional observational study, performed at a public hospital, the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center (Salvador-Bahia-Brazil). Data collection occurred between September 2003 and May 2005. Previously healthy children younger than five years, hospitalized with CAP were included in this study. Results: among 277 children selected, 206 (74%) had diagnosis of pneumonia confirmed by chest radiographs evaluated by a specialist in pediatric radiology. The etiology was confirmed in 80% children, in which we found: bacterial infection in 20%, viral infection in 48.5% and co-infection viral-bacterial in 31.5%. Pleural effusion (PE) was reported in 25 cases (12%). Among children with PE, the etiology was established in 18 cases (72%), being bacterial infection in 28%, viral infection in 50% and viral-bacterial infection in 22%. Among all 25 cases with PE, the frequencies by etiological groups were: 20% bacterial, 36% viral, 16% bacterial-viral and 28% unidentified. Conclusion: Viral infection was identified in only one third of children hospitalized with CAP and PE; so when extensive etiologic investigation for viruses and bacteria is performed, PE is not associated exclusively with bacterial infections. These results raise the need to investigate the etiology of PE in a comprehensive way, looking for viral and bacterial agents, including the use of molecular methods.

Keywords: pneumonia; pleural effusion; viral pneumonia; diagnosis.

REFERÊNCIAS

1. Alfaro, C.; Fergie, J.; Purcell, K. Emergence of community-acquired methicillin resistant staphylococcus aureus in complicated parapneumonic effusions. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:274-6.
2. Aspa, J. ; Rajas, O. ; Rodriguez de Castro, F.; et al. Drugresistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 787-98.
3. Atkinson, M.; Lakhanpaul, M.; Smyth, A.; et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicenter pragmatic randomized controlled equivalence trial. *Thorax* 2007; 62:1102-6.
4. Austrian, R.; Douglas, R.M.; Schiffman, G.; et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976; 89:184.
5. Avansino, J.R.; Goldman, B.; Sawin, R.S.; Flum, D.R. Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis. *Pediatrics* 2005; 115:1652-9.
6. Balfour-Lynn, I.M.; Abrahamson, E.; Cohen, G.; et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60 Suppl 1:i1.
7. Baltimore, R.S. Pleural effusion, empyema, and lung abscess. In: *Pediatric Infectious Diseases, Principles and Practice*, Jenson, HB, Baltimore, RS (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2002. p.832.
8. Bartlett, J.G.; Mundy, L.M. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 33:1618-24.
9. Boersma, W.G.; Löwenberg, A.; Holloway, Y.; et al. Rapid detection of pneumococcal antigen in pleural fluid of patients with community acquired pneumonia. *Thorax* 1993; 48:160-2.
10. Bradley, J.S. Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:592-8.
11. British Toracic Society Standards of care Committee. British Toracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002; 57 Suppl 1:i1.
12. Broughton, R.A. Infections due to Mycoplasma pneumoniae in childhood. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:71-85.
13. Bryant, R.E.; Salmon, C.J. Pleural empyema. *Clin Infect Dis* 1996; 22:747-56.
14. Buckingham, S.C.; Brown, S.P.; Joaquin, V.H. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporin parenteral for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998; 132: 174-6.
15. Byington, C.L.; Spencer, L.Y.; Johnson, T.A.; et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:434-440.
16. Byington, C.L.; Hulten, K.G.; Ampofo, K.; et al. Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. *J Clin Microbiol* 2010; 48:520-25.
17. Calder, A.; Owens, C.M. Imaging of parapneumonic pleural effusions and empyema in children. *Pediatr Radiol* 2009; 39:527-34.
18. Cardoso, M.R.; Nascimento-Carvalho, C.M.; Ferreira, F.; Beresin, E.M.; Ruvinsk, R.; et al. Penicillin-Resistant pneumococcus end risk of treatment failure in pneumonia. *Archives of Disease in Childhood* 2008; 93:221-25.

19. Cevey-Macherel, M.; Galetto-Lacour, A.; Gervais, A.; et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur. J Pediatr* 2009; 168:1429.
20. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guidelines for medical management of community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. Guideline 14, p.1. Available at www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.htm (Accessed on May 1, 2011).
21. Cintra OAL, Arruda E. Influenza. In: Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Falleiros LHR, Succi RCM, editores. Fundamentos e prática das imunizações em clínica médica e pediatria. São Paulo: *Atheneu*; 2000. p. 450-91.
22. Clark, J.E.; Hammal, D.; Spencer, D.; Hampton, F. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? *Arch Dis Child* 2007; 92:394-8.
23. Clements, H.; Stephenson, T.; Gabriel, V.; et al. Rationalized prescribing for community acquired pneumonia: a closed loop audit. *Arch Dis Child* 2000; 83:320-4.
24. Coren, M.E.; Ng, V.; Rubens, M.; et al. The value of ultrafast computed tomography in the investigation of pediatric chest disease. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:389-95.
25. Dagan, R.; Givon-Lavi, N.; Zamir, O.; Fraser, D. Effect of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:532.
26. Dakhama, A.; Lee, Y.M.; Gelfand, E.W. Virus-induced airway dysfunction: pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S159.
27. DATASUS - Ministério da Saúde- Brasil 2010. Available. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?simp/cnv/obtuf.def>. Accessed on May.2011.
28. Deeks, S.L.; Palacio, R.; Ruvinsky, R.; et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999; 103:409-13.
29. Don, M.; Söderlund-venermo, M.; Valent, F.; et al. serologically verified human bocavirus pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:120-6.
30. Dowell, S.F.; Smith, T.; Leversedge, K.; Snitzer, J. Failure of treatment of pneumonia associated with highly resistant pneumococci in a child. *Clin Infect Dis* 1999; 29:462-3.
31. Drummond, P.; Clark, J.; Wheeler, J.; et al. Community acquired pneumonia--a prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000; 83:408-12.
32. Eibenberger, K.L.; Dock, W.I.; Ammann, M.E.; et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994; 191:681-4.
33. Eisenberg, K. W.; Szilagyi, P.G.; Fairbrother, G.; Griffin, M.R.; Staat, M.; et al. Vaccine effectiveness against laboratory confirmed influenza in children 6 to 59 months of age during the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Pediatrics* 2008; 122:911-9.
34. Farha, T.; Thomsin, A.H. The Burden of pneumonia in children in the Developed World. *Pediatr Respir Rev.* 2005; 6(2): 76-82.
35. Farrel, D.L.; Felmeingham, D.; Shackcloth, J.; et al. Nonsusceptibility trends and serotype distributions among *Streptococcus pneumoniae* from community-acquired respiratory tract infections and from bacteremia in the UK and Ireland, 1999 to 2007. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: ii87-95
36. File T.M. Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: a cause for concern. *The American Journal of Medicine* 2004; 117:39S-50S.

37. Flood, R.G.; Badik, J.; Aronoff, S.C. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:95-9.
38. Fontoura, M.S.; Araújo-Neto, C.A.; Andrade, S.C.; Nascimento-Carvalho, C.M.; et al. Clinical failure among children with nonsevere community-acquired pneumonia treated with amoxicillin. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11(9): 1451-8.
39. Freitas, M.; Castelo, A.; Petty, G.; et al. Viridans streptococci causing community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2006; 91:779-80.
40. Galama, J.M.; Leeuw, N.; Wittebol, S.; Peters, H.; Melchers, W.J. Prolonged enteroviral infection in a patient who developed pericarditis and heart failure after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1004-8.
41. Gates, R.L.; Caniano, D.A.; Hayes, J.R.; Arca, M.J. Does VATS provide optimal treatment of empyema in children? A systematic review. *J Pediatr Surg* 2004; 39:381-6.
42. Gerna, G.; Piralla, A.; Rovida, F.; Rognoni, V.; Marchi, A.; et al. Correlation of rhinovirus load in the respiratory tract and clinical symptoms in hospitalized immunocompetent and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2009; 81: 1498-1507.
43. Ghaffar, F.; Barton, T.; Lozano, J.; et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis* 2004; 39:930.
44. Givan, D.C.; Eigen, H. Common pleural effusions in children. *Clin Chest Med*. 1998; 19:363-71.
45. Glezen WP. Morbidity associated with the major respiratory viruses. *Pediatr Ann*. 1990; 19:535-6.
46. Goldbart, A.D.; Leibovitz, E.; Porat, N.; et al. Complicated community-acquired pneumonia in children prior to the introduction of the pneumococcal conjugated vaccine. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41:182-187.
47. Gonzalez, B.E.; Hulten, K.G.; Dishop, M.K.; et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41:583-90.
48. Grewal, H.; Jackson, R.J.; Wagner, C.W.; Smith, S.D. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics* 1999; 103: e63.
49. Grijalva, C.G.; Nour, J.P.; Zhu, Y.; Griffin, M.R. Increasing incidence of empyema complicating childhood community acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:805-813.
50. Hageman, J.C.; Uyeki, T.M.; Francis, J.S.; et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza seasons. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:894-9.
51. Halonen, P.; Rocha, E.; Hierholzer, J.; et al. Detection of enteroviruses and rhinoviruses in clinical specimens by PCR and liquid-phase hybridization. *J Clin Microbiol* 1995; 33:648-53.
52. Hampson, C. Diagnosis and management of parapneumonic effusions. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29: 414-426.
53. Harari, M.; Shann, F.; Spooner, V.; et al. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet* 1991; 338:928-30.
54. Hardie, W.; Bokulic, R.; Garcia, V.F.; et al. Pneumococcal pleural empyemas in children. *Clin Infect Dis* 1996; 22:1057-63.

55. Hausdorff, W.P.; Bryant, J.; Paradiso, P.R.; Siber, G.R. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30:100.
56. Hausdorff, W.P.; Yothers, G.; Dagan, R.; et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:1008-1016.
57. Hayes-Jordan, A.; Benaim, E.; Richardson, S.; et al. Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37:446-52.
58. Heiskanen-Kosma, T.; Korppi, M.; Jokinen, C.; et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:986-991.
59. Heiskanen-Kosma, T.; Korppi, M.; Leinonen, M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population-based study in primary care setting. *APMIS* 2003; 11:945-50.
60. Heugel, J.; Martin, E.T.; Kuypers, J. Englund JA. Coronavirus-associated pneumonia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:753.
61. Hickey, R.W.; Bowman, M.J.; Smith, G.A. Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 27:721-5.
62. Hilliard, T.N.; Henderson, A.J.; Langton Hewer, S.C. Management of parapneumonic effusion and empyema. *Arch Dis Child* 2003; 88:915-7.
63. Honda, J.; Yano, T.; Kusaba, M.; et al. Clinical use of capillary PCR to diagnose Mycoplasma pneumonia. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1382.
64. Huang, S.S; Hinrichsen, V.L.; Steversen, A.E.; et al. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children. *Pediatrics* 2009; 124:e1.
65. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000; 342:232-9.
66. Jacobs, M.R. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and patterns of resistance. *Am. J. Med* 2004; 117:3S-15S.
67. Jaffé, A.; Balfour-Lynn, I.M. Management of empyema in children. *Pediatric Pulmonol* 2005; 40:148-56.
68. Kercher, K.W.; Attorri, R.J.; Hoover, J.D.; Morton, D. Jr. Thoracoscopic decortication as first-line therapy for pediatric parapneumonic empyema. A case series. *Chest* 2000; 118:24-7.
69. Kin Key, N.; Araújo-Neto, C.A.; Nascimento-Carvalho, C.M. Severity of childhood community-acquired pneumonia and chest radiographic findings. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44(3):249-52.
70. Kokoska, E.R.; Chen, M.K.; New Technology Committee. Position paper on video-assisted thoracoscopic surgery as treatment of pediatric empyema. *J Pediatr Surg* 2009; 44:289-93.
71. Kornecki, A.; Shemie, S.D. Open lung biopsy in children with respiratory failure. *Crit Care Med* 2001; 29:1247-50.
72. Korppi, M.; Remes, S.; Heiskanen-Kosma, T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:56-61.
73. Korppi, M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004; 46:545-50.

74. Korppi, M.; Hiskanen-kosma, T.; Kleemola, M. Incidence of pneumonia community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004; 9:109-14.
75. Korppi, M.; Don, M.; Valent, F.; Canciani, M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008; 97:943-7.
76. Kuhn, J.P.; Brody, A.S. High-resolution CT of pediatric lung disease. *Radiol Clin North Am* 2002; 40:89-110.
77. Kurt, B.A.; Winterhalter, K.M.; Connors, R.H.; et al. Therapy of parapneumonic effusions in children: video-assisted thoracoscopic surgery versus conventional thoracotomy drainage. *Pediatrics* 2006; 118: e547-53.
78. Kurz, H.; Göpfrich, H.; Wabnegger, L.; Apfalter, P. Role of *Chlamydia pneumoniae* in children hospitalized for community-acquired pneumonia in Vienna, Austria. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:873-6.
79. Le Monnier, A.; Carbonnelle, E.; Zahar, J.R.; et al. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1135-40.
80. Li, S.T.; Tancredi, D.J. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010; 125:26.
81. Light, R.W. Parapneumonic effusions and empyema In: Light RW Pleural diseases 3rd Ed Baltimore: Williams & Wilkin. 1995; 129-153.
82. Longtin, J.; Bastein, M.; Gilca, R.; et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:217.
83. Lozano, J.M.; Steinhoff, M.; Ruiz, J.G.; et al. Clinical predictors of acute radiological pneumonia and hypoxemia at high altitude. *Arch Dis Child* 1994; 71:323-27.
84. Lynch, T.; Platt, R.; Gouin, S.; et al. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatrics* 2004; 113:e186-9.
85. Madhi, S.A.; Klugman, K.P.; Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10:811.
86. Mahabee-Gittens, E.M.; Grupp-Phelan, J.; Brody, A.S.; et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:427-35.
87. Mantese, O.C.; Paula, A.; Almeida V.V.; Aguiar P.A.; Wolkers P.C.; et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis PF 9 years. *J Pediatr* 2009; 85(6):495-502.
88. Margolins, P.; Gadowski, A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998; 279:308.
89. Martinez, R. Resistência do pneumococo à penicilina e aos macrolídeos: implicações no tratamento das infecções respiratórias. *J Bras Pneumol.* 2005; 31: 4-5.
90. McCavit, T.L.; Quinn, C.T.; Techasaensiri, C.; Rogers, Z.R. Increase in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure. *J Pediatr* 2011; 158:505.
91. McIntosh, K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346:429-37.
92. Menezes-Martins, L.F.; Menezes-Martins, J.J.; Michaelsen, V.S.; et al. Diagnosis of parapneumonic pleural effusion by polymerase chain reaction in children. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1106-10.

93. Michelow, I.C.; Olsen, K.; Lozano, J.; Rollins, N.K.; et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113(4): 701-707.
94. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:S58-64.
95. Moreno, L.; Krishnan, J.A.; Duran, P.; Ferrero, F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:331-7.
96. Moses, A.E.; Ziv, A.; Harari, M.; et al. Increased incidence and severity of *Streptococcus pyogenes* bacteremia in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:767-70.
97. Moulin, F.; Raymond, J.; Lorrot, M.; et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84:332-36.
98. Mulholland, K. Childhood pneumonia mortality-a permanent global emergency. *Lancet* 2007; 285-289.
99. Munoz, F.M.; Piedra, P.A.; Demmler, G.J. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1194.
100. Murphy, B.R.; Webster, R.G. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fundamental virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot; 1996. p. 1397-445.
101. Nascimento-Carvalho, C.M.; Lopes, A.A.; Gomes, M.D.; Magalhães, M.P.; Oliveira, J.R.; et al. Community Acquired Pneumonia Among Pediatric Outpatients in Salvador, Northeast Brazil, with Emphasis on the Role of pneumococcus. *The Braz Jour of Infect Dis* 2001; 5(1): 13-20.
102. Nascimento-Carvalho, C.M.; Rocha, H.; Santos-Jesus, R.; Benguigui, Y. Childhood pneumonia: clinical aspects associated with hospitalization or death. *Braz J Infect Dis* 2002; 6(1): 22-28.
103. Nascimento-Carvalho, C.N.; Freitas-Souza, L.S.; Moreno-Carvalho, O.A.; et al. Invasive pneumococcal strains isolated from children and adolescents in Salvador. *J Pediatr* 2003; 79(3):209-14.
104. Nascimento-Carvalho, C.M.; Sousa Marques, H.H. Recommendation of the Brazilian Society of pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Pan Am J Public Health* 2004; 15: 380-7.
105. Nascimento-Carvalho, C.M.; Ribeiro, C.T.; Cardoso, M.R.; Barral, A.; Araújo-Neto, C.A.; et al. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 939-41.
106. Nascimento-Carvalho, C.M.; Cardoso, M.R.; Barral, A.; Araújo-Neto, C.A.; Oliveira, J.R.; et al. Seasonal patterns of viral and bacterial infections among children hospitalized with community-acquired pneumonia in a tropical region. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42: 839-44.
107. Nascimento-Carvalho, C.M.; Cardoso, M.R.; Barral, A.; Araújo-Neto, C.A.; et al. Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia. *Scan Jour of Infect Dis* 2010; 42: 644-49.
108. Nascimento-Carvalho, C.M.; Cardoso, M.R.; Ruuskanen, O.; Lappalainen, M. Sole infection by human metapneumovirus among children with radiographically diagnosed community-acquired pneumonia in a tropical region. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 54: 285-7.

109. Nascimento-Carvalho, C.M.; Cardoso, M.R.; Meriluoto, M.; et al. Human bocavirus infection diagnosed serologically among children admitted to hospital with community-acquired pneumonia in a tropical region. *J Med Virol* 2012; 84: 253-8.
110. Nascimento, L.F.; et al. Análise hierarquizada dos fatores de risco para pneumonia em crianças. *J. Bras. Pneumol* 2004; 30:445-51.
111. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000; 342:225-31.
112. Obando, I.; Muñoz-Almagro, C.; Arroyo, L.A.; et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1390-7.
113. O'Brien, M.A.; Uyeki, T.M.; Shay, D.K.; Thompson, W.W.; Kleinman, K.; et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004; 113:585-93.
114. Overturf, G.D.; 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; 106:367-76.
115. Palafox, M.; Guiscafré, H. Reyes, H.; et al. Diagnostic value of tachypnea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000; 82:41-5.
116. Pavia, M.; Bianco, A.; Nobile, C.G.; et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123:e1103.
117. Peltola, V.; Mertsola, J.; Ruuskanen, O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006; 149:721-24.
118. Pereira, J.C.; Escuder, M.M. The importance of clinical symptoms and signs in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *J Trop Pediatr* 1998; 44:18.
119. Pilishvili, T.; Lexau, C.; Farley, M.M.; et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2010; 201:32.
120. Plouffe, J.F.; Martin, D.R. Re-evaluation of the therapy of severe pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18:963-74.
121. Principi, N. ; Esposito, S.; Marchisio, P.; Gasparini, R.; Crovari, P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22:S207-10.
122. Quintero, D.R.; Fan, L.L. Approach to pleural effusions and empyemas. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A: S151-2.
123. Ramnath, R.R.; Heller, R.M.; Ben-Ami, T.; et al. Implications of early sonographic evaluation of parapneumonic effusions in children with pneumonia. *Pediatrics* 1998; 101:68-71.
124. Raymond, J.; Le Thomas, I.; Moulin, F.; et al. Sequential colonization by *Streptococcus pneumoniae* of healthy children living in an orphanage. *J Infect Dis* 2000; 181:1983.
125. Redd, S.C.; Patrick, E.; Vreuls, R.; et al. Comparison of the clinical and radiographic diagnosis of pediatric pneumonia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88:307-10.
126. Redd, S.C.; Vreuls, R.; Metsing, M.; et al. Clinical signs of pneumonia in children attending a hospital outpatient department in Lesotho. *Bull World Health Organ* 1994; 72:113-18.
127. Rees, J.H.; Spencer, D.A.; Parikh, D.; Weller, P. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK. *Lancet* 1997; 349:402.

128. Rodgers, B.M.; McGahren, E.D. Mediastinum and pleura. In: Principles and Practice of Pediatric Surgery, Oldham, KT, Colombani, PM, Foglia, RP, Skinner, MA (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.929-936.
129. Rudan, I.; Tomaskovic, L.; Boschi-Pinto, C.; et al. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004; 82:895.
130. Rudan, I.; Boschi-Pinto, C.; Biloglav, Z.; et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 408-16.
131. Russell, G. Community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 85:445-6.
132. Ruuskanen, O.; Lahti, E.; Jennings, L.C.; et al. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377:1264-1275.
133. Saglani, S.; Harris, K.A.; Wallis, C.; et al. Empyema: the use of broad range 16S rDNA PCR for pathogen detection. *Arch Dis Child* 2005; 90:70-3.
134. Sandora, T.J.; Harper, M.B. Pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52(4): 1059-81.
135. Sanyal, S.; Smith, P.R.; Saha, A.C.; et al. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:346-8.
136. Saukkoriipi, A.; Palmu, A.; Kilpi, T.; Leinonen, M. Real-time quantitative PCR for the detection of Streptococcus pneumoniae in the middle ear fluid of children with acute otitis media. *Mol Cell Probes* 2002; 16: 385-90.
137. Schultz, K.D.; Fan, L.L.; Pinsky, J.; et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004; 113:1735-40.
138. Schützle, H.; Forster, J.; Superti-Furga, A.; Berner, R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1117.
139. Scott, J.A.; Brooks, W.A.; Peiris, J.S.; Holtzman, D.; Mulhollan, E.K. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest.* 2008; 118:1291-1300.
140. Scott, J.A. The global epidemiology of childhood pneumonia 20 years on. *Bull Word Health Oregan* 2008; 86: 494-496.
141. Seçmeer, G.; Ciftçi, A.O.; Kanra, G.; Ceyhan, M.; Kara, A.; et al. Community-acquired pneumonia and parapneumonic effusions in developing countries. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 51-7.
142. Shankar, K.R.; Kenny, S.E.; Okoye, B.O.; et al. Evolving experience in the management of empyema thoracic. *Acta Paediatr* 2000; 89:417-20.
143. Shoham, Y.; Dagan, R.; Givon-Lavi, N.; Liss, Z.; Shagan, T.; et al. Community-acquired pneumonia in children: quantifying the burden on patients and their families including decrease in quality of life. *Pediatrics* 2005; 115:1213-1219.
144. Siegel, J.D.; Rhinehart, E.; Jackson, M.; et al.. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings 2007. Available at: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Isolation2007.pdf. (Accessed on May 1, 2011).
145. Simbalista, R.; Araújo, M.; Nascimento-Carvalho, C.M. Outcome of children hospitalized with community-acquired pneumonia treated with aqueous penicillin G. *Clinics* (Sao Paulo) 2011; 66: 95-100.
146. Skerrett, S.J. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:531-48.
147. Smyth, A.; Carty, H.; Hart, C.A Clinical predictors of hypoxemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18:31-40.

148. Tan, T.Q.; Mason Jr, E.O.; Barson, W.J.; et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998; 102: 1369-75.
149. Tan, T.Q.; Mason Jr, E.O.; Wald, E.R.; et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; 110:1-6.
150. Techasaensiri, C.; Messina, A.F.; Katz, K.; et al. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:294.
151. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-86.
152. Thomson, A.H.; Hull, J.; Kumar, M.R.; et al. Randomized trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax* 2002; 57:343-7.
153. Toikka, P.; Irjala, K.; Juvén, T.; et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:598.
154. Tuomanen, E.I.; Austrian, R.; Masure, H.R. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332:12801.
155. Van Gils, E.J.; Veenhoven, R.H.; Hak, E.; et al. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 159-302.
156. Van Rossum, A.M.; Wulkan, R.W.; Oudesluys-Murphy, A.M. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:620-30.
157. Virkki, R.; Juven, T.; Rikalainen, H.; et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57:438-40.
158. Vuori-Holopainen, E.; Salo, E.; Saxén, H.; et al. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. *Clin Infect Dis* 2002; 34:583-90.
159. Wexler, E.D.; Knoll, S.; Picard, E.; et al. Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 726-34.
160. Wheeler, J.G.; Jacobs, R.F. Pleural effusions and empyema. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th Ed, Feigin, RD, Cherry, JD, Demmler-Harrison, GJ, Kaplan, SL (Eds), Saunders, Philadelphia, 2009. p.325.
161. Williams, J.V.; Harris, P.A.; Tollefson, S.J.; et al.. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350:443-450.
162. World Health Organization. Acute respiratory infections in children. Geneva 2010. Available at: www.who.int/fch/depts/cah/resp_infections/en/ Accessed on May 2011.
163. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. In: Practical guidelines for outpatient care. Geneva 1995. Available at: www.who.int/fch/depts/cah/resp_infections/en/ Accessed on May 2011
164. World Health Organization/UNICEF joint Statimnt. Management of pneumonia in community settings. Geneva [WHO/FHC/CAH/04/06/2004](http://www.who.int/fch/cah/04/06/2004).

165. Yang, P.C.; Luh, K.T.; Chang, D.B.; et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:29-33.

APÊNDICE

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA (PGPAT/UFBA)**

**Pleural Effusion and Viral Infections among Children with Community-
acquired
Pneumonia**

NASCIMENTO-CARVALHO CM, OLIVEIRA JR, CARDOSO MR, ARAÚJO-NETO C,
BARRAL A, *et al.*

Artigo original submetido à publicação no periódico *Pediatric Pulmonology*. Teve como base os resultados do estudo realizado para dissertação objetivando obtenção do grau Mestre.

Salvador – Bahia

Brasil

2011

REFERENCES

1. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 408-416.
2. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1969-1987.
3. Chetty K, Thomson AH. Management of community-acquired pneumonia in children. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 401-411.
4. Deiros Bronte L, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Hernández González N, Pena García P, del Castillo Martín F. Parapneumonic pleural effusion: an 11-year review. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 40-45.
5. Hijazi Z, Pacsa A, el-Gharbawy F, Chugh TD, Essa S, el Shazli A, Abd el-Salam R, Abd el-Salam R. Acute lower respiratory tract infections in children in Kuwait. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17: 127-134.
6. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH Jr. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
7. Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR, Sobral LS, Viriato D, Souza AL, Saukkoriipi A, Paldanius M, Vainionpää R, Leinonen M, Ruuskanen O. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 939-941.

8. Clark JE, Hammal D, Spencer D, Hampton F. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? *Arch Dis Child* 2007; 92: 394-398.
9. Seçmeer G, Ciftçi AO, Kanra G, Ceyhan M, Kara A, Cengiz AB, Kiper N, Haliloğlu M, Özçelik U, Çağdaş DN. Community-acquired pneumonia and parapneumonic effusions in developing countries. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 51-57.
10. Hernández-Bou S, García-García JJ, Esteva C, Gené A, Luaces C, Muñoz-Almagro C. Pediatric parapneumonic pleural effusion: epidemiology, clinical characteristics, and microbiological diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1192-1200.
11. . Sağlani S, Harris KA, Wallis C, Hartley JC. Empyema: the use of broad range 16S rDNA PCR for pathogen detection. *Arch Dis Child* 2005; 90: 70-73.
12. Galama JM, de Leeuw N, Wittebol S, Peters H, Melchers WJ. Prolonged enteroviral infection in a patient who developed pericarditis and heart failure after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1004-1008.
13. Gerna G, Piralla A, Rovida F, Rognoni V, Marchi A, Locatelli F, Meloni F. Correlation of rhinovirus load in the respiratory tract and clinical symptoms in hospitalized immunocompetent and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2009; 81: 1498-1507.

Summary

Pleural effusion (PE) during community-acquired pneumonia (CAP) has been attributable to bacterial infection. We searched for bacterial and viral pathogens among children with CAP and PE. For viral and bacterial diagnoses nasopharyngeal aspirates and acute- and convalescent-phase blood were collected from 277 children. Laboratory investigations were done for 18 microbes. Chest x-rays were read by a pediatric radiologist unaware of clinical/etiological data. CAP was confirmed by the pediatric radiologist in 206 (74%) cases, 25 (12%) with PE. Either viral or bacterial infections was found in 9 (36%) and 5 (20%), respectively, and viral-bacterial co-infection was detected in 4 (16%) patients with PE. PE was present in 11.3% and 10.6% in the viral and bacterial subgroups, respectively ($P=0.9$). Detected microbes were: rhinovirus (n=3), enterovirus (n=2), *Streptococcus pneumoniae* (n=2), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratory syncytial virus (RSV), influenza A-virus (n=1 each); viral-viral infections were parainfluenza-3 plus influenza A-viruses and RSV plus influenza A-virus (n=1 each). Viral-bacterial infections harboured *S. pneumoniae* (n=3) and *S. negevensis* (n=1) with entero-, parainfluenza 1/3-, influenza B-, RSV or bocaviruses. Viral infection was identified in one third of the hospitalized children with CAP and PE suggesting that PE is not associated with bacterial infection only.

Key words: acute respiratory infection; lower respiratory tract infection; pleural fluid; respiratory viruses.

INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia (CAP), an acute inflammation of the lower respiratory tract due to infection, is a leading cause of childhood morbidity worldwide.¹ In developing countries, CAP is the first cause of childhood mortality in the age group under 5 years.² Several bacteria and viruses have been recognized as causative agents¹ and pleural effusion (PE) is the most common complication of CAP.³ A sharp increase from 18 up to 43 episodes of CAP with PE per 100,000 children aged less than 5 years has been registered recently.⁴ Different studies have reported an association between bacterial infection and PE among children with CAP.^{5, 6} Nonetheless, to our knowledge, viral infections have not been comprehensively investigated in this scenario. We aimed to study the bacterial and viral etiology among children hospitalized with CAP and PE by a thorough search for 18 pathogens.

MATERIALS AND METHODS

We carried out a prospective investigation in previously healthy children aged less than 5 years hospitalized due to CAP at the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, in Salvador, Northeast Brazil, from September/2003 to May/2005. The CAP diagnosis was based on reports of fever or difficulty in breathing plus respiratory complaints and presence of pulmonary infiltrate or pleural effusion on chest x-ray (CXR) on admission. Each child and the respective CXR was initially evaluated by the pediatrician on duty. Later, a senior pediatric radiologist member of the research team, blinded to clinical and etiological data, read the CXR and registered the evaluation into a standardized form which was used for the purpose of this study.

Upon enrolment, after receiving written informed consent, blood samples were collected for culture, serological assays and pneumococcal polymerase chain reaction (PCR), as well as nasopharyngeal aspirates (NPA). Two to four weeks later, a convalescent serum was collected at a follow-up visit for serological assays and titer comparison. A time-resolved fluoroimmunoassay with monoclonal antibodies was used to search for antigens of influenza A and B viruses, respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus types 1, 2, and 3, and adenovirus in NPA. PCR assays were used for detection of rhinoviruses, enteroviruses, human metapneumovirus (HMPV) and human bocavirus (HBoV). Respiratory virus-specific serum IgG antibody titers were determined using enzyme-immunoassays (EIA).⁷ To further investigate acute HBoV infection, IgM and IgG-avidity EIA and HBoV1-4 multiplex quantitative PCR of serum were performed. In addition to blood culture and pneumococcal PCR, bacterial infection was investigated by measuring IgG antibodies against *Streptococcus pneumoniae*, nontypable *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* using an in-house EIA; an in-house microimmunofluorescence (MIF) test was used to measure IgG, IgA, and IgM antibodies to *Chlamydia pneumoniae* and *Simkania negevensis*; *C. trachomatis* IgG antibodies and IgM antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* were measured using a

commercial, solid-phase enzyme immunoassay (Ani Labsystems Ltd., Vantaa, Finland) and a commercial EIA kit (Platelia, Bio-Rad, Marnes la Coquette, France), respectively.⁷

The corrected chi square test was used to compare the proportions. The test was two-tailed with a significance level of 0.05. SPSS software (version 9.0) was used for data analysis. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Bahia.

RESULTS

Out of 277 children enrolled, 206 (74%) had the radiographic diagnosis confirmed by the senior pediatric radiologist. Etiology was established in 165 (80%), out of which bacterial (20%), viral (48.5%) and viral-bacterial mixed (31.5%) infections were found. PE was described in 25 (12%) of the cases and 18 (72%) were males. Age ranged from 5 to 59 months; median and mean were 23 and 25 ± 18 months, respectively. Among children with PE, previous use of oral antibiotic was reported by 4 (16%) and etiology was established in 18 (72%) cases among which bacterial (28%), viral (50%) and viral-bacterial (22%) infections were found. Among all 25 cases with PE, the frequency of the etiology groups was bacterial (20%), viral (36%), viral-bacterial (16%) and unknown (28%). By grouping children with bacterial or viral-bacterial infection into the same subgroup (bacterial), the frequency of PE was 10.6% and 11.3% in the bacterial and exclusively viral infection subgroups, respectively ($P = 0.9$). Exclusively viral or bacterial infections were found in 9 (36%) and 5 (20%) patients, respectively. Detected pathogens were: *Streptococcus pneumoniae* (n=2), *Haemophilus influenzae* (n=1), *Moraxella catarrhalis* (n=1), *Mycoplasma pneumoniae* (n=1), rhinovirus (n=3), enterovirus (n=2), RSV (n=1), influenza A-virus (n=1); viral-viral infections were attributable to parainfluenzavirus types 1/3 plus influenza A-virus and RSV plus influenza A-virus (n=1 each). Viral-bacterial infections were due to parainfluenzavirus types 1/3 with *S. pneumoniae*, enterovirus and *S. pneumoniae*, RSV with influenza B-virus and *S. negevensis*, parainfluenzavirus type 3 with HBoV and *S. pneumoniae* (n=1 each). Table 1 shows the diagnostic criteria used to establish the etiology in each case with detected pathogens. Infection by *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, parainfluenzavirus type 2, adenovirus or HMPV was not identified. The frequency of each pathogen among all children with CAP irrespective of presenting PE has been previously published.⁷

DISCUSSION

The frequency of PE reported herein (12%) is similar to the frequency reported in other study on childhood CAP (9% in a British investigation).⁸ Nonetheless, it is noteworthy that among all children hospitalized with CAP and PE, a probable causative agent was identified in 72%. Our finding differs from the 33% reported by Seçmeer et al. (2008),⁹ in another developing country. Seçmeer et al. (2008)⁹ performed only PE culture for pyogenic bacteria in order to investigate the etiology and this may explain the difference in results. In Spain, by concomitant use of PE culture and PCR to search for pneumococcal infection, etiology was established in 42%.¹⁰ Investigation of only bacterial infections has been the rule in the etiological studies of CAP with PE.⁴ In a British study, by using molecular diagnostic techniques to search for bacterial infections among children with empyema, that is, a sub-group among children with PE, 25% of the cases had no etiology found.¹¹ Michelow et al. (2004)⁶ in the USA reported that etiological agents were identified in 34% of 32 children with CAP and PE, in spite of searching for both viral and bacterial infection. They used only viral culture method to search for rhino- and enteroviruses and this may be the reason for the different results

An association between bacterial infection and PE among children with CAP has been reported.^{5,6} Nonetheless, methodological constraints might have yielded biased results. In the study by Hijazi et al. (1997)⁵ in Kuwait, only RSV, influenza A- and B-viruses, parainfluenzavirus types 1 and 3 and adenovirus were investigated. Actually, the majority of the viral infections reported in our study were attributable to rhinoviruses and enteroviruses detected by PCR assays. Enteroviruses have been detected by PCR in the pleural fluid of an immunocompromised patient while he was alive after development of pneumonia with PE.¹² After the patient's death, enteroviral RNA was detected also in his lungs, liver, and spleen, indicating a generalized infection.¹² In immunocompetent pediatric patients, the pathogenic effect of rhinovirus has been associated with lower respiratory tract infections in the absence of other viral agents when viral load is high.¹³

This study has limitations that must be emphasized: the investigation of each pathogen was performed by searching for its presence in the host or the host response to its presence. Moreover, the clearance of the infective organism was not documented at the convalescent visit. This analysis is based only on a small number of cases ($n = 25$) which increases the potential for chance findings and classic bacterial agents of PE like *Staphylococcal aureus* and group A streptococcal infections were not searched for. Six of our nine exclusively viral infections were diagnosed only by virus detection in the NPA (Table 1). Detection of a virus in the nasopharynx does not necessarily show that the patient has pneumonia induced by that virus as its presence may be due to persistence, prolonged shedding, mucosal contamination or just upper respiratory tract infection. Five of our 18 cases with one agent detected was a virus from NPA which has not been normally associated with CAP (rhinovirus and enterovirus). However, additional HBoV NPA-PCR-positive children with non-diagnostic serology were not included. Ideally, the etiology of PE should be established by showing the presence of the causative agent in the PE. Therefore, our results raise the necessity to investigate PE etiology by searching for bacterial and viral agents in the pleural fluid, using molecular methods to detect all possible causative agents.

Viral infection was identified among one third of children hospitalized with CAP and PE. When searching for viral and bacterial infection thoroughly, PE is not associated with bacterial infection only.

ANEXO 1



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
 (versão outubro/99) Para preencher o documento, use as indicações da página 2.

1. Projeto de Pesquisa: Estudo da Etiologia de Pneumonia Adquirida na Comunidade por Métodos Específicos e Não Invasivos em Crianças Brasileiras Hospitalizadas			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) Ciências da Saúde – Medicina		3. Código: 4.01	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) D, E
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso)		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3 opções) Pneumonia, Etiologia, <i>Streptococcus pneumoniae</i>			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos 300 No Centro : 300 Total: 300		10. Grupos Especiais : <18 anos (x) Portador de Deficiência Mental () Embrião /Feto () Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) () Outros () Não se aplica ()	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho			
12. Identidade: 1.771.521-09		13. CPF.: 242.644.315-49	19. Endereço (Rua, n.º): Prof. Aristides Novis
14. Nacionalidade: Brasileira		15. Profissão: Médica / Professor	20. CEP: 40.210-630
16. Maior Titulação: Doutor		17. Cargo: Professor Adjunto	21. Cidade: Salvador
18. Instituição a que pertence: Universidade Federal da Bahia		23. Fone: 71.2357869	22. U.F. Bahia
		24. Fax: 71.2357869	25. Email: nascimentoocaryalho@hotmail.com
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.</p> <p>Data: <u>18/02/2002</u> Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho Assinatura</p>			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira		29. Endereço (Rua, n.º): Rua Padre Feijó, s/n - Canela	
27. Unidade/Órgão: Pediatria		30. CEP: 40.110-160	31. Cidade: Salvador
28. Participação Estrangeira: Sim (x) Não ()		33. Fone: 71.3396102/6108	32. U.F. Bahia
		34. Fax: 71.3396100	
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (x) Nacional () Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução</p> <p>Nome: <u>VANDA Mª MOTA DE MIRANDA</u> Cargo: <u>Coordenadora do C.P.P.H.U.</u> Data: <u>18/02/2002</u> Vanda Mota de Miranda Assinatura do C.P.P.H.U.</p>			
PATROCINADOR Não se aplica ()			
36. Nome: PRODOC		39. Endereço: Rua Basílio da Gama, 6 - Canela	
37. Responsável: Profª. Maria Hilda		40. CEP: 40.110-040	41. Cidade: Salvador
38. Cargo/Função: Coordenador de Pesquisa		43. Fone: 71.3365151	42. UF Bahia
		44. Fax: 71.3363563	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP			
45. Data de Entrada: <u>05/03/02</u>	46. Registro no CEP: 050/02	47. Conclusão: Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Data: <u>05/06/02</u>	48. Não Aprovado () Data: / /
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: / /			
Encaminho a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação ()		53. Coordenador/Nome: <u>Maria Theresa de Fedeles</u> Anexar o parecer consubstanciado	
52. Data: / /		Assinatura: <u>Maria Theresa de Fedeles</u> PRESIDENTE	
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. Nº Expediente :		56. Data Recebimento :	
		57. Registro na CONEP:	
55. Processo :			
58. Observações:			

APROVADO pelo CEP-
HUPES/UFBA.
 05/06/02 *[Assinatura]*

ANEXO 2



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 1447/2003

Registro CONEP: 7129 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 050/02

Processo nº 25000.159018/2002-18

Projeto de Pesquisa: "Estudo da etiologia de pneumonia adquirida na comunidade por métodos específicos e não invasivos em crianças brasileiras hospitalizadas".

Pesquisador Responsável: DRª. Cristina Maria Costa Nascimento de Carvalho

Instituição: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos / UFBA

Área Temática Especial: Cooperação estrangeira

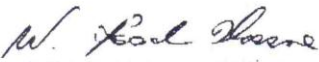
Ao se proceder à análise das respostas às considerações da CONEP no Parecer nº 257/2003, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a) foram atendidas as solicitações do referido parecer;
- b) o projeto preenche, de modo geral, os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- c) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 10 de setembro de 2003


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS