CRISTINA RYOKA MIYAO YOSHIOKA

**Estudo das pneumonias causadas por
Streptococcus pneumoniae em crianças
internadas na enfermaria de pediatria do Hospital
Universitário da Universidade de São Paulo**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção de título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Dr. Alfredo Elias Gilio

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Yoshioka, Cristina Ryoka Miyao

Estudo das pneumonias causadas por *Streptococcus pneumoniae* em crianças internadas na enfermaria de pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo / Cristina Ryoka Miyao Yoshioka. -- São Paulo, 2009.

**Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria.**

Área de concentração: Pediatria.

Orientador: Alfredo Elias Gilio.

**Descritores: 1.Pneumonia/complicações 2.Pneumonia pneumocócica
3.*Streptococcus pneumoniae* 4.Sorotipagem 5.Testes de sensibilidade
microbiana 6.Variações sazonais 7.Vacinas pneumocócicas**

*A memória da minha mãe Yumiko que não mediu esforços
para oferecer as possibilidades de trilhar um caminho melhor.
Saudades!*

*Ao meu pai Tomohiko pela sua sabedoria e por sempre
acreditar em mim.*

*Ao meu marido Leopoldo pelo carinho, paciência e
compreensão.*

*Aos meus filhos Kenzo e Cintia que são maravilhosos e são os
meus tesouros que se tornam mais reluzentes a cada dia.*

A todos os meus familiares com muito carinho!

Agradecimentos

Ào Dr Alfredo Elias Gilio, meu orientador a quem devo os ensinamentos que me fizeram crescer. Agradeço a confiança e por ter aceito o desafio de caminhar junto nesse percurso.

À Dra Selma Betta pelo grande apoio nesta jornada acompanhada da amizade e incentivo.

À Dra Denise Swei, obrigado pela amizade, apoio, pelas horas difíceis, conselhos e desabafos.

À Dra Beatriz Marcondes pelo apoio, disponibilidade e companhia nesta trajetória.

À Angela Paes e Dr Shieh Asin pela análise estatística.

Ào laboratório do Instituto Adolfo Lutz, particularmente à Dra Cristina Brandileone pela atenção e conhecimento do tema abordado.

À toda a equipe da Enfermaria de Pediatria, Pronto Atendimento e Unidade de Terapia Intensiva, assim como o Laboratório do Hospital Universitário da USP sem os quais não teria sido possível a realização deste estudo.

À todos, que mesmo não tendo seus nomes citados, direta ou indiretamente participaram e contribuíram nas etapas vivenciadas para a realização desta dissertação.

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

%	-porcentagem
$\leq$	-menor ou igual
$\geq$	-maior ou igual
=	-igual
<	-menor
>	-maior
Nº	-número
CIM	-concentração inibitória mínima
$\mu\text{g/mL}$	-microgramas por mililitros
mg/dL	-miligramas por decilitro
Kg	-quilogramas
UI	-unidade internacional
GMC-CIM	-média geométrica da concentração inibitória mínima
BCP	- broncopneumonia
Pn	- pneumonia
Et al.	- e colaboradores
HU	-Hospital Universitário
USP	-Universidade de São Paulo
CLSI	-Clinical and Laboratory Standards Institute
Sireva	- Projeto Sistema Regional de Vacinas

Lista de figuras

Figura 1:	Distribuição dos casos de pneumonia pneumocócica conforme os meses do ano.	17
Figura 2:	Distribuição dos casos de pneumonia pneumocócicas comparado aos casos com diagnóstico de Pneumonia/Broncopneumonia de todas as causas.	18
Figura 3:	Material de isolamento do pneumococo e seus respectivos número de casos.	18
Figura 4:	Distribuição dos sorotipos mais freqüentes nos casos de pneumonia pneumocócica.	19
Figura 5:	Distribuição mensal dos sorotipos mais freqüentes.	20
Figura 6:	Distribuição dos sorotipos mais freqüentes no decorrer dos anos (com sorotipagem até setembro de 2008).	20
Figura 7:	Comparação da incidência dos sorotipos mais frequentes por múltiplas comparações de Newman-Keuls.	21
Figura 8:	Distribuição dos sorotipos mais freqüentes conforme a faixa etária.	22
Figura 9:	Distribuição dos casos conforme as CIM para penicilina	23
Figura 10:	Média geométrica das CIMs para a penicilina ao longo dos anos e a correlação com a faixa etária ≤ 2 anos e > 2 anos.	24

Figura 11:	Análise das média geométrica das CIM ($\mu\text{g/mL}$) das faixas etárias ≤ 2 anos e > 2 anos por comparações de Newman-Keuls.	24
Figura 12:	Média geométrica das CIM ($\mu\text{g/mL}$) para penicilina dos sorotipos mais freqüentes.	26
Figura 13:	Média geométrica das CIM ($\mu\text{g/mL}$) para penicilina do sorotipo 14 no decorrer dos anos.	26
Figura 14:	Distribuição dos casos conforme a faixa etária.	28
Figura 15:	Porcentagem de complicações no decorrer dos anos.	32
Figura 16:	Complicações mais frequentes de pneumonia pneumocócica	33
Figura 17:	Distribuição das GMC-CIM para a penicilina dos casos complicados e não complicados .	39

Lista de tabelas

Tabela 1:	Distribuição das pneumonias pneumocócicas (Pn pneum) em relação ao número de internações na enfermaria com diagnóstico de broncopneumonia (bcp) ou pneumonia (pn) durante o período de estudo.	16
Tabela 2:	Mediana de idade (em meses) dos sorotipos mais freqüentes.	22
Tabela 3:	Distribuição das CIM dos sorotipos mais freqüentes.	25
Tabela 4:	Sensibilidade dos pneumococos isolados aos outros antimicrobianos.	27
Tabela 5:	Distribuição da CIM para penicilina dos pneumococos isolados conforme o uso prévio de antibiótico.	29
Tabela 6:	Distribuição das CIMs para penicilina dos pneumococos isolados conforme a frequência nas creches em < 2 anos.	30
Tabela 7:	Prevalência dos sorotipos associados à resistência conforme a frequência ou não em creche ($\leq$ 2 anos de idade).	30
Tabela 8:	Diferenças clínicas entre pneumonias com e sem complicações.	34
Tabela 9:	Casos com empiema e sua associação com outras complicações.	36

Tabela 10:	Comparação da frequência dos sorotipos conforme a presença ou ausência de complicações	38
Tabela 11:	Porcentagem dos sorotipos conforme a presença de empiema e derrame pleural não complicado	38
Tabela 12:	Distribuição das CIMs conforme a presença ou ausência de complicações.	40

Resumo

Yoshioka CRM. Estudo das pneumonias pneumocócicas das crianças internadas na enfermaria de pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.

Introdução: Atualmente a incidência anual de pneumonia adquirida na comunidade nos países em desenvolvimento é de 150,7 milhões de casos entre crianças menores de 5 anos de idade, dos quais 11 a 20 milhões (7-13%) necessitam de internação hospitalar devido à gravidade. O tratamento geralmente é empírico mas o *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico bacteriano. É necessário manter monitoramento dos sorotipos e padrão de resistência para melhor orientação terapêutica.

Metodologia: Estudo de coorte retrospectivo com inclusão de 107 crianças com diagnóstico clínico e radiológico de pneumonia e com isolamento de *Streptococcus pneumoniae* em sangue e ou líquido pleural no período de janeiro de 2003 a outubro de 2008. Realizado determinação de concentração inibitória mínima (MIC) para penicilina e antibiograma para outros antimicrobianos. A sensibilidade para penicilina utilizada foi conforme Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2008. Realizado sorotipagem de 96 cepas de pneumococos (89,7%) e analisados os dados da população em estudo e da evolução clínica.

Resultados: Cerca de 47,5% das internações na enfermaria foram por pneumonia ou broncopneumonia e a média de positividade em cultura para pneumococo (sangue e ou líquido pleural) foi de 2,5%. Houve uma sazonalidade bem definida da pneumonia

pneumocócica. Cerca de 70% ocorreram nos meses de junho a outubro. A mediana de idade foi de 23 meses (82,2% < 5 anos); predomínio do sexo masculino (58,9%); utilização de antibioticoterapia nos dois meses prévios à internação de 23,4%; frequência em creche no menores de 2 anos de 36,4%; apenas um caso com vacinação heptavalente completa; doença associada em 44,9% sendo a mais freqüente a sibilância (77,1%); tempo de febre e de sintomas respiratórios antes da admissão foi de 4 dias; necessidade de oxigenoterapia não invasiva em 70,1% com tempo médio de utilização de 4 dias; necessidade de ventilação mecânica em 19,6%, mediana do tempo de internação de 9 dias. Em 62% houve complicações sendo as mais freqüentes: empiema (53%) e efusão pleural não complicada (42%). As crianças com empiema tiveram mais pneumonia necrotizante, abscesso pulmonar, sepse, pneumotórax, necessidade de decorticação e ainda maior mortalidade (todas com $p < 0,05$). As crianças com complicações tiveram mais dias de sintomas respiratórios antes da admissão (3x5 dias), mais tempo de febre após o início de antibiótico (1x4,5 dias), necessitaram de oxigenoterapia não invasiva (58,5x77,3%) e ventilação mecânica (7,3x27,3%) por tempo maior e permaneceram por mais tempo internados (5x12 dias). Das 107 cepas de pneumococo, 100 (93,5%) foram sensíveis à penicilina e 7 (6,5%) de sensibilidade intermediária. Todas as cepas testadas foram sensíveis para rifampicina e vancomicina e ainda mantiveram boa sensibilidade para clindamicina, cloranfenicol, ceftriaxone, eritromicina e levofloxacina. Cinco cepas foram multiresistentes. Notou-se que a média geométrica das concentrações

inibitórias mínimas (GMC) para penicilina foram maiores nas crianças com complicações. Os sorotipos mais freqüentes foram: 14(36,5%), 1(16,7%) , 5(14,6%) e 6B(6,3%). O sorotipo 14 apresentou a maior GMC para penicilina e houve um aumento progressivo no decorrer dos anos de estudo. A cobertura dos sorotipos pela vacina heptavalente seria de 53,1% e esta cobertura menor se deve principalmente ao sorotipo 1 e 5, que corresponde a 31,3% dos casos . A cobertura dos sorotipos associados à resistência seria de 94,2%. A cobertura pela vacina 10-valente seria de 86,5% e com a 13-valente seria de 96,9%.

Três casos que evoluíram para óbito (2,8%) tinha mediana de idade de 18 meses, todos do sexo masculino, todos com concentração inibitória mínima para penicilina $\leq 1\mu\text{g/mL}$, todos evoluíram com empiema e sepse. Dois foram do sorotipo 5 e um do sorotipo 14. Conclusões: Aproximadamente 2,5% das crianças internadas com diagnóstico de pneumonia foram diagnosticadas como pneumonia pneumocócica. Verificamos uma sazonalidade bem definida. Houve complicações em 62% dos casos. As mais freqüentes foram : empiema e a efusão pleural não complicada. Evidenciou-se uma GMC para penicilina maior nas crianças com complicações comparadas às crianças com ausência de complicações. Os sorotipos mais freqüentes foram 14, 1, 5 e 6B sendo que os sorotipos 1 e 5 totalizam 31,3%. A cobertura pela vacina heptavalente dos sorotipos isolados seria de 53,1%. A sensibilidade para penicilina dos pneumococos isolados de pneumonia foi de 93,5%. Assim, a opção terapêutica continua sendo a penicilina.

Descritores: 1.Pneumonia/complicações 2.Pneumonia pneumocócica
3.*Streptococcus pneumoniae* 4.Sorotipagem 5.Testes de sensibilidade
microbiana 6.Variações sazonais 7.Vacinas pneumocócicas

Summary

Yoshioka, C.R.M. Study of the pneumococcal pneumonia of the children's hospitalized in the pediatrics ward at the University Hospital of the University of São Paulo [dissertation], São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo, 2009.

Introduction: Currently, the annual incidence of the acquired pneumonia in the developing country communities are around 150.7 million cases, among children's under 5 years of age, and 11 to 20 million (7-13%) of those require hospitalization due to their gravity. In general, the treatments used to be empirical, however, it is important to be noted that *Streptococcus pneumoniae* is far the major bacterial etiologic agent. It is necessary to keep monitoring the serotypes and the pattern of resistance in order to improve the therapy guidance. Methodology: Retrospective cohort study with inclusion of the 107 children's with clinical and radiological diagnosis of the pneumonia, and the isolation of *Streptococcus pneumoniae* in the blood and/or pleural fluid – during the period of January 2003 to October 2008. It was performed determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) related to the penicillin and other antibiotics. The sensitivity analysis to the penicillin was based on Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2008, recommendations. They were performed serotyping in 96 pneumococcal strains (89.7%) and they were analyzed data's referred to the considered population and their clinical course. Results: About 47.5% of admissions in the ward were caused by pneumonia or bronchopneumonia, and the average positive occurrences in the pneumococcal (blood and / or pleural) culture

were 2.5%. It was noted a clear seasonality phenomena of the pneumococcal pneumonia. About 70% of the cases occurred during months of June to October. The median age was 23 months (82.2% < 5 years); with predominance of males (58.9%); in the 23,4% of the cases the antibiotic therapy was used during two months prior to the admission; the daycare frequency of the child's less than 2 years were 36.4%; only one case with complete vaccination heptavalent; associated disease was detected in the 44.9% of the cases and the most frequent was wheezing (77.1%); time of fever and respiratory symptoms before admission were 4 days; the need for noninvasive oxygen therapy occurred in 70.1% being 4 days of the average time of the use; the need for mechanical ventilation occurred in 19.6%; the median period of stay were 9 days. In 62% of the cases there were the most frequent complications: empyema (53%) and non-complicated pleural effusion (42%). The children's with empyema had more necrotizing pneumonia, lung abscess, sepsis, pneumothorax, need for decortication, and even higher mortality (all with $p < 0.05$). The children's with complications had more days of respiratory symptoms before admission (3x5days), more time of the fever after initiation with antibiotic (1x4, 5days), they need noninvasive oxygen therapy (58,5 x77, 3%) and mechanical ventilation (7 , 3x27, 3%) for more time and remained hospitalized during longer period(5x12 days). Among 107 pneumococcal strains, 100 (93.5%) were susceptible to penicillin and 7 (6.5%) presented intermediate sensitivity. All strains tested were sensitive to rifampicin and vancomycin, and they maintained good sensitivity to clindamycin, chloramphenicol, ceftriaxone, erythromycin and levofloxacin.

Five strains were multi-resistant. It was noted that the geometric mean of minimum inhibitory concentrations (GMC) to penicillin were higher in children with complications. The most frequent serotypes were: 14 (36.5%), 1 (16.7%), 5 (14.6%) and 6B (6.3%). The serotype 14 presented the highest GMC for penicillin and it was verified a progressive increase during the years of the study. The coverage of serotypes by the heptavalent vaccine would be cover 53.1% and this less coverage is represented by serotype 1 and 5, which corresponds to 31.3% of the cases. The coverage of serotypes associated with resistance would be 94.2%. The coverage of the 10-valent vaccine would be 86.5% and for 13-valent would be 96.9%.

Three cases that carried to died (2.8%) had median age of 18 months, all they male, all they with minimum inhibitory concentration for penicillin $\leq 1\mu\text{g/mL}$, all they progressed to empyema and sepsis. Two of them were serotype 5 and one of them was serotype 14. Conclusions: Approximately 2.5% of children were admitted with diagnosis of pneumonia were diagnosed as pneumococcal pneumonia. It was verified a clear seasonality phenomena. They were observed complications in 62% of the cases. The most frequent were: empyema and non-complicated pleural effusion cases. It was confirmed a higher GMC for penicillin in children with complications compared to the children without complications. The most frequent serotypes were 14, 1, 5 and 6B and the serotypes 1 and 5 accounted 31.3%. The coverage of heptavalent vaccine for the isolated serotypes would be 53.1%. The sensitivity to the penicillin of the isolated pneumococcal was 93.5%. Therefore, the therapy option remains being the penicillin.

Descriptors:1-Pneumonia/complications 2-Pneumococcal pneumonia
3-*Streptococcus pneumoniae* 4-Serotyping 5-Microbial sensitivity tests
6- Seasonal variations 7- Pneumococcal vaccines.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 JUSTIFICATIVA	8
3 OBJETIVOS	8
3.1 Objetivo geral	8
3.2 Objetivos específicos	9
4 METODOLOGIA	8
4.1 Características da Unidade	9
4.2 Desenho de Estudo	10
4.3 Critérios de Inclusão	11
4.4 Critérios de Exclusão	11
4.5 Diagnóstico de pneumonia e broncopneumonia	11
4.6 Diagnóstico das complicações	11
4.7 Isolamento e sorotipagem dos <i>Streptococcus pneumoniae</i>	12
4.8 Classificação da sensibilidade à penicilina conforme Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2008	14
4.9 Dados de caracterização da população	14

4.10 Análise Estatística	15
 5 RESULTADOS	 16
5.1 Prevalência das pneumonias, broncopneumonias e pneumonias pneumocócicas	16
5.2 Distribuição das pneumonias de todas as causas e das pneumonias pneumocócicas de acordo com os meses do ano	17
5.3 Material de isolamento do pneumococo	18
5.4 Sorotipos de pneumococo isolados	19
5.5 Sorotipos de pneumococo isolados ao longo do ano	19
5.6 Distribuição dos sorotipos ao longo dos anos	20
5.7 Distribuição dos sorotipos de pneumococo de acordo com a faixa etária	21
5.8 Mediana de idade dos sorotipos mais freqüentes	22
5.9 Sensibilidade à penicilina dos pneumococos isolados	22
5.10 Média geométrica das CIMs para penicilina os pneumococos isolados	23
5.11 Relação entre o sorotipo de pneumococo e a CIM para penicilina	25

5.12 Sensibilidade dos pneumococos isolados a outros antimicrobianos	27
5.13 Distribuição dos casos de acordo com a idade	28
5.14 Distribuição dos casos segundo o sexo	29
5.15 Utilização prévia de antibiótico	29
5.16 Frequência em creche ou instituição	29
5.17 Vacinação anti-pneumocócica conjugada prévia	31
5.18 Presença de doenças associadas	31
5.19 Tempo de sintomas respiratórios e tempo de febre antes da admissão	31
5.20 Descrição das complicações	31
5.21 Comparação entre as pneumonias pneumocócicas com e sem complicações	33
5.22 Descrição dos casos de empiema pleural	34
5.23 Utilização de oxigenoterapia	36
5.24 Tempo de internação	36
5.25 Tratamento antimicrobiano	37
5.26 Descrição dos casos que evoluíram para óbito	37
5.27 Sorotipos de pneumococo isolados nos casos de pneumonia complicada	38
5.28 Comparação das CIMs para penicilina dos pneumococos isolados dos casos com e sem complicações	39

5.29 Correlação dos sorotipos isolados com os sorotipos vacinais	40
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÕES	63
8 ANEXOS	65
9 REFERÊNCIAS	80

1 INTRODUÇÃO

Atualmente a estimativa mundial da incidência de pneumonia adquirida na comunidade nos países em desenvolvimento, entre crianças menores de 5 anos de idade, é de cerca de 0,29 episódios/criança/ano. Isto equivale a uma incidência anual de 150,7 milhões de casos, dos quais 11 a 20 milhões (de 7 a 13%) necessitam de internação hospitalar devido à gravidade (Farha et al.,2005; Rudan et al.,2005). A pneumonia nesta faixa etária é responsável por um quinto das mortes, principalmente em países em desenvolvimento (Bryce et al.,2005).

A incidência de pneumonia em países em desenvolvimento é 10 vezes maior que em países desenvolvidos (MacCracken,2000; Pechere,1995). Nestes países, além de serem mais frequentes e mais graves, causam maior mortalidade (McIntosh,2002).

Segundo o Boletim da Organização Mundial de Saúde de 2008 (Rudan et al.,2008) o Brasil está entre os 15 países de maior incidência de pneumonia com 0,11 episódios/criança/ano, o que equivale a 1,8 milhões de casos/ano. No Brasil, as pneumopatias agudas são responsáveis por 11% das mortes em crianças com idade inferior a um ano e por 13,5% na faixa etária entre um e quatro anos (Ministério da Saúde,2005). Em 2004, em crianças abaixo de 5 anos a frequência de internações por pneumonia foi de 2.500/100.000 e a taxa de mortalidade por doença respiratória atingiu 25/100.000/crianças/ano (Ministério da Saúde,2005).

No Distrito de Saúde do Butantã, segundo dados de 2008 da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, a pneumonia foi a primeira causa de morte (11,9%), na faixa etária de 1 a 4 anos (Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo,2009).

Apesar da maioria das pneumonias serem de causa viral, aproximadamente 20 a 30% são causadas por bactérias (Miller et al.,1999). As pneumonias bacterianas podem ser graves, sendo responsáveis por aproximadamente 3 milhões de óbitos por ano no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento (Henrichsen et al.,1995). Entre os agentes de pneumonia bacteriana o *Streptococcus pneumoniae* é o mais importante principalmente na faixa etária menor de 5 anos de idade (exceto no período neonatal).

O estudo nacional mais expressivo em relação à etiologia bacteriana foi realizado em São Paulo (Ejzenberg et al.,1986) entre 1978 e 1982. Foi um estudo prospectivo que avaliou 102 crianças de um mês a 11,5 anos de idade, com pneumonia aguda, utilizando o aspirado pulmonar como espécime para a identificação bacteriológica. A positividade final foi de 61,8%, sendo, dentre o total de casos, 23,5% para *Streptococcus pneumoniae* e 15,6% para *Haemophilus influenzae*.

Existem atualmente 91 sorotipos imunologicamente diferentes de *Streptococcus pneumoniae* identificados com base nos antígenos polissacarídicos da cápsula e agrupados em 46 sorogrupos baseados nas semelhanças imunológicas (Henrichsen,1995) . Uma revisão de mais de 70

estudos concluiu que 10 sorogrupos são responsáveis pela maioria das doenças invasivas em diferentes regiões geográficas. Os principais são os sorogrupos 1, 6, 14, 19 e 23 (Hausdorff et al.,2000). Estes sorogrupos são responsáveis por 60 a 80% das infecções, dependendo da região do mundo.

No Brasil a vigilância laboratorial do *Streptococcus pneumoniae* é realizada desde 1993 pelo Projeto Sistema Regional de Vacinas (Sireva), patrocinado pela Organização Pan-Americana da Saúde e pelo Ministério da Saúde (Fundação Nacional de Saúde). De acordo com os seus resultados, 63 sorotipos foram identificados de 1993 a 1999, numa amostra de 4858 casos de doença pneumocócica invasiva (DiFabio et al.,2001). A análise de associação do tipo capsular com diagnóstico clínico indica que 11 tipos capsulares causam 86,2% das pneumonias, 78,3% das meningites e 76,9% das sepse ou bacteremia. A correlação entre tipos capsulares e diagnóstico clínico revela algumas diferenças entre os países. No Brasil, os sorotipos com forte associação com a pneumonia são: sorotipo 14 (33,1%), 1 (12%), 5 (11,2%), 6A/6B (10,5%), 23F (4,4%) e 19A (3,7%). Os sorotipos mais freqüentemente associados com resistência à penicilina, nos casos de pneumonia, foram em ordem decrescente: 14, 6B, 23F, 19A e 9V.

Vários estudos têm notado uma alta prevalência de pneumonias graves causadas pelos sorotipos 1 (Fletcher et al.,2006; Byington et al.,2006; Lewis et al.,2002) e 3 (Byington et al.,2006) em crianças.

A vacina conjugada heptavalente (7-V) contém sete sorotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18 C, 19F e 23F . Em crianças menores, a cobertura da vacina 7-V

para os pneumococos causadores de doença invasiva é alta nos EUA, Canadá e Austrália (80-90%), seguido da Europa e África (70-75%), América Latina (cerca de 65%) e Ásia (aproximadamente 50%) (Hausdorff et al.,2000).

Atualmente, duas vacinas conjugadas para pneumococo estão em fase de estudo clínico, a vacina 10-valente conjugada à glicoproteína D do *Haemophilus influenzae* com cobertura adicional para sorotipo 1,5 e 7F e a 13-valente que amplia a cobertura para sorotipos 1, 3, 5, 6 A, 7F e 19 A (Shouval et al.,2009).

Após a introdução da vacina heptavalente foram notados nos vários países, alterações epidemiológicas nas doenças invasivas pneumocócicas. No trabalho de Kaplan et al.em 2004, durante 9 anos (1994-2002), o número anual de infecção pneumocócica invasiva em crianças menores de 2 anos de idade declinou 58% em 2001 e 66% em 2002. Se somente os sorotipos incluídos na vacina heptavalente forem considerados este declínio foi de 63% em 2001 e 77% em 2002. A grande redução se verificou para o sorotipo 14 (89% em 2002).

As complicações estão presentes em aproximadamente 40 a 50% das crianças hospitalizadas com pneumonia pneumocócica (Tan et al.,2002; Wexler et al.,2006). Nos Estados Unidos a freqüência de complicações em crianças internadas aumentou de 23 para 53% entre 1994 e 1999²⁰. As complicações potenciais incluem efusão pleural, empiema, abscesso pulmonar, pneumonia necrotizante, atelectasia, pneumatocele e

pneumotórax (Tan et al.,2002; Wexler et al.,2006; Byington et al.,2002; Ramphul et al.,2006).

Efusão pleural ocorre no mínimo em 40% das pneumonias bacterianas, das quais 60% resultam em formação de empiema em todas as faixas etárias (Bryce et al.,2005; Givan et al.,1998). Estudos recentes tem notado aumento na incidência de empiema em crianças (Byington et al.,2002; Rees et al.,1997; Playfor et al.,1997;Thompson et al.,1999). Outros estudos tem sugerido alterações na etiologia dos empiemas em crianças, incluindo o aumento de resistência dos microorganismos bem como o declínio na incidência de *Streptococcus pneumoniae* (Tan et al.,2002; Sarihan et al.,1998; Hardie et al.,1998; Whitney et al.,2000).

Os pontos de corte de CIM (Concentração Inibitória Mínima) para penicilina dos pneumococos, que foram estabelecidos no final dos anos 70, surgiram da necessidade de se assegurar sucesso no tratamento da meningite pneumocócica.

Nas três últimas décadas evidenciou-se uma CIM dos pneumococos para penicilina cada vez mais alta , com aumento da porcentagem de cepas com sensibilidade intermediária e resistentes à penicilina (Berezin et al.,1996;Pradier et al.,1997; Fenoll et al.,1998; Pradier et al.,1997; Fenoll et al.,1998; Whitney et al.,2000).

No estudo realizado pelo Projeto Sireva entre 1993 e 2004, com isolamento de 6470 cepas de pneumococos, das quais 19,1% com

diagnóstico de pneumonia verificou que as cepas resistentes à penicilina aumentaram de 10,2 para 27,9% (Brandileone et al.,2006).

Em consequência deste aumento de resistência o uso de penicilina tem sido abandonado, tanto para tratamento empírico como também tratamento direcionado por cultura. A penicilina têm sido substituída por antibióticos mais caros e de amplo espectro. Entretanto, estudos retrospectivos (Palleres et al.,1987) e prospectivos (Palleres et al.,1995) envolvendo adultos e crianças (Friedland et al.,1992), demonstraram que os resultados do tratamento com penicilina das pneumonias pneumocócicas causadas por cepas resistentes não diferiam dos resultados obtidos com outros antimicrobianos,sugerindo que os pontos de corte utilizados para meningite não se aplicavam para a pneumonia. Outros estudos multicêntricos confirmaram estes resultados (Song et al.,2004b; Yu et al.,2003).

Através destes estudos, bem como uma revisão e reavaliação dos dados de microbiologia, farmacocinética e farmacodinâmica, em janeiro de 2008 o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) publicou uma revisão dos pontos de corte de susceptibilidade do pneumococo à penicilina (Chernick et al.,2006).

A classificação atual da sensibilidade do pneumococo segundo o MIC para penicilina em doenças não meníngeas é: sensível se $CIM \leq 2 \mu g/mL$, resistência intermediária se $CIM = 4 \mu g/mL$ e resistente se $CIM \geq 8 \mu g/mL$. Para

as meningites é considerado sensível se $CIM \leq 0,06 \mu\text{g/mL}$ e resistente se $CIM \geq 0,12 \mu\text{g/mL}$ (CLSI,2008) .

Os sorotipos mais importantes associados à resistência são : 6B, 9V, 19F 14, 23F, 6A e 19A . Destes, cinco sorotipos (6B, 9V, 19F, 14 e 23F) estão contidos na vacina conjugada heptavalente. Os dois sorotipos (19A e 6A) não contemplados na vacina são sorotipos imunologicamente relacionados aos sorotipos da vacina heptavalente , mas somente o 6A tem diminuído pela vacina conjugada (Dagan et al.,2005).

Alguns estudos têm demonstrado uma significativa associação entre mortalidade e $CIM \geq 4 \mu\text{g/mL}$ para penicilina nas pneumonias causadas por *Streptococcus pneumoniae* (Feikin et al.,2000;Metlay et al.,2000). Um estudo dos pesquisadores do CDC encontrou que após uma admissão hospitalar de 4 dias o risco de morte é sete vezes maior em pacientes infectados por pneumococo com $CIM \geq 4 \mu\text{g/mL}$ (Feikin et al.,2000).

As pneumonias pneumocócicas comunitárias com CIM para penicilina $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ respondem adequadamente ao tratamento com penicilina na dose de 100.000UI-300.000UI/Kg/dia (Chernick et al.,2006). Para os pneumococos com MIC acima desse valor são necessários maiores estudos para se determinar as doses adequadas conforme o nível de resistência do pneumococo. Uma das razões da melhor resposta nos casos de pneumonia é a grande perfusão ao nível dos alvéolos em comparação com os outros órgãos (Heffelfinger et al.,2000).

2 JUSTIFICATIVA

O tratamento das pneumonias na criança é geralmente empírico, mas o *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico bacteriano. Os aspectos epidemiológicos da pneumonia pneumocócica variam de um país a outro, de uma região a outra e na mesma região ao longo do tempo, o que determina a necessidade de avaliações locais periódicas. Dessa forma, é necessário manter o monitoramento dos sorotipos e do padrão de resistência antimicrobiana dos pneumococos para uma melhor orientação terapêutica e definição de estratégias de controle (Hausdorff et al.,2000; Sniadack et al.,1995).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estudar as pneumonias pneumocócicas em crianças internadas na Enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário da USP.

3.2 Objetivos Específicos:

1. Verificar a prevalência de pneumonia pneumocócica e seus sorotipos conforme os meses do ano.
2. Avaliar o perfil de sensibilidade à penicilina e a outros antimicrobianos dos pneumococos isolados.
3. Descrever a evolução clínica e as complicações das crianças internadas com pneumonia pneumocócica.
4. Comparar a evolução clínica das crianças com e sem complicações e os sorotipos de pneumococo isolados.
5. Relacionar os sorotipos isolados com os sorotipos vacinais.

4 METODOLOGIA

4.1 Características da Unidade

O estudo foi realizado na Enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP). O Hospital Universitário é um hospital escola de nível secundário, que atende predominantemente a população do Distrito de Saúde do Butantã, na zona oeste da cidade de São Paulo. As crianças internadas são admitidas do Pronto Socorro de Pediatria do HU-USP e na sua maioria são crianças previamente hígidas e sem doença de base. As crianças atendidas no Pronto Socorro procuram o Hospital de forma espontânea ou são

encaminhadas pelos Centros de Saúde da região. O Pronto Socorro de Pediatria atende de 5.000 a 9.000 casos por mês (dados fornecidos pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística do HU-USP). A enfermaria tem capacidade para 36 leitos e trabalha com uma ocupação média de aproximadamente 90% (dados fornecidos pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística do HU-USP). São internadas crianças de 29 dias a 15 anos incompletos. Na enfermaria as crianças ficam sob a responsabilidade de uma equipe fixa de médicos assistentes que são responsáveis pelas visitas diárias, inclusive nos finais de semana e feriados. As condutas para atendimento das crianças são padronizadas mediante protocolos previamente discutidos. À alta todos os prontuários são revisados pelos médicos assistentes, que são responsáveis pelo preenchimento do resumo de alta com os diagnósticos principais e secundários e as informações mais relevantes da internação.

4.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo das crianças internadas por pneumonia com isolamento de *Streptococcus pneumoniae*, no período de janeiro de 2003 a outubro de 2008.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP com Registro CEP-HU/USP:653/06 – SISNEP CAAE: 0009.0.198.000-06.

4.3 Critérios de Inclusão

a) pacientes na faixa etária de 29 dias até 15 anos incompletos

b) pacientes com diagnóstico clínico e/ou radiológico de pneumonia e ou broncopneumonia com cultura de sangue e/ou líquido pleural com crescimento de *Streptococcus pneumoniae*

Os resultados positivos de cultura foram contabilizados apenas uma vez por paciente, independente do número de alíquotas positivas.

4.4 Critério de exclusão

Foram excluídas do estudo as crianças internadas com diagnóstico de pneumonia intra-hospitalar.

4.5 Diagnóstico de pneumonia e broncopneumonia

O diagnóstico de pneumonia clínica e radiológico (McIntosh,2002) foi realizado pelos médicos assistentes da enfermagem e foi considerado o diagnóstico de alta (CID J10,J11,J12,J13,J14,J15,J16,J17e J18).

4.6 Diagnóstico das complicações

a) Efusão pleural ou derrame pleural: foi identificado pela radiografia de tórax evidenciando uma linha radiodensa em posição ântero-posterior ou

decúbito lateral ou apagamento do seio costo-frênico (Moskowitz et al.,1973). Alguns com realização da ultrassonografia de tórax.

b) Abscesso: evidenciado à radiografia de tórax uma cavidade maior de 2 cm de diâmetro com paredes espessas e nível hidroaéreo (Brook et al.,1979). Todos realizaram tomografia computadorizada de tórax confirmando o diagnóstico.

c) Pneumatocele: apresentavam à radiografia de tórax uma cavidade pulmonar cística de paredes finas (Imamoglu et al.,2005). Em alguns casos foram realizados tomografia de tórax para pela dúvida diagnóstica principalmente com abscesso.

d) Empiema : semelhante ao utilizado em adultos, a presença de pus, pH <7,2, glicose < 40 mg/dL ou a identificação de bactérias no líquido pleural (Balfour et al.,2005). Estes encontros foram utilizados como parâmetros de drenagem torácica.

e) Pneumonia necrotizante (Penner et al.,1994; Reich,1993): na radiografia de tórax evidenciou-se imagens radioluscêntes em áreas de consolidação pulmonar e na tomografia realizada em todos os pacientes com suspeita diagnóstica evidenciou-se várias cavidades com liquefação.

4.7 Isolamento e sorotipagem dos *Streptococcus pneumoniae*

As cepas de *Streptococcus pneumoniae* foram isoladas no laboratório do HU-USP em meios de cultura e no ágar chocolate Polivitex (marca

Biomérieux; referência 35109) e e no ágar sangue de carneiro (marca Biomérieux; referência 35095).

As identificações foram realizadas através de técnicas manuais e automatizadas. Nas técnicas manuais foram realizadas observação da hemólise, prova de catalase e utilização da “optoquina” (SENSIBIODISC-ID, marca Cecon), para identificação bacteriana presuntiva. A técnica automatizada foi realizada através do equipamento VITEK Modelo 120 (Biomérieux), que mede a densidade óptica e a mudança de cor das reações bioquímicas nos cartões. Foi utilizado o cartão “GPI”, que possui 29 células contendo meios para testes bioquímicos convencionais e 01 célula com controle negativo.

O antibiograma foi realizado através de técnica manual, pelo método de disco difusão. O meio de cultura utilizado foi o Ágar Mueller Hinton + 5% de sangue de carneiro (marca Biomérieux; referência 43321). Os discos utilizados no antibiograma foram da marca Oxoid.

A determinação da CIM para a penicilina foi realizada através da fita E teste (marca AB Biodisk), quando o disco de triagem de oxacilina expressasse resistência no antibiograma (halo de inibição >19mm).

A sorotipagem foi realizada no laboratório do Instituto Adolfo Lutz utilizando reação de Neufeld-Quellung com antissoros policlonais produzidos pelo StatenSerum Institute, Dinamarca (Sorensen,1993; Henrichsen,1979).

4.8 Classificação da sensibilidade à penicilina conforme Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2008 (CLSI,2008).

Utilizamos a recente classificação da concentração inibitória mínima para a penicilina nas infecções não meníngeas conforme CLSI (2008):

1-Sensível: se $CIM \leq 2 \mu\text{g/mL}$

2-Resistência intermediária: se $CIM = 4 \mu\text{g/mL}$

3-Resistente: se $CIM \geq 8 \mu\text{g/mL}$

A cepa foi considerada multiresistente se não susceptível a pelo menos 3 dos seguintes antibióticos: penicilina, eritromicina, SMT/TMP (sulfametoxazol-trimetoprim), tetraciclina, cloranfenicol, clindamicina, rifampicina e levofloxacina (Lynch and Zhanel,2005).

4.9 Dados de caracterização da população

Foram levantados os seguintes dados de prontuário: mês e ano de internação, idade, sexo, raça, tempo de febre antes da admissão, tempo de febre após início do antibiótico, tempo de sintomas respiratórios antes da admissão, uso de vacinação para pneumococo, uso de antimicrobiano prévio, frequência em creche, antibiótico utilizado, tempo de tratamento, tempo de internação, presença de doenças associadas, utilização de oxigenioterapia não invasiva e ventilação mecânica, presença de complicações e óbitos.

4.10 Análise estatística

Foi utilizada estatística descritiva básica para apresentar as variáveis colhidas na forma de média, desvio padrão e mediana para variáveis contínuas e proporções ou tabelas de frequência para variáveis categóricas.

Comparações entre as variáveis categóricas foram feitas pelo teste Qui-Quadrado (X^2) ou pelo teste exato de Fisher quando se aplicar.

Comparações entre as variáveis contínuas com distribuição paramétrica serão feitas com teste t de Student ou ANOVA e comparações não paramétricas pelo teste de Mann-Whitney quando se aplicar. Comparações múltiplas quando se aplicar foram realizadas pelo teste de Newman-Keuls.

O nível de significância (p) considerado para comparações será de 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 Prevalência das pneumonias, broncopneumonias e pneumonias pneumocócicas

No período de estudo foram internadas na Enfermaria de Pediatria do HU-USP uma média anual de 1535 crianças. Destas, um total de 720 crianças/ano (47%) tiveram diagnóstico de broncopneumonia ou pneumonia. Dentre as crianças internadas com diagnóstico de broncopneumonia ou pneumonia foi isolado *Streptococcus pneumoniae* em sangue e ou líquido pleural em cerca de 2,5% anualmente (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição das pneumonias pneumocócicas (Pn pneum) em relação ao número de internações na enfermaria com diagnóstico de broncopneumonia (bcp) ou pneumonia (pn) durante o período de estudo.

Ano	2003	2004	2005	2006	2007	2008 *
Nº intern	1488	1477	1464	1639	1939	1585
Nºbcp/pn (%)	727(48,9)	715(48,4)	710(48,5)	892(54,4)	728(37,5)	581(36,7)
Pn pneum	20	15	14	15	25	18
%	2,8	2,1	2	1,7	3,4	3,1

*2008: casos internados até o mês de outubro

Foram incluídos no trabalho 107 crianças com diagnóstico de pneumonia e com isolamento de *Streptococcus pneumoniae* em cultura de sangue e ou líquido pleural.

5.2 Distribuição das pneumonias de todas as causas e das pneumonias pneumocócicas de acordo com os meses do ano

A distribuição dos casos de pneumonia de todas as causas apresentou um pico de incidência entre março e julho (56,3%). A pneumonia pneumocócica apresentou um padrão de sazonalidade com predomínio nos meses de junho a outubro (69,1%) com pico de julho a setembro (Figura 1 e 2).

Figura 1: Distribuição dos casos de pneumonia pneumocócica conforme os meses do ano.

Figura 2: Distribuição dos casos de pneumonias pneumocócicas comparado aos casos com diagnóstico de Pneumonia/Broncopneumonia de todas as causas.

5.3 Material de isolamento do pneumococo

O pneumococo foi isolado em hemocultura em 75 casos (70%), apenas no líquido pleural em 16 casos (15%) e na hemocultura e líquido pleural em 16 casos (15%) (Figura 3).

Figura 3: Material de isolamento do pneumococo e seus respectivos número de casos.

5.4 Sorotipos de pneumococo isolados

Foi realizada sorotipagem de 96 casos (89,7%). Destes, os mais freqüentes foram: **14** (36,5%), **1** (16,7%), **5** (14,6%), **6B** (6,3%) e **3** (4,2%).

Outros sorotipos identificados foram: 4, 6 A e 19 A (3 casos cada um), 7F, 18C, 23F e 19F (cada um com 2 casos) e 23B, 9V, 12F, 19F e 23F: cada um com 1 caso (Figura 4).

Figura 4: Distribuição dos sorotipos mais freqüentes nos casos de pneumonia pneumocócica.

5.5 Sorotipos de pneumococo isolados ao longo do ano

Na distribuição mensal dos sorotipos no decorrer dos anos verificamos que os sorotipo 14 e 1 apresentaram uma distribuição semelhante à sazonalidade da pneumonia pneumocócica e os sorotipos 5 e 6B apenas no período de pico da pneumonia pneumocócica (Figura 5).

Figura 5: Distribuição mensal dos sorotipos mais freqüentes.

5.6 Distribuição dos sorotipos ao longo dos anos

Conforme a Figura 6, o sorotipo 14 apresentou uma distribuição relativamente regular durante os anos de estudo. O sorotipo 5 apresentou uma tendência a aumento no decorrer dos anos.

Figura 6: Distribuição dos sorotipos mais freqüentes no decorrer dos anos (com sorotipagem até setembro de 2008).

Dos cinco sorotipos mais freqüentes, o único sorotipo que apresenta uma incidência com diferença estatística em múltiplas comparações de Newman-Keuls com $p < 0,05$ é o sorotipo 14 (Figura 7).

Figura 7: Comparação de incidência dos sorotipos mais freqüentes por múltiplas comparações de Newman-Keuls.

5.7 Distribuição dos sorotipos de pneumococo de acordo com a faixa etária

Conforme a Figura 8 verifica-se que os sorotipos 14, 3 e 6B predominaram na faixa etária menor e o sorotipo 1 e 5 nas faixas etárias maiores.

Figura 8: Distribuição dos sorotipos mais freqüentes conforme a faixa etária.

5.8 Mediana de idade dos sorotipos mais freqüentes

sorotipos	mediana de idade (meses)
14	21
1	70
5	38,5
6B	14
3	14

Tabela 2: Mediana de idade (em meses) dos sorotipos mais frequentes

5.9 Sensibilidade à penicilina dos pneumococos isolados

De acordo com CLSI-2008 a sensibilidade à penicilina dos pneumococos isolados foi a seguinte: 100 isolados (93,5%) foram sensíveis à penicilina com $\text{CIM} \leq 2\mu\text{g/mL}$ e 7 isolados (6,5%) apresentaram resistência

intermediária à penicilina com CIM=4 µg/mL. Os sorotipos das 7 cepas com CIM=4µg/mL foram: cinco do sorotipo 14, um do sorotipo 6B e um do sorotipo 23F. Nenhuma cepa apresentou resistência total à penicilina.

A concentração inibitória mínima das cepas de pneumococos isolados está representada na Figura 9.

Figura 9: Distribuição dos isolados conforme as CIMs para penicilina

5.10 Média geométrica das CIMs para penicilina dos pneumococos isolados

Em relação à média geométrica das CIMs (GMC-CIM) para a penicilina das cepas de *Streptococcus pneumoniae* houve uma tendência a elevação até o ano de 2005 seguida de uma queda. As GMC-MICs para penicilina de crianças na faixa etária ≤ 2 anos, são significativamente maiores que as da faixa etária > 2 anos de idade (Figura 10). Ao realizar análise por múltiplas comparações de Newman-Keuls (Figura 11) houve diferença estatística $p < 0,05$ entre as GMC-CIM dos ≤ 2 anos e > 2 anos de idade.

Figura 10: Média geométrica das CIM para a penicilina ao longo dos anos e a correlação com a faixa etária ≤ 2 anos e > 2 anos.

Figura 11: Análise das médias geométricas da CIM para penicilina das faixa etárias ≤ 2 anos e > 2 anos por múltiplas comparações de Newman-Keuls.

5.11 Relação entre o sorotipo de pneumococo e a CIM para penicilina

Dentre os sorotipos geralmente considerados resistentes que são 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6 A e 19A verificamos um total de 52 cepas , sendo que 7 cepas (13,5%) apresentaram CIM de 4µg/mL para penicilina .

A sorotipagem das 7 cepas com CIM para penicilina de 4µg/mL revelou que cinco eram do sorotipo 14 (71,4%) , uma do sorotipo 23F e outra do sorotipo 6B.

Relacionando-se os sorotipos mais freqüentes com nível de CIM (µg/mL), observamos que houve associação estatisticamente significativa entre o sorotipo 14 e as diferentes categorias de CIM. Assim, os pacientes com sorotipo 14 têm maior freqüência de CIM >1µg/mL do que os pacientes sem este sorotipo (Tabela 3). A GMC-CIM para penicilina do sorotipo 14 também foi mais elevada do que dos outros sorotipos (Figura 12) e apresentou aumento constante ao longo do período do estudo (Figura 13).

Tabela 3: Distribuição das CIMs dos sorotipos mais freqüentes.

Sorotipo	Nº cepas	CIM≤ 1	CIM=2	CIM=4	p-valor*
14	29	16 (55,2%)	10 (34,5%)	3 (10,3%)	<0,001
1	15	15 (100%)			0,383
5	11	-	1 (9,1%)	-	>0,999
6B	6	5 (83,3%)	-	1 (16,7%)	0,599

*teste exato de Fisher

Figura 12: Média geométrica das CIMs (μg/mL) para penicilina dos sorotipos mais frequentes.

Figura 13: Média geométrica da CIM (μg/mL) para penicilina do sorotipo 14 no decorrer dos anos.

5.12 Sensibilidade dos pneumococos isolados a outros antimicrobianos

Todas as cepas testadas foram sensíveis para rifampicina e vancomicina. Ainda mantiveram boa sensibilidade para clindamicina (97,2%), cloranfenicol (99%), ceftriaxone (95,7%) e levofloxacina (97,6%) .

Em relação à eritromicina 97,2% das cepas de pneumococo foram se sensíveis. Dentre as 3 cepas resistentes , duas apresentaram resistência simultânea à eritromicina e clindamicina. As duas cepas que apresentaram fenótipo MSLB foram do sorotipo 6B. Para a SMT/TMP a resistência foi alta (71,2%) , apenas 28,8% foram sensíveis. Para a ciprofloxacina a sensibilidade foi de 57,1%. O detalhamento da sensibilidade encontra-se na tabela 4.

Tabela 4: Sensibilidade dos pneumococos isolados aos outros antimicrobianos.

Antibiótico	testados	sensível	%	interm.	%	resist.	%
vancomicina	54	54	100%				
rifampicina	105	105	100%				
ceftriaxone	92	88	95,7%	4	4,3	-	0
clindamicina	106	103	97,2%	-	0	3	2,8
cloranfenicol	103	102	99%	-	0	1	1
levofloxacina	82	80	97,6%	2	2,4	-	0
eritromicina	106	101	95,3%	1	0,9	4	3,8
tetraciclina	74	66	89,2%	3	4,1	5	6,8
SMT-TMP	104	30	28,8%	3	2,9	71	68,3
ciprofloxacina	21	12	57,1%	2	9,5	7	33,3

Os sorotipos das 7 cepas com CIM de 4µg/mL para a penicilina foram: cinco do sorotipo 14, um 6B e outro 23F.

Cinco cepas foram multiresistentes, sendo que quatro destas cepas apresentaram CIM para penicilina de 4µg/mL. Entre estas cepas multiresistentes, duas eram do sorotipo 14, uma do sorotipo 6B e outra do sorotipo 23F (uma delas não foi sorotipada).

Duas cepas de pneumococo do sorotipo 6B eram resistentes simultaneamente a clindamicina e a eritromicina.

5.13 Distribuição dos casos de acordo com a idade

A mediana de idade dos pacientes foi de 23 meses, sendo que 51,4% eram ≤ 24 meses e 82,2% eram ≤ 5 anos de idade (Figura 14).

Figura 14: Distribuição dos casos conforme a faixa etária.

5.14 Distribuição dos casos segundo o sexo e a raça

Em relação ao sexo houve discreto predomínio do sexo masculino (58,9%). Em relação à raça 69 casos (64,5%) eram brancos.

5.15 Utilização prévia de antibiótico

Houve uso prévio de antibiótico, até dois meses da internação, em 25 casos (23,4%). O antibiótico mais utilizado foi a amoxicilina em 19 casos (76%). Outros antibióticos utilizados foram: cloranfenicol (3 casos), cefalexina (3 casos), SMT-TMP (2 casos) e cefuroxima (1 caso). A distribuição da MIC para penicilina dos pneumococos isolados de acordo com o uso prévio de antibióticos está demonstrada na Tabela 5.

Tabela 5: Distribuição da MIC para penicilina dos pneumococos isolados conforme o uso prévio de antibiótico.

	SEM ATB=82	USO ATB=25
CIM ≤ 1	72 (87,8%)	18 (72%)
CIM= 2	7 (8,5%)	5 (20%)
CIM=4	3 (3,7%)	2 (8%)

*p=0,096

5.16 Frequência em creche ou instituição

A frequência em creche ou instituição nos menores de 2 anos de idade (55 casos) ocorreu em 36,4% (20 casos).

Conforme a Tabela 6, estatisticamente não houve associação entre CIM para penicilina dos pneumococos isolados e frequência em creche ou instituição ($p=0,335$).

Tabela 6: Distribuição das CIM ($\mu\text{g/mL}$) para penicilina dos pneumococos isolados conforme a frequência nas creches em < 2 anos.

	Sem creche/instituição (35)	Com creche/instituição (20)
MIC ≤ 1	27 (77,1%)	17 (85%)
CIM=2	7 (20%)	1 (5%)
CIM=4	1 (2,9%)	2 (10%)

* $p=0,335$

A prevalência dos sorotipos associados à resistência segundo a frequência em creche ou instituição pode ser observada na Tabela 7.

Tabela 7: Prevalência dos sorotipos associados à resistência conforme a frequência ou não em creche (≤ 2 anos de idade).

SOROTIPOS (resistentes)	COM CRECHE (sorotipados 15 cepas)	SEM CRECHE (sorotipados 33 cepas)
14	8	15
6B	5	
9V	1	
6 A		3
19 A		1
TOTAL	14 (93,3%)	19 (59,3%)

Pelo teste qui-quadrado com correlação de Yates o sorotipo 6B é o único diferença estatística ($p < 0,003$).

5.17 Vacinação anti-pneumocócica conjugada prévia

Apenas uma criança de 5 anos e 4 meses tinha vacinação heptavalente completa. Nesta crianças foi isolado o sorotipo 12F não contemplado na vacina.

5.18 Presença de doenças associadas

Presença de alguma doença associada ocorreu em 48 casos (44,9%), sendo a sibilância em 37 casos (77,1%) ,varicela em 8 casos (16,7%), prematuridade e/ou broncodisplasia pulmonar em 3 casos (6,3%), pneumonias de repetição em investigação em 4 casos (8,3%) e cardiopatia em 3 casos (6,3%). Sete pacientes apresentavam mais de uma doença associada.

5.19 Tempo de sintomas respiratórios e tempo de febre antes da admissão

A mediana de dias de febre antes da admissão hospitalar foi de 4 dias (variou de 0 a 15 dias) e o tempo de sintomas respiratórios antes da admissão foi de 4 dias (variou de 1 a 15 dias).

5.20 Descrição das complicações

Pneumonia pneumocócica complicada ocorreu em 66 casos (61,7%). A Figura 15 demonstra o percentual de complicações no decorrer dos anos de estudo. Embora o percentual de pacientes com complicações tenha sido

um pouco maior nos anos de 2007 e 2008, não houve significância estatística ($p=0,197$) pelo teste qui-quadrado.

Figura 15: Porcentagem de complicações no decorrer dos anos.

A complicação mais freqüente foi empiema, que ocorreu em 35 casos (53% dos casos complicados). A efusão pleural não complicada ocorreu em 28 casos (42,4%), sepse na qual houve necessidade de drogas vasoativas em 14 casos (21,2%), pneumatocele em 9 casos (13,6%), pneumonia necrotizante em 4 casos (6,1%), pneumotórax em 8 casos (12,1%) e

abscesso em 4 casos (6,1%). Óbito ocorreu em 3 casos (4,5%)

.(Figura 16)

Figura 16: Complicações mais frequentes das pneumonias pneumocócicas

5.21 Comparação entre as pneumonias pneumocócicas com e sem complicações

Comparamos os diferentes dados clínicos e sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* nas crianças com complicações e na ausência de complicações.

Conforme a Tabela 8, as crianças com complicações têm mais dias de sintomas respiratórios antes da admissão; mantém mais tempo de febre após início do antibiótico; necessitam de oxigenioterapia não invasiva e

ventilação mecânica por mais tempo e permanecem mais tempo internadas. Utilizamos teste t de Student ou Mann-Whitney para variáveis quantitativas e teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis qualitativas.

Tabela 8: Diferenças clínicas entre pneumonias com e sem complicações.

	Não complic (41 casos)	Complic (66 casos)	p-valor
Idade em meses (mediana)	20	27	0,149
Tempo de internação (dias)	5	12	<0,001
Dça associada (varicela=8 casos)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,150
Dias de febre antes	3	4	0,103
Dias de febre pós antibiótico	1	4,5	<0,01
Dias de sint respirat (antes)	3	5	0,06
Uso de O ₂ não invasivo	24 (58,5%)	51 (77,3%)	0,040
Dias de uso de O ₂ não invasivo	2,5	5	0,097
Uso de ventilação mecânica	3 (7,3%)	18 (27,3%)	0,012
Dias de uso de vent. mecân.	4	5	0,942
Uso de penicilina	31 (75,6%)	39 (59,1%)	0,081

5.22 Descrição dos casos de empiema pleural

Nos casos internados com empiema pleural (35 casos) o pneumococo foi isolado em líquido pleural em 82,9%.

A mediana de idade dos casos com empiema foi de 32 meses, frequência em creche em 12 (34,3%), sexo masculino em 19 casos (54,3%).

Presença de doença associada: sibilância em 8 casos (22,9%), varicela em 5 casos (14,3%). Uso de antibiótico prévio em 6 casos (17,1%). A mediana do tempo de internação foi de 15 dias.

Em 29 pacientes foi realizado drenagem pleural (82,9%), com mediana do tempo de drenagem de 6 dias (variou de 1-39 dias). Em seis casos realizado esvaziamento por punção pleural.

Dezesseis casos (45,7%) necessitaram de ventilação mecânica, com tempo médio de 3,5 dias.

Foi utilizado penicilina em 19 pacientes (54,3%) com mediana de tempo de 15 dias.

Conforme a Tabela 9, os pacientes com empiema têm com mais frequência outras complicações associadas como a pneumonia necrotizante, abscesso, sepse, pneumotórax, necessidade de decorticação e ainda uma maior mortalidade .

Tabela 9: Casos com empiema e sua associação com outras complicações.

	Com empiema (35)	Sem empiema (82)	p-valor*
Pneumonia necrotizante	4 (11,4%)	0 (0%)	0,010
Pneumatocele	3 (8,6%)	5 (6,1%)	>0,999
Abscesso	4 (11,4%)	0 (0%)	0,010
Sepse	11 (31,4%)	3 (3,7%)	0,001
Pneumotórax	7 (20%)	1 (1,2%)	0,002
decorticação	3(8,6%)	0 (0%)	0,033
Óbito	3(8,6%)	0 (0%)	0,033

5.23 Utilização de oxigenoterapia

Necessidade de oxigenoterapia não invasiva (em forma de nebulização, cateter, venturi, oxitenda ou CPAP) ocorreu em 75 casos (70,1%) , com tempo médio de 4 dias (variou de 1 à 19 dias) e 21 casos (19,6%) necessitaram de ventilação mecânica, com tempo médio de 4 dias (variou de 1 à 32 dias).

5.24 Tempo de internação

A mediana do tempo de internação foi de 9 dias (variou de 2 a 40 dias).

5.25 Tratamento antimicrobiano

Foi utilizado penicilina em doses habituais em 70 casos (65,4%) de pneumonia pneumocócica.

Um caso com cepa multiresistente foi tratado com penicilina cristalina, pois apresentava CIM para penicilina de 0,06 µg/mL. Outros quatro casos com CIM para penicilina de 4 µg/mL foram tratados com ceftriaxone, sendo que um deles necessitou associar vancomicina na evolução.

Dos que não receberam penicilina dois tinham história de alergia à penicilina e receberam cloranfenicol e mais 12 casos receberam inicialmente oxacilina e cloranfenicol e após o antibiograma e CIM foi mantido o cloranfenicol para término de tratamento. Doze receberam ceftriaxone.

5.26 Descrição dos casos que evoluíram para óbito

Os três casos que evoluíram para óbito apresentavam mediana de idade de 18 meses, todos do sexo masculino e com isolamento do pneumococo em sangue e líquido pleural, além de todos apresentarem CIM para penicilina $\leq 1\mu\text{g/mL}$. Os três casos evoluíram com empiema e sepse. Dois foram do sorotipo 5 e um do sorotipo 14.

5.27 Sorotipos de pneumococo isolados nos casos de pneumonia complicada.

Tabela 10: Comparação da frequência dos sorotipos conforme a presença ou ausência de complicações

Sorotipos	Pn complic (59 sorotipados)	Pn não complic (37 sorotipados)
14	23(39%)	12(32,4%)
1	10(17%)	6(16,2%)
5	10(17%)	4(10,8%)
6B	-	5(13,5%)

Tabela 11: Porcentagem dos sorotipos conforme a presença de empiema e derrame pleural não complicado

sorotipos	Pncomplic (59 sorotipados)	Empiema (32 sorotipados)	Derrame pleural não complic (23 sorotipados)
14	23(39%)	12(37,5%)	10(43,5%)
1	10(17%)	3(9,4%)	6(26,1%)
5	10(17%)	10(31,3%)	-
6B	-	-	1(4,3%)

Nas pneumonias complicadas (66 casos), 59 foram sorotipados (89,4%). Os sorotipos mais freqüentes foram 14 (39%), 1 (17%) e 5 (17%).

Foram sorotipados 32 dos 35 casos de empiema (91,4%) e os mais freqüentes foram: sorotipo 14 (37,5%), sorotipo 5 (31,3%) e sorotipo 1 (9,4%).

Foram sorotipados 23 dos 28 casos de efusão pleural não complicada (82,2%) e os sorotipos mais freqüentes foram: sorotipo 14 (43,5%) e sorotipo 1 (26,1%). Não foi encontrado nenhuma cepa do sorotipo 5.

Dos 4 casos de pneumonia necrotizante : dois foram do sorotipo 1, uma do sorotipo 14 e outro do sorotipo 19A.

Dos 4 casos de abscesso pulmonar foram sorotipados três cepas: dois foram do sorotipo 5 e uma do sorotipo 3.

5.28 Comparação das CIM para penicilina dos pneumococos isolados de casos com e sem complicação

Em relação a GMC-CIM para penicilina dos *Streptococcus pneumoniae* isolados verificamos que os casos que apresentaram complicações tem valores maiores que os não complicadas (Figura 17).

Figura 17: Distribuição das GMC-CIM para a penicilina dos casos complicados e não complicados .

Conforme a Tabela 12, nota-se que a incidência de complicações foi menor entre os pacientes com $CIM \leq 1 \mu\text{g/mL}$. Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,054$), o valor de p foi muito próximo ao limite sugerindo que existe relação entre o valor do CIM e complicações.

Tabela 12: Distribuição da CIM conforme a presença ou ausência de complicações.

	NÃO COMPLICADAS (41 =38,3%)	COMPLICADAS (66=61,7%)
CIM $\leq$ 1 (90)	39 (92,1%)	51 (56,7%)
CIM=2 (12)	2 (28,6%)	10 (83,3%)
CIM=4 (5)	-	5 (100%)
* $p=0,054$		

5.29 Correlação dos sorotipos isolados com os sorotipos vacinais

A vacina antipneumocócica heptavalente contém os seguintes sorotipos: 4, 6B,9V,14,18C,19F e 23F. No nosso estudo a cobertura por esta vacina seria de 53,1% dos sorotipos isolados.

A vacina antipneumocócica 10 valente, que acrescenta os sorotipos 1,5 e 7F teria uma cobertura de 86,5% e a vacina 13 valente, que acrescenta os sorotipos 1, 5, 7F, 3 , 6A e 19 A teria uma cobertura de 96,9% dos sorotipos isolados.

6 DISCUSSÃO

Estima-se que em países desenvolvidos cerca de 3-18% de todas as admissões hospitalares em crianças sejam por pneumonia (Sinaniotis,2004) e aproximadamente 17-44% das internações com diagnóstico de pneumonia sejam causadas por *Streptococcus pneumoniae* (Michelow et al.,2004; Drummond et al.,2000). Nos países em desenvolvimento a pneumonia corresponde a cerca de 20 à 40% das internações (OPAS,2009).

No Brasil, segundo o Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Unificado de Saúde (SIH-SUS), de janeiro de 2005 a março de 2006 a pneumonia foi a causa de hospitalização em 21,5% nos menores de 5 anos de idade (OPAS,2009). Portanto, a importância dos episódios de pneumonias para a Saúde Pública é inquestionável, sendo fundamentais os estudos de etiologia e características do agente infeccioso.

Neste estudo aproximadamente 47% das internações tiveram diagnóstico de pneumonia ou broncopneumonia e a média anual de positividade em cultura (sangue e ou líquido pleural) para pneumococo foi de 2,5% (1,7-3,4%). No estudo realizado na Grécia, das 1240 crianças internadas com pneumonia 43 apresentaram hemocultura positiva para *Streptococcus pneumoniae* (3,4%) (Syriopoulou et al.,2000). No outro estudo na Finlândia das 125 hemoculturas realizadas em crianças hospitalizadas com pneumonia a positividade foi de 0,8% (Juvén et al.,2000). A positividade do nosso estudo é similar a observada por estes autores. Provavelmente o que contribuiu para esta positividade foi a padronização de

coleta de exames (hemograma e hemocultura) em todas as crianças internadas com diagnóstico de pneumonia e quando possível a cultura de líquido pleural. Além disso, dispomos de um método laboratorial de identificação do pneumococo tanto manual como automatizado, que aumenta a sensibilidade. A baixa positividade das hemoculturas para o diagnóstico das pneumonias é reconhecida, pois é dependente da bacteremia. Entretanto, salienta-se a importância deste exame laboratorial para esclarecimento da etiologia infecciosa.

A maioria dos patógenos respiratórios exibe uma sazonalidade, com aumento da incidência durante o outono e inverno, variando o tempo de duração e a magnitude do pico (Dowell e Ho,2004).

Observando-se ao longo do ano a curva de distribuição dos casos com diagnóstico de broncopneumonia ou pneumonia de todas as causas verifica-se um pico maior nos meses de março à julho.

Em relação à pneumonia pneumocócica evidencia-se uma sazonalidade bem definida , com o predomínio no inverno , como verificado em alguns trabalhos (Dowell e Ho,2004). Este pico de sazonalidade da pneumonia pneumocócica ocorre após a curva de pico do vírus influenza A e vírus sincicial respiratório conforme demonstrado no trabalho de Thomazelli et al. em 2007 realizado também no HU-USP.

Existe uma aumento da incidência da pneumonia pneumocócica em associação com as infecções virais, tais como a influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus ou metapneumovírus (Madhi et al.,2004; Madhi et al.,2006; Ampofo et al.,2008). A pneumonia pneumocócica

ocorre aproximadamente 4 semanas após o pico do vírus sincicial respiratório e 2 semanas após o pico de influenza e metapneumovírus (Ampofo et al.,2008). Acredita-se que isto ocorra por aumento da expressão dos receptores de aderência do pneumococo nas células respiratórias epiteliais ativadas pelos vírus , predispondo à invasão e indução da doença pelo pneumococo (Tuomanen et al.,1995; Mc Cullers,2006). Além disso, sugere-se que há uma diminuição da função dos leucócitos polimorfonucleares, macrófagos, linfócitos e monócitos e também a diminuição do clearance mucociliar (O'Brien et al.,2000).

Esta sazonalidade da pneumonia pneumocócica provavelmente se deve não apenas as infecções virais como também fatores do próprio hospedeiro e outros fatores ambientais como a poluição ,umidade, temperatura e pluviosidade (Bender et al.,2008; McEllistrem et al.,2003; Kim et al.,1996; Watson et al.,2006).

No nosso estudo foram sorotipadas 96 cepas de pneumococos (89,7%). Destas, os sorotipos mais freqüentes foram: **14** (36,5%), **1** (16,7%), **5** (14,6%), **6B** (6,3%) e **3** (4,2%), sendo uma distribuição muito semelhante a encontrada no Sireva (Di Fabio et al.,2001).

No estudo realizado por Nascimento-Carvalho em 2003, com cepas invasivas de pneumococo em crianças e adolescentes de Salvador na qual 77,1% tinham diagnóstico de pneumonia os sorotipos mais freqüentes foram: 14 (22,9%), 5 e 6A (10% cada), 6B e 19F (8,6% cada), 9V,18C e 23 F (5,7% cada).

No presente estudo verificamos que os sorotipos 14, 3 e 6B foram predominantes em faixas etárias menores e os sorotipo 1 e 5 nas faixas etárias maiores. Em relação à distribuição dos sorotipos mais freqüentes no decorrer dos anos o sorotipo 5 apresentou uma certa tendência à elevação.

Em relação ao perfil de sensibilidade à penicilina, no nosso estudo 93,5% dos pneumococos causadores de pneumonia foram sensíveis a penicilina, 6,5% com resistência intermediária e nenhuma cepa com resistência total. No trabalho realizado pela CDC (Centers for Disease Control and Prevention), reclassificando 7903 cepas de pneumococo invasivos de 10 estados americanos de 2006 à 2007 as cepas não meningéas sensíveis à penicilina aumentaram de 74,7% para 93,2% (CDC,2009).

Mesmo em países com altas taxas de cepas de pneumococos resistentes (cepas de resistência intermediária e resistente), cepas com CIM $\geq$ 4 μ g/mL permanece raro. As taxas de cepas de pneumococo com CIM $\geq$ 4 μ g/mL variam nos diferentes países e regiões: 0,5% na Espanha de 1999 a 2000 (Aspa et al.,2004); 0,9 a 3,4% na Grécia (Poulakou et al.,2007); 3% em Formosa (Hsueh et al.,2003); 0% no Brasil de 1993 a 2004 (Brandileone et al.,2006); 1,5% no Canadá de 2002 a 2003 (Davidson et al.,2007) e Estados Unidos de 3 a 7 % (Doer et al.,2005; Schrag et al.,2004).

Em relação a média geométrica das CIMs para penicilina dos pneumococos isolados de doenças invasivas no Brasil (Brandileone et al.,2006), num estudo realizado entre 1993 a 2004, houve uma tendência

crescente. No nosso estudo em relação aos pneumococos isolados de pneumonia verificamos a mesma tendência até o ano de 2005 e a partir daí uma queda importante em 2007 (Figura 10). Através da Figura 12, verificamos que o sorotipo 14 apresentou a maior GMC-CIM para penicilina e, analisando os dados de distribuição dos sorotipos no decorrer dos anos, verificamos que em 2007 foi o ano em que a incidência do sorotipo 14 foi menor, provavelmente contribuindo para a queda da GMC-CIM em 2007.

Ao compararmos as GMC-MIC para penicilina dos pneumococos isolados de crianças na faixa etária ≤ 2 anos, verificamos que elas foram significativamente maiores que as GMC-CIM dos pneumococos isolados das crianças maiores de 2 anos de idade (Figura 11).

A seleção de espécies resistentes de pneumococos aos antibióticos ocorrem na nasofaringe e não nos sítios estéreis. Devido a natureza prolongada dos portadores na nasofaringe (em contraste com a transitoriedade dos episódios de doença invasiva), é onde as bactérias são expostas à pressão prolongada dos antibióticos e outros comensais com a habilidade de passar os genes de resistência bacteriana (Feikin e Klugman, 2002).

Em vários estudos a frequência com que certos sorotipos são encontrados na nasofaringe está associada à resistência bacteriana (Feikin et al., 2003; Jebaraj et al., 1999; Mbelle et al., 1999; Smith et al., 1993; Scott et al., 1998).

Estes sorotipos estão na maioria representados na vacina heptavalente (7V), em particular os sorotipos 6B, 9V, 14, 19F, 23F e os

sorotipos vacina relacionados 6A e 19A (Whitney et al.,2000). Ao contrário, o sorotipo 1 permanece altamente susceptível aos antibióticos. Alguns sorotipos (3, 18C, 15A, e membros do sorogrupo 35) apesar de serem isolados com frequência nos portadores permanecem susceptível aos antibióticos (Syrogiannopoloulos et al.,2002; Yagupsky et al.,1998; Hsueh and Luh,2002; Muhlemann et al.,2003). Estes dados podem refletir a observação que certos sorotipos podem permanecer como estado portador por longos períodos (ex: 6,14 19 e 23) ao contrário de outros (ex: 3, 12 e 33) (Smith et al.,1993).

Recentemente evidenciou-se clones de sorotipos comuns como o da Espanha 23F, que está particularmente associado a multi-resistência, indicando que além do sorotipo o genotipo também tem papel na resistência bacteriana.

Dentre os sorotipos mundialmente associados à resistência que são 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6A e 19A verificamos no nosso estudo um total de 52 destas cepas. Destes, 7 cepas (13,5%) apresentaram CIM de 4µg/ml para penicilina . A sorotipagem dos 7 cepas com CIM para penicilina de 4 µg/ml revelou que cinco eram do sorotipo 14 (71,4%) , uma do sorotipo 23F e outra do sorotipo 6B.

Na distribuição da GMC-CIM para penicilina dos sorotipos mais freqüentes evidencia-se que o sorotipo 14 é o que apresenta um valor significativamente maior que nos outros sorotipos, vide Figura 12.

Podemos observar na Figura 13 que a média geométrica do CIM para penicilina do *Streptococcus pneumoniae* do sorotipo 14 (36,5% dos

sorotipados) tem se elevado no decorrer dos anos. Esta mesma tendência foi verificada pelos pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz durante o período de 1993 à 2004 (Brandileone et al.,2006).

Nos estudos nacionais realizados pelo Instituto Adolfo Lutz (Brandileone et al.,2006; Brandileone et al.,2003), verificou-se um aumento de prevalência do sorotipo 14 em crianças menores de 5 anos de idade, de 25,1% em 1993-1999 para 32,1% em 2000-2004. No nosso estudo não verificamos este aumento de prevalência do sorotipo 14. Este aumento de GMC-CIM associado ao sorotipo 14 foi demonstrado estar relacionado com a emergência e uma rápida disseminação de dois clones internacionais, o Spain^{9V}-3 e Tennessee¹⁴-18 ambos do sorotipo 14.

O sorotipo 19A tem sido evidenciado nos últimos anos, pois observou-se um aumento em sua prevalência como causa de doença invasiva em países onde se introduziu a vacina heptavalente em seus programas nacionais de imunização, como nos Estados Unidos, França, Espanha, entre outros (Messina et al.,2005; Sigleton et al.,2007; MacEllistrem et al.,2005; Moore et al.,2005). Entretanto, este aumento do sorotipo 19A também foi observado em países onde a vacina heptavalente não foi introduzida, como em Israel (Dagan et al.,2007) e Coréia (Choi et al.,2008).

No nosso estudo identificamos 3 cepas do sorotipo 19 A nos anos 2003,2004 e 2008, todas com CIM para penicilina de 0,125 µg/ml.

O sorotipo 3 é importante nas infecções de mucosas como otite média aguda e conjuntivite aguda (Shouval et al.,2006; Porat et al.,2008) como

também está associado às pneumonias complicadas (LeMonnier et al.,2006; Katasova,1994; Bender et al.,2008) . Alguns autores verificaram um aumento deste após a introdução da vacina 7-valente (McEllistrem et al.,2003). A única vacina que inclui o sorotipo 3 é a vacina 13-valente. No nosso estudo isolamos 4 cepas deste sorotipo, sendo que duas delas evoluíram para quadros de pneumonia complicada.

A resistência adquirida aos antibióticos é relacionada ao volume de antibióticos consumidos (Granizo et al.,2000;Dagan et al.,2006). O uso abusivo de SMT-TMP e macrolídeos para o tratamento de infecções de trato respiratório tem aumentado a incidência de pneumococos resistentes à penicilina e os multirresistentes.

Aproximadamente 30% das cepas de *Streptococcus pneumoniae* são naturalmente ou intrinsecamente resistentes aos macrolídeos. A resistência intrínseca não ocorre em função do volume de uso de antibiótico mas pode ter efeito adicional (adquirida) conferindo alto nível de resistência em aproximadamente 40 % das cepas de *Streptococcus pneumoniae* (Klugman and Lonks,2005; Pihlajamaki et al.,2001;Lonks et al.,2002;Rzeszutek et al.,2004; Cunha,1997).

A taxa de resistência do *Streptococcus pneumoniae* aos macrolídeos nos Estados Unidos e Sudeste Europeu é de 25%, enquanto em algumas regiões da Ásia excede a 90% (Hsueh et al.,2006).

Esforços tem sido realizados para diminuir o consumo de antibióticos mas não está claro se isto irá reduzir a resistência (Hsueh et al.,2006). Alguns estudos têm demonstrado associação entre alguns antibióticos

específicos como a azitromicina de longa ação e resistência do pneumococo, não somente com a classe de macrolídeos como também com outras classes como a penicilina (Granizo et al.,2000;Garcia-Rey et al.,2002;Boccia et al.,2004). A azitromicina tem meia vida longa permitindo um regime de uma vez por dia. É eliminada lentamente e permanece em concentrações subinibitórias nos tecidos por várias semanas (Kastner e Guggenbichler,2001), servindo como selecionador eficiente de resistencia à macrolídeos (Garcia-Rey et al.,2002; Guggenbichler e Kastner,1998;Baquero et al.,2002). Além disso, atinge concentrações extracelulares muito baixas (Nightingale,1997;Baquero,1999).

Num estudo de coorte prospectivo com 3339 pacientes com doença pneumocócica invasiva foram identificados os fatores de risco aparente para aquisição de pneumococo resistente à macrolídeos (Vanderkooi et al.,2005). Estes foram: uso prévio de azitromicina (odds ratio [OR] =9,9), claritromicina (OR=3,9), penicilina (OR=1,8) e SMT-TMP (OR=2,1).

A resistência do pneumococo aos macrolídeos ocorre devido a dois mecanismos principais: modificação do sítio de ligação da droga e efluxo ativo. O primeiro ocorre devido à aquisição do gene *erm* (B), o qual confere resistência aos macrolídeos, lincosamídeos e estreptogramina B, sendo esta resistência múltipla, o que dá o nome ao fenótipo: MLSB. O mecanismo de resistência ligado ao efluxo ativo está associado ao gene *mef* (A), que confere resistência somente à eritromicina, claritromicina e azitromicina, resultando no fenótipo M (Tait-Kamradt et al.,2000).

As amostras fenotipicamente resistentes podem ser testadas para a presença dos genes *ermB* e *mef* (A) através da reação em cadeia da polimerase.

Quando o isolado tem ambos os genes, apresenta o fenótipo MLSB devido à resistência à clindamicina conferido pelo gene *erm* (B).

O estudo da resistência genotípica é de extrema relevância, uma vez que nos isolados portadores do gene *mef* (A) os macrolídeos poderão ser utilizados na clínica mesmo nos casos de amostras resistentes *in vitro* (geralmente < 16µg/mL), enquanto que nas amostras portadoras do gene *erm* (B), devido ao alto nível de resistência *in vitro* (>64µg/mL), existe a possibilidade de falha terapêutica (Zettler,2005).

No presente estudo encontramos uma resistência de 4,7% à eritromicina. Uma cepa foi de sensibilidade intermediária e 4 cepas resistentes à eritromicina, sendo que 3 destas cepas eram simultaneamente resistente à clindamicina conferindo o fenótipo MLSB. Duas cepas com fenótipo MLSB eram do sorotipo 6B e em uma sorotipagem não foi realizada. Uma cepa de pneumococo resistente à eritromicina e sensível à clindamicina foi do sorotipo 23F conferindo o fenótipo M.

No estudo fenotípico e genotípico da resistência aos macrolídeos dos pneumococos em Porto Alegre (Zettler,2005) das 229 cepas isolados de vários sítios, 5,2% mostraram-se resistentes sendo que 75% foram do fenótipo MLSB e 25% foram do fenótipo M.

Nos Estados Unidos a resistência a SMT-TMP aumentou de 25% a 45% de 1999 a 2000 (Doer et al.,2005;Thornsberry et al.,2002). No nosso

estudo a resistência ao SMT-TMP foi de 68,3%. Assim como os macrolídeos a SMT-TMP não é considerada atualmente uma boa alternativa para tratamento das infecções respiratórias agudas (Lynch and Zhanel,2005; Cunha,1998; Cunha,2000; Klugman and Lonks,2005;Lonks et al.,2002).

A prevalência de resistência à clindamicina nos Estados Unidos varia de 5 à 10% (Doer et al.,2005). No nosso estudo a taxa de resistência à clindamicina foi de 2,8%.

Nas cepas testadas para vancomicina e rifampicina houve uma sensibilidade de 100%. Ainda não se tem descrição de cepas de pneumococo resistente à vancomicina (Zhanel et al.,2003). Entretanto tem sido descrito (Ortega et al.,2003;Henriques et al.,2001;Gillis et al.,2005), raramente o fenômeno de tolerância (habilidade da bactéria de sobreviver mas não proliferar na presença do antibiótico bactericida).

A taxa de resistência à rifampicina é baixa, em torno de 0,1 a 0,2% nos Estados Unidos (Doer et al.,2001;Whitney et al.,2000), 0,4% na Espanha (Linares et al.,1992), 1,4% na Itália (Marchese et al.,2001) e 0,7% no Brasil (Brandileone et al.,2006).

Para o cloranfenicol, foi evidenciado apenas uma cepa resistente do sorotipo 23F. Como o cloranfenicol é raramente utilizado nos diversos países a sua resistência pelos pneumococos permanece baixo (Brandileone et al.,2006; Lynch and Zhanel,2005).

Estudos de vigilância dos Estados Unidos sugerem que menos de 1% dos pneumococo são resistentes à levofloxacin, moxifloxacin ou gemifloxacin e as taxas de resistência não excedem 2% para

ciprofloxacina (File et al.,2006; Jones et al.,2006). Altas taxas de resistência têm sido notadas em outros países. Croácia (Pankuch et al.,2002) e Hong Kong (Ho et al.,2000), 4 a 13% com resistência a quinolonas. Um estudo na Ásia em 2004 encontrou 6% de resistência para ciprofloxacina e < 2% para as novas quinolonas.

A nossa resistência para ciprofloxacina foi alta, pois 9,5% apresentaram sensibilidade intermediária e 33,3% foram resistentes. Para a levofloxacina , 2,4% apresentaram sensibilidade intermediária.

Num estudo de coorte prospectivo (Scheld,2003), foi observado que os fatores de risco para aquisição de resistência às quinolonas eram: uso prévio de fluoroquinolonas (odds ratio, [OR]=12,1), moradia com pessoal de enfermagem (OR=12,9) e infecção intra-hospitalar (OR=9,9).

Considerando a susceptibilidade para ceftriaxone como: sensível se CIM<1µg/mL, intermediário se CIM=2µg/mL e resistente se CIM>4µg/mL, nos Estados Unidos cerca de 94% dos pneumococos são sensíveis, 4% são intermediários e 2% resistentes (Doern et al.,2005;Karlowsky et al.,2003). Globalmente, a resistência à ceftriaxone e cefotaxima permanecem baixos (1 a 7%) (Doern et al.,2005; Song et al.,2004a; Jones et al.,2007)

No nosso estudo identificamos quatro cepas de pneumococo de sensibilidade intermediária à ceftriaxone (4,3%). Duas cepas do sorotipo14, uma do sorotipo 6B e outro do sorotipo 23F.

Em relação a mediana de idade no nosso estudo foi de 23 meses, sendo que 82,2% eram ≤ 5 anos de idade . O principal fator de risco para o desenvolvimento de doença pneumocócica é a idade. Nos primeiros meses

de vida, a imunidade depende basicamente da passagem transplacentária de anticorpos. Entretanto, até 2 anos de idade a resposta imunológica aos polissacarídeos capsulares pneumocócicos é inadequada, o que explica a alta incidência de bacteremia nessa faixa etária. Um estudo na Carolina do Sul encontrou taxas de bacteremia de 160/100.000 em crianças até 2 anos de idade e 5/100.000 em adultos jovens (Robinson et al.,2001). O predomínio foi no sexo masculino (58,9%).

Os fatores de risco para aquisição de cepas de pneumococos resistentes são: uso prévio de antibiótico, frequência em creche ou instituição além de infecção respiratória recente (Bedos et al.,1996; Moreno et al.,1995;Ruhe et al.,2004; Vanderkooi et al.,2005).

No nosso estudo em 23,4% houve uso de antibiótico nos 2 meses prévios à internação, sendo que a amoxicilina foi o mais utilizado (76%).

Conforme a Tabela 7, se correlacionarmos as categorias de nível de MIC com o uso ou não de antibiótico prévio, considerando o nível de significância usual de 0,05 não houve diferença ($p=0,096$). No entanto, o nível descritivo (valor de p) não foi muito alto, o que sugere uma possível associação. O grupo que usou antibiótico tem maiores frequências de pacientes com CIM=2 e 4 μ g/mL.

Não houve associação estatisticamente significativa entre frequência em creche ou instituição nos menores de 2 anos de idade (36,4%) e nível de CIM ($p=0,335$). Vide Tabela 8.

Na literatura tem se descrito que frequência em creche nas crianças com nível sócio-econômico adequado aumenta significativamente o risco de

ser portador de pneumococo (Moore et al.,2008) enquanto que para as de comunidade sócio-econômicas baixas não (Shouval et al.,2006).

A presença de alguma doença associada ocorreu em 44,9% sendo que destes os mais freqüentes foram sibilância (77,1%) e varicela (16,7%).

Os pacientes com doença associada tinham mediana de idade menor (18 meses x 27 meses) , uso de oxigenoterapia não invasiva maior (75% x 62,3%), tempo de utilização de oxigênio maior (6 dias x 4 dias) e a necessidade de ventilação mecânica foi também maior (25% x 15,1%).

A mediana de dias de febre antes da admissão hospitalar e o tempo de sintomas respiratórios antes da admissão foi de 4 dias.

A necessidade de oxigenoterapia não invasiva foi em 70,1% dos pacientes, com tempo médio de 4 dias. A necessidade de ventilação mecânica ocorreu em 19,6% com tempo médio de 4 dias.

A mediana do tempo de internação foi de 9 dias.

Foi utilizado penicilina em doses habituais como tratamento de escolha em 70 casos (65,4%) .

Dos que não receberam penicilina dois tinham história de alergia à penicilina tendo recebido cloranfenicol e mais 12 casos receberam inicialmente oxacilina e cloranfenicol e mesmo após o antibiograma e CIM foi mantido o cloranfenicol para término de tratamento. Doze pacientes receberam ceftriaxone como tratamento.

Um caso com cepa multiresistente foi tratado com penicilina cristalina, pois apresentava CIM para penicilina de 0,06µg/mL. Outros quatro casos

com CIM para penicilina de 4µg/mL foram tratados com ceftriaxone sendo que um deles necessitou associar vancomicina na evolução.

As complicações estão presentes em aproximadamente 40 a 50% das crianças hospitalizadas com pneumonia pneumocócica (Tan et al.,2002; Wexler et al.,2006). Nos Estados Unidos a frequência de complicações em crianças internadas aumentou de 23 para 53% entre 1994 e 1999 (Tan et al.,2002).

As complicações potenciais de pneumonia pneumocócica incluem efusão pleural, empiema, abscesso pulmonar, pneumonia necrotizante, atelectasia, pneumatocele e pneumotórax (Tan et al.,2002; Byington et al.,2002; Wexler et al.,2006; Ramphul et al.,2006). Além disso, a pneumonia pneumocócica tem sido associado com a síndrome hemolítico urêmica atípica (Waters et al.,2007).

Efusão pleural ocorre no mínimo em 40% das pneumonias bacterianas, das quais 60% resultam em formação de empiema em todas as faixas etárias (Givan,1998;Strange.,2001). Estudos recentes tem notado aumento na incidência de empiema em crianças (Rees et al.,1997; Playfor et al.,1997; Thompson et al.,1999; Byington et al.,2002). Este fato tem levado a intensificar as pesquisas em relação aos fatores responsáveis pela gravidade e complicações em relação às pneumonias.

A gravidade e as complicações podem estar relacionadas com a virulência e o número de microorganismos causando a bacteremia e também a integridade do sistema imune do hospedeiro. Alguns estudos tem sugerido alterações nas etiologias dos empiemas em crianças, incluindo o aumento

de resistência dos microorganismos bem como o declínio na incidência de *Streptococcus pneumoniae* (Sarihan et al.,1998; Hardie et al.,1998; Whitney et al.,2000; Tan et al.,2002).

No nosso estudo a presença de complicações ocorreu em 61,7% dos casos. Conforme a Figura 15, embora o percentual de pacientes com complicações tenha sido um pouco maior nos anos de 2007 e 2008, não houve significância estatística ($p=0,197$). Do total de casos complicados, as frequências em ordem decrescente foram: empiema (53%), efusão pleural não complicada (42,4%), sepse com necessidade de drogas vasoativas (21,2%), pneumatocele (13,6%), pneumonia necrotizante (6,1%), pneumotórax (12,1%) e abscesso (6,1%). Óbito ocorreu em 3 casos (4,5%).

Um estudo retrospectivo multicêntrico com inclusão de 368 crianças internadas (Tan et al.,2002) analisou as características clínicas de crianças com pneumonia pneumocócica complicada. A incidência de complicação foi de 36,1% (133 pacientes). Verificou-se que entre 1994-1999 as complicações aumentaram de 22,5 para 53% (tendência verificada em todos os hospitais incluídos). Além disso, observou-se que os pneumococos resistentes aumentaram durante os últimos quatro anos, mas não houve diferença da população com pneumonia não complicada.

Em uma revisão incluindo 111 crianças (0 a 16 anos) internadas em Jerusalém com pneumonia pneumocócica confirmada, no período de 1986 à 1997, a pneumonia complicada ocorreu em 39% dos casos e mais que uma complicação ocorreu em 60% dos casos (Wexler et al.,2006). As complicações mais freqüentes foram: efusão pleural (83%), empiema

(52%),atelectasia (26%), pneumatocele (19%) e pneumotórax (10%) (Wexler et al.,2006).

Antes da imunização de rotina com vacina conjugada heptavalente nos Estados Unidos segundo o United States Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group, a frequência de pneumonia pneumocócica complicada com efusão pleural ou empiema já estava aumentando (Tan et al.,2002). Neste estudo, realizado entre 1993 e 2000 incluindo 368 crianças hospitalizados com cultura positiva para pneumococo, 36% apresentavam complicações (efusão ou empiema). Os sorotipos 6B,14 e 19F foram os sorotipos mais freqüentes, tanto nos complicados como não complicados. O sorotipo 1 foi significativamente mais frequente no grupo complicado que no não complicado (24 x 4%), o mesmo ocorrendo com o sorotipo 3 (8,4x 2,7%) . Além disso neste estudo não houve relação das complicações com resistência antimicrobiana (Tan et al.,2002).

Mesmo após a instituição da imunização de rotina com a vacina antipneumocócica conjugada heptavalente nos Estados Unidos os casos de empiema pneumocócico continuaram a aumentar (Byington et al.,2002). Em Utah's Intermountain Health Care System no período de 1996-2000 a efusão pleural ocorreu em 17,5% dos casos de pneumonia pneumocócica e após o período vacinal ocorreu em 32% dos casos (Byington et al,2002). Em ambos os períodos o sorotipo 1 foi o mais freqüente entre os casos com efusão pleural e no período após a rotina de imunização os sorotipos 3 e 19A também foram prevalentes.

Especula-se que a causa do aumento das complicações nas pneumonias pneumocócicas no decorrer dos anos possa estar relacionado à ecologia dos pneumococos e dos humanos e incluem diversos fatores como a distribuição da idade, composição genética da população estudada, geografia, estado sócio-econômico, competência imunológica e a seleção de antibióticos. Nos países onde houve a introdução da vacina heptavalente verificou-se inicialmente à exemplo dos Estados Unidos um aumento dos empiemas parapneumônicos causados pelo sorotipo 1 (sorotipo não contemplado na vacina) (Fletcher et al,2006) .

No nosso estudo quando comparamos as crianças com e sem complicações notamos que diferem estatisticamente em alguns parâmetros. As crianças com complicações tem dias de sintomas respiratórios antes da admissão maior (5x3dias), mantém mais tempo de febre após início do antibiótico (4,5x1dia), necessitam mais de oxigenioterapia não invasiva (77,3%x58,5%), necessidade de ventilação mecânica maior (27,3%x7,3%) e permanecem mais tempo internadas (12x5dias).

Empiema pleural foi a complicação mais freqüente e o isolamento do pneumococo em líquido pleural foi de 82,9%. A mediana de idade destes pacientes foi maior (32 meses) e aproximadamente metade das crianças necessitaram de ventilação mecânica (45,7%).

Conforme a Tabela verificamos que as crianças com diagnóstico de empiema apresentaram maior incidência de outras complicações associadas com valores estatisticamente significativos em relação à

pneumonia necrotizante, abscesso, sepse e pneumotórax. Além disso, maior necessidade de decorticação e mortalidade.

Uma das principais causas de pneumonia necrotizante em crianças é o *Streptococcus pneumoniae* mas é uma entidade considerada rara em crianças previamente saudáveis ou em pacientes em unidade de terapia intensiva (McCarthy et al.,1999; Hoffer et al.,1999; Hodina et al.,2002).

Alguns autores sugerem que a deficiência imunológica não é um fator de risco para pneumonia necrotizante (Hacimustafaoglu et al.,2004).

Isto implica que a pneumonia necrotizante pode se desenvolver devido a natureza invasiva do microorganismo que destrói o tecido pulmonar pelas enzimas proteolíticas ou por uma exacerbada resposta inflamatória mediada por citocinas (Penner e Long,1994; Refaely e Weissberg,1997).

A maioria dos casos estão associados à efusão pleural (McCarthy et al.,1999; Hoffer et al.,1999; Hodina et al.,2002), em alguns estudos esta associação ocorreu em 94% (Hacimustafaoglu et al.,2004).

A ocorrência de fistula broncopleural, provavelmente resultante da extensão da pneumonia necrotizante até a periferia do pulmão necrosado junto à pleura é freqüente .No trabalho de Hacimustafaoglu et al (2004) foi evidenciado em 63% de fístula broncopleural.

Nos adultos o sorotipo 3 é frequentemente associado com supuração pulmonar e necrose devido a grande quantidade de antígeno da cápsula

polissacarídica e a habilidade para resistir à fagocitose (Yangco e Deresinski,1980; Hammond et al.,1993).

No trabalho de Hsieh et al (2006), 50% (5 casos) foi causado pelo sorotipo 14, 30% pelo sorotipo 3 , 10% cada pelo sorotipo 6 A e 18C.

No nosso estudo sugere-se que exista uma correlação de MIC com a presença de complicações. Ao compararmos as médias geométricas dos MIC para penicilina dos casos complicados e não complicados verifica-se que existe uma diferença estatística.

No nosso estudo houve 3 casos de óbito com mortalidade de 2,8%. Na literatura a mortalidade para pneumonia pneumocócica bacterêmica é menor que 3% (Kalin et al.,2000).

No Brasil a vacina conjugada anti-pneumocócica ainda não faz parte do programa nacional de imunizações. Na população em estudo a cobertura dos sorotipos de pneumococo pela vacina conjugada heptavalente seria de 53,1%. Esta cobertura menor se deve principalmente ao sorotipo 1 e 5, que corresponde a 31,3% dos casos.

A importância do sorotipo 1 e 5 já foi demonstrada em investigações realizadas na América do Sul, previamente publicadas (Syriopoulou et al.,2000; Di Fabio et al.,2001; Brueggemann et al.,2004; Sleeman et al.,2006; Hathaway et al.,2007).

Alguns sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* parecem ter um maior potencial de invasão que outros (Brueggemann et al.,2004), o sorotipo 1, 5 e

7F são os mais frequentemente associados à este potencial (Sleeman et al.,2006; Hathaway et al.,2007).

No nosso estudo foi isolado 16 cepas de sorotipo 1 e destas 62,5% evoluíram com complicações e isolamos 14 cepas do sorotipo 5 sendo que 71,4% evoluíram com complicações. Apesar destes sorotipos não serem associados à resistência foram sorotipos muito freqüentes e causaram altas taxas de complicações.

Se considerarmos a cobertura dos sorotipos contidos na vacina heptavalente em crianças ≤ 2 anos de idade seria de 77,1% e nos maiores de 2 anos de idade seria de 29,4%.

Com a vacina 10-valente (Shouval et al.,2009), que acrescenta os sorotipos 1,5 e 7F a cobertura seria de 86,5% e com a 13-valente (Shouval et al.,2009), que acrescenta os sorotipos 1, 5, 7F, 3 ,6A e 19 A seria de 96,9%.

Os sorotipos mais importantes em relação à resistência são: 6B,9V,19F 14, 23F, 6A e 19A . Destes, cinco sorotipos (6B,9V,19F 14 e 23F) estão contidos na vacina conjugada heptavalente. De todos os sorotipos incluídos na vacina heptavalente, o sorotipo 19F é o que induz menor resposta e, atualmente, sabe-se que essa vacina não confere proteção cruzada contra o sorotipo 19A (Dagan et al.,2005). Assim os dois sorotipos (19A e 6A) não contemplados na vacina são sorotipos imunologicamente relacionados aos sorotipos da vacina heptavalente, mas somente o 6 A tem diminuído pela vacina conjugada (Dagan et al.,2005).

No nosso estudo a cobertura das cepas associadas à resistência bacteriana seria de 94,2% pela vacina conjugada heptavalente.

7 CONCLUSÕES

1- Anualmente, cerca de 2,5% das crianças internadas com diagnóstico de pneumonia ou broncopneumonia na nossa enfermaria foram diagnosticadas como pneumonia pneumocócica. Houve uma sazonalidade bem definida na ocorrência dos casos, sendo que cerca de 70% ocorreram nos meses de junho a outubro.

2-Conforme a classificação do CLSI-2008, 100 cepas de pneumococo (93,5%) foram sensíveis e 7 (6,5%) com resistência intermediária à penicilina. Todas as cepas testadas foram sensíveis para rifampicina e vancomicina e ainda mantiveram boa sensibilidade para clindamicina, cloranfenicol, ceftriaxone, eritromicina e levofloxacina. Cinco cepas foram multiresistentes.

3- Em 62% dos casos houve complicações , sendo que estas crianças mantinham maior tempo de febre após o início de antibiótico (4,5/1 dia), maior necessidade de oxigênio não invasivo (77,3/58,5%) e maior uso de ventilação mecânica (27,3/7,3%) , além do tempo de internação maior (12/5 dias).As complicações mais freqüentes foram o empiema (53%) e a efusão pleural não complicada (42%). As crianças com empiema tiveram maior incidência de pneumonia necrotizante, abscesso pulmonar, sepse, pneumotórax, necessidade de decorticação e maior mortalidade. No grupo total (107) a necessidade de oxigenioterapia não invasiva ocorreu em 70% e o uso de ventilação mecânica em 20% dos casos. A mediana do tempo de internação foi de 9 dias.

4- Notou-se que a incidência de complicações foi menor entre os pacientes com $CIM \leq 1 \mu\text{g/ml}$. Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,054$), o valor de p foi muito próximo ao limite sugerindo que existe relação entre o valor de CIM e complicações. Quando analisadas as médias geométricas da CIM para penicilina houve uma diferença estatisticamente significativa nos casos com e sem complicações.

5- Os sorotipos mais freqüentes foram: 14, 1, 5 e 6B. A cobertura dos sorotipos de pneumococos isolados de pneumonia pela vacina heptavalente seria de 53,1%. A razão desta baixa cobertura é a ausência de proteção para o sorotipo 1 e 5 na vacina heptavalente. A cobertura para os sorotipos associados à resistência pela vacina 7-valente seria de 94,2%. Com a vacina 10-valente a cobertura dos sorotipos de pneumococos isolados seria de 86,5% e com a 13-valente seria de 96,9%.

8 ANEXOS: (planinha de levantamento de dados)

caso	ano	nome	mês	idade	creche/inst	sexo	cor
1	2003	LGOX	8	75	N	M	B
2	2003	KJR	8	8	instituic	M	B
3	2003	LHFS	7	85	N	M	P
4	2003	GLS	5	23	N	F	B
5	2003	VSA	8	14	N	M	B
6	2003	Rn CNF	9	41	N	M	B
7	2003	TSS	7	51	N	F	B
8	2003	EDR	11	14	N	F	B
9	2003	DSB	7	69	N	F	P
10	2003	GOP	8	21	N	F	B
11	2003	VJFG	9	27	N	F	B
12	2003	LSR	10	9	N	F	B
13	2003	WAGS	11	14	N	M	B
14	2003	GFS	9	10	N	M	B
15	2003	HAOB	9	32	N	M	P
16	2003	KAWF	9	23	N	M	B
17	2003	GAP	9	66	N	F	B
18	2003	MFBSF	9	16	N	M	B
19	2003	JTN	11	7	N	F	B
20	2003	RBT	12	48	N	M	B
21	2004	GOA	2	53	S	M	P
22	2004	JCS	3	28	N	M	P
23	2004	GAO	4	30	S	F	B
24	2004	EDNA	5	18	S	M	B
25	2004	MHRG	6	17	N	M	B
26	2004	DCC	7	16	S	M	B
27	2004	ACMB	7	23	S	F	B
28	2004	GPMS	8	55	S	F	B
29	2004	GJC	8	22	S	M	B
30	2004	LAG	8	35	N	F	B
31	2004	ESP	10	33	N	F	B
32	2004	EMA	11	70	N	M	B
33	2004	OCC	12	89	N	M	B
34	2004	CRCT	8	71	N	M	N
35	2004	EISA	9	13	S	F	P
36	2005	PABF	3	41	S	M	B
37	2005	MSS	4	13	N	M	B
38	2005	MCS	5	77	N	F	P
39	2005	RAN	5	32	N	M	B
40	2005	AGS	5	77	N	M	B
41	2005	BVMC	6	22	N	F	B
42	2005	MMGM	6	18	N	M	B
43	2005	PACP	7	30	N	M	B
44	2005	ARC	7	4	N	M	B

caso	ano	nome	mês	idade	creche/inst	sexo	cor
45	2005	TMLA	8	81	S	F	B
46	2005	EASS	9	14	S	M	B
47	2005	FFSN	9	65	S	F	B
48	2005	MLMB	10	11	N	M	P
49	2005	JHMS	12	13	N	M	B
50	2006	LRN	4	64	S	M	B
51	2006	FRA	6	24	N	F	B
52	2006	KWSO	6	5	N	M	P
53	2006	WLE	6	9	N	M	B
54	2006	EAM	6	27	S	M	B
55	2006	IVSL	6	15	S	F	B
56	2006	MVS	7	157	N	M	B
57	2006	KSS	7	32	S	F	B
58	2006	CSS	8	25	N	M	B
59	2006	RSS	8	18	N	M	P
60	2006	EVNB	8	21	N	F	B
61	2006	ADL	9	19	S	F	B
62	2006	NAB	10	13	N	F	B
63	2006	JPAS	10	28	S	M	P
64	2006	RJL	11	13	N	F	B
65	2007	KGS	2	15	S	F	B
66	2007	PRSS	2	18	N	M	N
67	2007	GFM	4	73	S	M	B
68	2007	GSRS	8	92	N	M	B
69	2007	RO	4	9	S	M	P
70	2007	RLS	5	19	S	F	P
71	2007	KAAB	6	16	N	M	P
72	2007	DSL	6	11	S	M	P
73	2007	JST	7	3	N	F	P
74	2007	YJB	8	40	N	M	B
75	2007	WPP	8	42	N	M	P
76	2007	LGSS	8	35	N	M	P
77	2007	VDSO	9	13	S	F	B
78	2007	PCSS	8	48	S	F	P
79	2007	KSA	9	11	S	M	P
80	2007	GSM	10	133	N	F	B
81	2007	YVA	8	14	N	F	B
82	2007	TNSG	10	27	S	M	P
83	2007	PACP	10	57	S	M	B
84	2007	LGAO	10	15	N	M	B
85	2007	GMN	12	82	S	M	B
86	2007	JCSM	10	123	N	F	B
87	2007	KWSO	9	20	S	M	P
88	2007	AHNC	3	26	S	F	P

caso	ano	nome	mês	idade	creche/inst	sexo	cor
89	2007	JST	8	26	S	F	P
90	2008	JPA	4	27	S	M	B
91	2008	JCS	5	4	N	F	B
92	2008	TCE	3	33	S	F	N
93	2008	BSR	2	7	N	M	B
94	2008	KRJ	4	13	N	M	P
95	2008	MPSS	5	9	N	F	P
96	2008	AMSM	5	23	S	F	P
97	2008	SSM	7	42	S	F	B
98	2008	EMSF	7	53	S	F	P
99	2008	LBC	7	89	N	M	P
100	2008	DMM	8	4	N	M	P
101	2008	MPSO	8	16	S	M	B
102	2008	KGC	8	35	S	F	P
103	2008	AKSC	9	52	N	F	B
104	2008	AMSR	7	16	N	M	P
105	2008	WCCS	10	55	N	M	N
106	2008	GSR	9	9	S	M	P
107	2008	GSR	10	11	S	M	P

caso	Δint	creche/inst	vacin	dça base	atb prév	complic	feb antes
1	6	N	N	sibil	smt/tmp	S	8
2	40	instituiç	N	N	peni	N	3
3	6	N	N	sibil	N	N	1
4	16	N	N	cardiop/down	amoxi	N	1
5	2	N	N	N	peni/clor	N	14
6	2	N	N	N	N	N	1
7	16	N	N	N	N	S	3
8	7	N	N	N	N	S	8
9	40	N	N	varicela	cefalexi	S	2
10	9	N	N	N	peni	N	4
11	3	N	N	N	N	N	2
12	4	N	N	sibil	amox/clo	N	4
13	10	N	N	N	smt/tmp	S	5
14	13	N	N	N	N	S	15
15	16	N	N	N	N	S	4
16	25	N	N	sibil	N	S	10
17	12	N	N	N	amoxi	S	15
18	6	N	N	N	N	N	3
19	11	N	N	sibil	N	S	7
20	6	N	N	N	N	S	4
21	4	S	N	sibil	N	N	1
22	2	N	N	sibil	N	N	1
23	19	S	N	sibil	N	S	7
24	33	S	N	N	N	S	4
25	15	N	N	N	n	S	5
26	7	S	N	sibil	amoxi	N	4
27	22	S	N	varic/sib	N	S	5
28	7	S	N	N	N	N	5
29	3	S	N	sibil	N	N	3
30	13	N	N	sibil	N	S	4
31	1	N	N	N	N	N	3
32	9	N	N	N	N	S	4
33	13	N	N	N	N	S	6
34	4	N	N	varicela	N	S	3
35	13	S	N	sib	N	S	5
36	14	S	N	n	N	S	7
37	39	N	N	varicela	amox/cefur	S	2
38	5	N	N	N	N	N	2
39	2	N	N	sibil	N	N	8
40	2	N	N	N	N	N	4
41	7	N	N	N	amoxi	S	4
42	7	N	N	sibil	N	N	2
43	16	N	N	PT/bronquio	N	S	2
44	28	N	N	bql IOT	N	S	1

caso	Δint	creche/inst	vacin	dça base	atb prév	complic	feb antes
45	7	S	N	N	N	S	4
46	7	S	N	BCp repet	N	N	3
47	14	S	N	N	cefalexi	S	2
48	7	N	N	sibil	N	N	5
49	9	N	N	N	amox	S	4
50	7	S	S	N	N	S	4
51	5	N	N	N	N	S	4
52	4	N	N	sibil	peni/amox	N	1
53	18	N	N	N	cefal/clor	S	1
54	9	S	N	N	N	S	4
55	7	S	N	sibil	N	N	3
56	13	N	N	N	N	S	5
57	13	S	N	N	N	S	10
58	3	N	N	N	N	N	4
59	5	N	N	sibil	N	S	1
60	4	N	N	hidrocef/DVP	N	N	3
61	4	S	N	N	N	N	9
62	3	N	N	sibil	N	N	2
63	5	S	N	N	amoxi	N	4
64	16	N	N	N	N	S	5
65	6	S	N	sibil	N	S	3
66	8	N	N	sibil	N	S	4
67	6	S	N	sibil	amoxi	N	3
68	7	N	N	N	N	S	2
69	28	S	N	sib/DRGE	N	N	1
70	12	S	N	N	amoxi	S	7
71	20	N	N	sibil	N	S	8
72	4	S	N	sibl	N	N	3
73	22	N	N	premat/PCA/HIC	S(QUAL?)	N	4
74	15	N	N	N	N	S	2
75	1	N	N	sibil	N	S	3
76	12	N	N	varicela	N	S	5
77	4	S	N	N	N	N	3
78	5	S	N	N	N	N	2
79	16	S	N	sibil/dist abdom	N	S	3
80	4	N	N	N	N	N	3
81	9	N	N	varicela/sibil	N	S	2
82	9	S	N	N	N	N	3
83	4	S	N	sibil/bcp repet	N	S	3
84	30	N	N	N	N	S	4
85	7	S	N	sibil	N	S	1
86	9	N	N	N	N	S	1
87	5	S	N	varic/sib/bcp rep	N	N	7
88	6	S	N	N	N	S	1

caso	Δint	creche/inst	vacin	dça base	atb prév	complic	feb antes
89	10	S	N	N	peni pro	S	5
90	5	S	N	N	N	S	3
91	11	N	N	N	N	S	1
92	23	S	N	sibil	N	S	3
				sibil/drge/bcp			
93	23	N	N	rep	N	N	3
94	2	N	N	sibil	N	N	12
95	20	N	N	N	N	S	3
96	10	S	N	N	N	S	5
97	9	S	N	PT/BDP/CIV/PCA	N	S	0
98	19	S	N	N	N	S	5
99	36	N	N	N	AMOX	S	4
100	13	N	N	N	N	S	2
101	10	S	N	varicela	AMOX	S	4
102	13	S	N	N	N	S	1
103	21	N	N	N	N	S	4
104	4	N	N	N	N	N	4
105	4	N	N	sib	AMOX	S	5
106	8	S	N	sib/Hb C	N	S	2
107	6	S	N	sib/Hb C	peni	N	3

caso	feb pós	t sint resp	atb	Δ atb	o2/temp	VM/temp
1	0	3	clo	6	neb 4	N
2	0	3	oxa+cftx5/vanco+imip21	5	oxit/vent 14	2
3	3	1	oxa4/peni 2	6	neb 3	N
4	1	2	eritro2/cftx 14	16	neb 13	N
5	1	14	cftx 2	2	neb 1	N
6	1	1	amoxi 2	2	N	N
7	8	3	peni 15	15	vent6	1
8	3	8	peni 7	7	neb 3	N
9	5	5	oxa 3 peni 37	40	N	N
10	0	6	cftx 10	10	N	N
11	0	3	peni 3	3	neb 1	N
12	0	3	peni 4	4	neb 6	N
13	4	5	peni 10	10	neb 3	N
14	9	15	oxa/clo 3 peni 10	13	neb 8	N
15	11	1	peni 16	16	neb 10	N
16	8	10	peni 3/cftx7/vanco-CFTz 14	24	neb 10	N
17	6	15	clora 5/clarit7	12	N	N
18	2	7	peni 5	5	N	N
19	12	7	oxa/clo 3-peni 8	11	oxit3/neb7	N
20	2	1	peni	6	N	N
21	1	2	peni 4	4	N	N
22	0	1	peni 2	2	N	N
23	14	7	peni 2/oxa-CFTX 7/peni 12	19	neb 8	N
24	33	4	oxa/clo 9- vanco/cftz/amica18/imip16	33	vent 1	32
25	5	4	clinda/cftx4-cftx9-vanco/imipen7	15	N	15
26	3	7	peni 5	5	oxit 6	N
27	9	2	oxa/clo 6-clo 9	15	neb 7	N
28	2	5	peni 3/clo4(alergia a peni)	7	neb 3	N
29	0	3	peni 3	3	neb 1	N
30	6	4	peni 13	13	neb/vent 6	1
31	1	3	peni1	1	N	N
32	0	7	peni9	9	neb 1	1
33	5	5	peni 13	13	cat 9	N
34	0	3	peni4	4	neb 2	N
35	10	5	peni 13	13	vent 5	N
36	7	7	peni 14	14	neb 1	N
37	22	2	oxa/clo 6-CFTX16 eVanco21	39	neb/cpap 15	7
38	0	2	peni 5	5	vent/neb 4	N
39	0	3	peni 2	2	neb 1	N
40	1	5	peni 2	2	N	N
41	1	14	peni 1/clo 5	6	N	N
42	5	2	peni 7	7	N	N
43	6	7	peni 2/clor 3/cftx 9	16	N	N
44	1	10	clo 10-cftx12-vanco/amica4	28	oxit/neb 19	5

caso	feb pós	t sint resp	atb	Δ atb	o2/temp	VM/temp
45	1	3	peni 7	7	neb 3	N
46	2	3	clo 7 (alerg à peni)	7	neb 5	N
47	6	1	clo 14	14	N	N
48	1	5	peni 7	7	N	N
49	5	4	peni5/clo4	9	neb5	N
50	2	4	peni 7	7	N	N
51	0	4	peni 5	5	N	N
52	0	1	clarit/cftx 3/clo1	4	neb 2	N
53	11	15	cftx5-cftx/vanco13	18	oxit/neb 3	N
54	0	4	oxa/clo 7-clo2	9	vent4/neb1	N
55	1	3	peni 7	7	neb 2	N
56	7	5	peni 13	13	neb 3	N
57	1	10	peni 1/oxa 2/cftx11	13	vent/neb9	N
58	0	7	peni 3	3	neb 1	N
59	0	2	peni 5	5	N	N
60	2	1	peni 4	4	N	N
61	0	5	peni4	4	N	N
62	0	2	peni3	3	neb 2	N
63	1	4	cloran 5	5	neb 1	N
64	10	5	peni 5/cftx 11	16	neb 13	N
65	2	2	PENI	6	neb1	N
66	0	3	oxa/clor	8	cat6	N
67	0	1	peni	5	N	N
68	1	2	peni7	7	N	N
69	0	1	clarit/cftx4-peni 10	14	neb 14	N
70	5	5	peni6/cloranf7	12	neb/vent 8	N
71	9	8	peni 19	20	vent 12	4
72	0	6	peni4	4	vent 1	N
73	1	1	vanco/cftz/amic5-peni8	13	cpap2 cat2	11
74	5	5	peni	15	vent/neb 7	N
75	0	7	oxa/cloranf	1	N	1
76	3	10	oxa5/cftx 12	12	vent 6	N
77	1	3	cloranf	4	N	N
78	0	2	peni	5	neb 1	N
79	9	3	cftx 14	14	cpap/vent 11	N
80	1	3	peni 4	4	N	N
81	5	2	peni 9	9	N	N
82	0	1	peni 5	5	N	N
83	0	3	peni4	4	N	N
84	13	7	peni 30	30	neb 4	N
85	0	3	peni 7	7	neb 2	N
86	3	3	peni9	9	vent 2	4
87	0	7	cefuroxima5	5	N	N
88	2	7	cloran6	6	neb 1	N

caso	feb pós	t sint	atb	Δ atb	o2/temp	VM/temp
		resp				
89	0	5	cftx 10	10	neb 1	N
90	0	6	peni 5	5	N	N
91	4	12	peni	11	oxit 5	4
92	14	3	cftx 14	14	neb 2	10
93	2	10	peni 10	10	vent/osit 8	5
94	0	12	peni 2	2	neb 1	N
95	3	3	peni 20	20	cateter 8	2
96	1	3	peni 10	10	neb 1	N
97	0	7	CFTX 9	9	vent/neb 8	2
98	10	6	peni 19	19	ventu/7	2
99	22	4	CEFUR4/PENI32	36	5VENT/NEB	4
100	0	8	PENI13	13	vent2 neb7	N
101	3	4	oxa/cftx4-cftx6	10	ventu 4	4
102	7	4	peni 13	13	neb 1	N
103	10	5	cefuroxima 21	21	vent 5	3
104	0	4	peni4	4	N	N
105	0	5	peni 4	4	neb 2	N
106	0	7	peni8	8	vent/cate 6	N
107	1	3	peni 6	6	neb4	N

caso	DP	punção	caract	drenag/t	óbito	material+
1	S	S	AC	N	N	LP
2	N	N	N	N	N	SG
3	N	N	N	N	N	SG
4	N	N	N	N	N	SG
5	N	N	N	N	N	SG
6	N	N	N	N	N	SG
7	S	S	pus	3	N	SG/LP
8	S	N	N	N	N	SG
9	S	S	pus	39	N	LP
10	N	N	N	N	N	SG
11	N	N	N	N	N	SG
12	N	N	N	N	N	SG
13	S	N	N	N	N	SG
14	S	S	AC	N	N	SG
15	S	S	pus	10	N	LP
16	S	S	pus	10	N	SG/LP
17	S	N	N	N	N	SG
18	N	N	N	N	N	SG
19	S	S	pus	1	N	LP
20	S	S	pus	N	N	LP
21	N	N	N	N	N	SG
22	N	N	N	N	N	SG/LP
23	S	S	pus	6	N	SG/LP
24	S	S	pio/sang	32	S	SG/LP
25	S	S	pus	12	S	SG/LP
26	N	N	N	N	N	SG
27	S	S	AC	N	N	SG
28	N	N	N	N	N	SG
29	N	N	N	N	N	SG
30	S	S	pus	5	N	SG
31	N	N	N	N	N	SG
32	S	S	pus	4	N	SG
33	S	S	pus	5	N	LP
34	S	N	N	N	N	SG
35	S	S	ama/cit	N	N	SG
36	N	N	N	N	N	SG
37	S	S	pus	5	N	SG/LP
38	N	N	N	N	N	SG
39	N	N	N	N	N	SG
40	N	N	N	N	N	SG
41	N	N	N	N	N	SG
42	N	N	N	N	N	SG
43	S	N	N	N	N	SG
44	N	N	N	N	N	SG

caso	DP	punção	caract	drenag/t	óbito	material+
45	S	S	AC	N	N	LP
46	N	N	N	N	N	SG
47	S	S	AC	N	N	SG
48	N	N	N	N	N	SG
49	S	N	N	N	N	SG
50	S	N	N	N	N	SG
51	S	N	N	N	N	SG
52	N	N	N	N	N	SG
53	S	S	pus	4	N	SG
54	S	S	pus	5	N	SG
55	N	N	N	N	N	SG
56	S	S	pus	6	N	LP
57	S	S	pus	9	N	LP
58	N	N	N	N	N	SG
59	S	N	N	N	N	SG
60	N	N	N	N	N	SG
61	N	N	N	N	N	SG
62	N	N	N	N	N	SG
63	N	N	N	N	N	SG
64	S	S	AC	N	N	SG
65	N	N	N	N	N	SG
66	S	N	N	N	N	SG
67	N	N	N	N	N	SG
68	S	N	N	N	N	SG
69	N	N	N	N	N	SG
70	S	S	pus	5	N	LP
71	S	S	pus	15	N	LP
72	N	N	N	N	N	SG
73	N	N	N	N	N	SG
74	S	S	pus	10	N	LP
75	S	S	pus	1	S	LP/SG
76	S	S	PUS	10	N	LP
77	N	N	N	N	N	SG
78	N	N	N	N	N	SG
79	S	N	N	N	N	SG
80	N	N	N	N	N	SG
81	S	N	N	N	N	SG
82	N	N	N	N	N	SG
83	S	N	N	N	N	SG
84	N	N	N	N	N	LP/SG
85	S	N	N	N	N	SG
86	S	S	ama/cit	N	N	SG
87	N	N	N	N	N	SG
88	S	S	pus	N	N	LP

caso	DP	punção	caract	drenag/t	óbito	material+
89	S	N	N	N	N	SG
90	S	N	N	N	N	SG
91	S	S	pus	7	N	LP/SG
92	S	S	serosang	16	N	LP/SG
93	N	N	N	N	N	SG
94	N	N	N	N	N	SG
95	S	S	pus	16	N	SG/LP
96	S	S	AC	N	N	SG
97	S	S	pus	6	N	LP
98	S	S	pus	8	N	SG/LP
99	S	S	pus	5	N	SG/LP
100	S	S	ama/cit	2	N	SG
101	S	S	ama/cit	N	N	SG/LP
102	S	S	ama/cit	N	N	LP
103	S	S	PUS	4	N	SG/LP
104	N	N	N	N	N	SG
105	N	N	N	N	N	SG
106	S	N	N	N	N	SG
107	N	N	N	N	N	SG

caso	MIC-peni	sorotipo	complicações
1	0,03	14	S
2	1	14	N
3	0,03	1	N
4	0,125	19A	N
5	0,5	14	N
6	0,125	NR	N
7	0,06	5	S
8	0,06	NR	S
9	0,03	1	S
10	0,125	14	N
11	0,03	1	N
12	0,015	3	N
13	2	14	S
14	0,06	NR	S
15	0,03	5	S
16	2	14	S
17	0,06	1	S
18	0,03	7F	N
19	0,06	NR	S
20	0,06	1	S
21	0,125	19A	N
22	0,06	4	N
23	0,06	14	S
24	4	14	S
25	0,016	5	S
26	1	NR	N
27	1	14	S
28	0,06	1	N
29	1	14	N
30	0,06	7F	S
31	0,06	5	N
32	0,06	19F	S
33	0,06	1	S
34	<0,06	1	S
35	2	14	S
36	0,25	14	S
37	4	14	S
38	<0,06	1	N
39	1	14	N
40	1	14	N
41	1	14	S
42	<0,06	4	N
43	2	14	S
44	0,125	6A	S

caso	MIC-peni	sorotipo	complicações
45	<0,06		S
46	0,25		N
47	0,125		S
48	1	14	N
49	2	8	S
50	0,047	12F	S
51	2	4	S
52	2	14	N
53	2	14	S
54	<0,06	14	S
55	0,064	6B	N
56	1	5	S
57	0,023	14	S
58	2	6B	N
59	0,032	14	S
60	0,75	5	N
61	0,032	14	N
62	2	3	N
63	1	5	N
64	0,016	14	S
65	2	3	S
66	0,03	14	S
67	0,032	1	N
68	1	1	S
69	1	23B	N
70	0,032	9V	S
71	0,023	5	S
72	0,023	6B	N
73	0,023	18C	N
74	<0,06	1	S
75	4	5	S
76	0,125	14	S
77	0,06	6B	N
78	4	5	N
79	0,016	6B	S
80	0,016	1	N
81	1	6A	S
82	0,023	14	N
83	0,023	1	S
84	0,023	3	S
85	0,023	18C	S
86	0,125	1	S
87	2	6B	N
88	4	14	S

caso	MIC-peni	sorotipo	complicações
89	2	23F	S
90	4		S
91	0,125		S
92	0,25		S
93	2		N
94	0,016		N
95	0,75		S
96	0,047		S
97	0,032		S
98	0,047	5	S
99	0,25		S
100	1		S
101	0,047		S
102	0,016		S
103	4		S
104	<0,06		N
105	0,75		S
106	0,75		S
107	0,75		N

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ampofo K, Bender J, Sheng X, et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 2008; 122:229-37.

Aspa J, Rajas O, Rodriguez C F, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38; 787-798.

Balfour-Lynn I M, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60 Suppl 1: 11-21.

Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? *J Chemother* 1999; 11 (Suppl 1): 35-43.

Baquero F, Baquero-Artigao G, Canton R, Garcia-Rey. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (suppl S2): 27-37.

Bedos J P, Chevret S, Chastang C, et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: Findings of French survey. *Clin Infect Dis* 1996; 22:63.

Bender J M, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter ? *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1346-52.

Berezin E N, Carvalho E S, Casagrande S, Brandileone MC, Mimica I, Farhat CK. *Streptococcus pneumoniae* penicillin-nonsusceptible strains in invasive infections in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1051-53

Boccia D, Alegiani S S, Pantosti A, Moro M L , Traversa G. The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 115-19.

Brasil, Ministério da Saúde. Data-SUS Brasil. <http://www.saude.gov.br>. Acesso 08/12/2005.

Brandileone M C C, Andrade A L S, Di Fabio J L, Guerra, M L L S, Austrian R. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potencial impacto f age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. *J Infect Dis* 2003; 187: 1206-12.

Brandileone M C C, Casagrande S T, Guerra M L L S, Zanella R C, Andrade A L S S and Di Fabio J L. Increase in numbers of β -lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *J Med Microb* 2006; 55: 567-74.

Brook L, Finegold S M. Bacteriology and therapy of lung abscess in children. *J Pediatr* 1979 ; 94(1): 10-12.

Brueggemann A B, Peto T E, Crook D W, et al. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis*, 2004; 190: 1203-11.

Bryce J, Boshi-Pinto C, Shibuya K, Black R E. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147-52.

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: 434-40.

Byington C L, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A and Mason E O. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empiema. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 250-4.

Centers for Disease Control and Prevention. Effects of New Penicillin Susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*- United states, 2006-2007. *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28: 349-50.

Chernick V, Boat T F, Wilmott R W, Bush A, et al. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 2006. Seventh edition. Saunders Elsevier.

Choi E, Kim S, Eum B, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19 A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 275-81.

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th informational supplement. CLSI document M 100-S18. Wayne, P A: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

Cunha B A. The significance of antibiotic false sensitivity testing with in vitro testing. *J Chemother* 1997; 9: 25-35.

Cunha B A. Antibiotic resistance: control strategies. *Crit Care Clin* 1998; 8: 309-28.

Cunha B A. Strategies to control antibiotic resistance. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21: 3-8.

Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber G R, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis* 2005; 192: 367-76.

Dagan R, Barkai G, Leibovitz E, Dreifuss E, Greenberg D. Will reduction of antibiotic use reduce antibiotic resistance? The pneumococcus paradigm. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 981-86.

Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Increased importance of antibiotic-resistant *S. pneumoniae* serotype 19 A in acute otitis media occurring before introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in southern Israel. In: 47th ICAAC; September 17-20,2007; Chicago, IL. Abstract G-1001.

Davidson R J, Melano R, Forward K R. Antimicrobial resistance among invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected across Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:75-80.

Di Fábio, J L D; Castañeda, E; Agudelo, C I; Hoz, F L; Brandileone, M C ; et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva- Vigía Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20: 959-67.

Doer G V, Heilmann K P, Huynh H K, Rhomberg P R, Coffman S L, Brueggemann A B. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1721-9.

Doer G V, Richter S S, Miller A, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin infect Dis* 2005; 41:139-48.

Dowell S F, Ho M S. Seasonality of infectious diseases and severe acute respiratory syndrome- what we don't know can hurt us. *Lancet Infect Dis* 2004; 704-08.

Drummond P, Clark J, Wheeler J, et al. Community acquired pneumonia - a prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000; 83:408-12.

Ejzenberg B, Fernandes V O, Neto AJR, Baldacci E R, Belizio Neto L. Pesquisa da etiologia bacteriana em 102 crianças internadas por pneumonia aguda. *Pediatr (São Paulo)* 1986; 8(2): 99-106.

Farha T, Thomson A H. The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr Respir Ver.*2005; 6 (2): 411-21.

Feikin D R, Schuchat A, Kolczak M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-97 *Am J Public health* 2000; 90: 223-9.

Feikin D R, Klugman K P. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implication for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin infect Dis* 2002; 35: 547-55.

Feikin D R, Davis M, Nwanyanwu O C, et al. Antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* colonizing rural Malawian children. *Pediatr infect Dis J* 2003; 22: 564-7.

Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3447-54.

File T, Craig W, Farrell D J. Patterns of antibacterial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates obtained from patients with community-acquired pneumonia: update from PROTEKT US year 5. 44th Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, October 12-15, 2006. Abstract #253.

Fletcher M, Leeming J, Cartwright K and Finn A. Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2006 ;25:559-60.

Friedland J R, Klugman K P. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. *Am J Dis Child* 1992; 146:920-3.

Garcia-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Re R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 159-64.

Gillis L M, White H D, Whitehurst A, Sullivan D C. Vancomycin-tolerance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Mississippi during 1999-2001. *Am J Med Sci* 2005;330:65-8.

Givan D C, Eigen H. Common pleural effusions in children. *Clin Chest Med*. 1998;19: 363-71.

Granizo J J, Aguilar L, Casal J, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother*, 2000; 46: 767-73.

Guggenbichler J P, Kastner U. Development of resistance in vitro by subinibitory concentrations of macrolide antibiotics. *Program and abstracts of the 4 th ICMASK 1998*, Barcelona, Spain.

Hacimustafaoglu M, Celebri S, Sarimehmet H, Gurpinar A, Ercan I. Necrotizing pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2004;93:1172-7.

Hammond J M , Lyddell C, Potgieter P D, Odell J. Severe pneumococcal pneumonia complicated by massive pulmonary gangrene. *Chest* 1993; 104:1610-12.

Hardie W d, Roberts N E, Reising S F, Christie C D C. Complicated parapneumonic effusions in children caused by penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 1998; 101:388-92.

Hathaway L J, Battig P, Muhlemann K. In vitro expression of the first capsule gene of *Streptococcus pneumoniae*, cps A, is associated with serotype-specific colonization prevalence and invasiveness. *Microbiology*, 2007; 153: 2465-71.

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: 100-21.

Heffelfinger J D, Dowell S F, Jorgensen J H, Klugman K P, Mabry L R, Musher D M, Plouffe J F, Räkowsky A, Schuchat A, Whitney C G, and the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group: Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.

Henrichsen J. The pneumococcal typing system and pneumococcal surveillance. *J Infect Dis*. 1979; 1(suppl) : S31-7.

Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2759-62.

Henriques N B, Novak R, Ortqvist A, Kallénius G, et al. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2001; 32:552-8.

Ho P L, Yung R W, Tsang D N, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:659.

Hodina M, Hanquinet S, Cotting J, Schnyder P, Guidinchet F. Imaging of cavitary necrosis in complicated childhood pneumonia. *Eur Radiol* 2002; 12:391-6.

Hoffer F A, Bloom D A, Colin A A, Fishman S J. Lung abscess versus necrotizing pneumonia: implications for interventional therapy. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 7-91.

Hsieh Y, Hsiao C, Tsao P, Wang J, Hsueh P, Chiang B, Lee W and Huang L. Necrotizing pneumococcal pneumonia in children: the role of pulmonary gangrene. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:623-9.

Hsueh P R, Luh K T. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1487-91.

Hsueh P R, Teng L J, Wu T L, et al. Telithromycin- and fluoroquinolone-resistance *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan with high prevalence of resistance to macrolides and beta-lactams: SMART program 2001 data. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2145-51.

Hsueh P R, Shyr J M, Wu J J. Changes in macrolide resistance among respiratory pathogens after decreased erythromycin consumption in Taiwan. *Clin Microbiol infect.* 2006; 12: 296-98.

Imamoglu M, Cay A, Kosucu P, Ozdemir O, Cobanoglu U, Orhan F, et al. Pneumatocelles in postpneumonic empiema: an algorithmic approach. *J Pediatr Surg* 2005; 40 (7): 1111-7

Jebaraj R, Cherian T, Raghupathy P, et al. Nasopharyngeal colonization of infants in southern India with *Streptococcus pneumoniae*. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 383-88.

Jones R N, Mera R M, Miller L A, et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) effect on antibiograms: serotype and susceptibility rate changes in the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA). 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, October 12-15, 2006. Abstract # 476.

Jones R N, Sader H S, Fritsche T R, Pottumarthy S. Comparisons of parenteral broad-spectrum cephalosporins tested against bacterial isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 109-16.

Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-8.

Kalin M, Ortqvist A, Almela M, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000; 182: 840-47.

Kaplan, S L; Mason, E O; Wald, E R; Schultze, G E; Bradley, J S; Tan, T Q; Hoffman, J A; Givner, L B; Yogev, R; and Barson, W J. Decrease os invasive pneumococcal infections in children among Children's Hospital in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113 (3).

Karlowsky J A, Thornsberry C, Jones M E, et al. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). *Clin Infect Dis* 2003; 36:963.

Kastner U, Guggenbichler J P. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection* 2001; 29: 251-56.

Katasova L. The features of *Haemophilus influenza* and *Streptococcus pneumoniae* carriage and the comparative characteristics of strains isolated from healthy children and from patients with acute and chronic respiratory infections. *Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 1994; (suppl): 55-60.

Kim P, Musher D, Glezen P, et al. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(1): 100-106.

Klugman K P, Lonks J R. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 802-7.

LeMonnier 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.

Lewis R A, Feigin R D. Current issues in the diagnosis and management of pediatric empyema. *Sem in Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 280-88.

Linares J, Pallares R, Alonso T, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992;15:99-105.

Lonks J R, Garau J, Medeiros A A. Implications of antimicrobial resistance in the empirical treatment of community-acquired respiratory tract infections: the case of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl S2): 87-92.

Lynch J P, Zhanel GG. Escalation of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 575-616.

Mac Cracken, G H. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (4): 373-77.

McEllistrem M C, Adams J m, Mason E O, et al. Changing epidemiology of pneumococcal acute otitis media in the 7-valent conjugate vaccine era. In: 43rd ICAAC; 2003; Chicago, IL.

McEllistrem M C, Adams J M, Patel K, et al. Acute otitis media due to penicillin- nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1738-44.

Madhi S A, Klugman K P. The Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10:811.

Madhi S A, Ludewick H, Kuwanda L, et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis* 2006; 193: 1236

Marchese A, Mannelli S, Tonoli E, Gorlero F, Toni M, Schito G C. Prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy: results of the Italian Epidemiological Observatory Survey (1997-1999). *Microb Drug Resist* 2001;7:277-87.

Mbelle N, Huebner R E, Wasas A D, Kimura A, Chang I, Klugman K P. Immunogenicity and impact of nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J infect Dis* 1999; 180: 1171-76.

McCarthy V P, Patamasucon P, Gaines T, Lucas M A. Necrotizing pneumococcal pneumonia in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:217-21.

Mc Cullers, J A. Insights into interaction between Influenza virus and *Pneumococcus*. *Clin Microb Reviews*, 2006; 19:571-82.

McIntosh K. Community acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346 (6) : 429-37.

Messina A F, Katz-Gaynor K, Barton T, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas. TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 461-67.

Metlay J P, Hofmann J, Cetron M S et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520-28.

Michelow I C, Olsen K, Lozano J, et al Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-07.

Miller M A, Ben-Ami T, Daum R S> Bacterial pneumonia in neonates and older children. In: Tuassig L M,Laundau L I (eds). *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis, M O: Mosby; 1999: 644-47.

Moore M R, Gertz R E, Woodbury R, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19 A in the United States, 2005. *J Infect Dis*.2008; 197: 1016-27.

Moreno F, Crisp C, Jorgensen J H, et al. The Clinical and molecular epidemiology of bacteremias et a University hospital caused by pneumococci not susceptible to penicillin. *J Infect Dis* 1995; 172: 427.

Moskowitz H, Platt R T, Schachar R, Mellins H: Roentgen visualization of minute pleural effusion. *Radiology* 1973; 190:33.

Muhlemann K, Matter H C, Tauber M G, Bodmer T. Nationwide surveillance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumonia* isolates from children with respiratory infection, Switzerland, 1998-1999.*J Infect Dis* 2003; 187: 589-96.

Nascimento-Carvalho C M, Freitas-Souza L S, Moreno-Carvalho O A, Alves N N, Caldas R M, Barberino M G, Duarte J, Brandão M A, Mendonça D R, Silva A, Guerra M L, Brandileone M C, Di Fabio J L. Cepas invasivas de pneumococo isoladas de crianças e adolescentes em Salvador. *J Pediatr* (Rio J) 2003; 79(3):209-14.

Nightingale C H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. *Pediatr infect Dis J* 1997; 16: 438-43.

O'Brien K L, Walters M I, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B and Dowell S F. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:784-9.

Organização Pan-Americana de Saúde- Saúde nas Américas 2007.
http:// www.opas.org.br. Acesso em 05/05/2009.

Ortega M, Marco F, Soriano A, Garcia E, Martinez J A, Mensa J. Lack of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Barcelona, Spain, from 1999 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1976-78.

Palleres R, Gudiol F, Linares J, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987;317: 18-22.

Palleres R, Linares J, Vadillo, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333:474-80.

Pankuch G A, Bozdogan B, Nagai K, et al. Incidence, epidemiology, and characteristics of quinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Croatia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2671.

Pechere J C. Community- acquired pneumonia in children. Worthing, V K : *Cambridge Medical Publications*, 1995.

Penner C, Maycher B, Long R. Pulmonary gangrene. A complication of bacterial pneumonia. *Chest* 1994; 105:567-73.

Pihlajamaki M, Kotilainen P, Kaurila T, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001; 33:483-8.

Playfor S D, Smyth A R, Stewart R J. Increase in incidence of childhood empyema. *Thorax*. 1997;52: 932.

Porat N, Soley C, Marengolciene M, et al. An international serotype 3 clone causing pediatric noninvasive infections in Israel, Costa Rica , and Lithuania. *Pediatr infect Dis J*. 2008; 27: 709-12.

Poulakou G, Katsarolis I, Matthaopoulou I, et al. Nation-wide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patters of resitance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:87-92.

Pradier C, Dunais B, Carsenti-Etesse H, Dellamonica P. Pneumococcal resistance patters in Europa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 644-7.

Ramphul, N; Eastham, K M; Freeman, R; et al Cavitatory lung disease complicating empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 750.

Rees J H, Spencer D A, Parikh D, Weller P. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK. *Lancet*. 1997; 349:402.

Refaely Y, Weissberg D. Gangrene of the lung: treatment in two stages. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:970-4.

Reich J M, Pulmonary gangrene and the air crescent sign. *Thorax* 1993; 48: 70-4.

Robinson K A, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001;285:1729

Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 895-903. PMID:15654403.

Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 408-16.

Ruhe J J, Myers L, Mushatt D, Hasbun R. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk subgroup. *Clin Infect Dis* 2004; 38:508.

Rzeszutek M, Wierbowski A, Hoban D J, et al. A review of clinical failures associated with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 95-104.

Sarihan H, Cay A, Aynaci M, Akyazici R, Baki A. Empyema in children. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1998; 39: 113-16.

Scheld W M. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1.

Schrag S J, McGee L, Whitney C G, et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* with very-high-level resistance to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3016-23.

Scott J A, Hall A J, Hannington A, et al. Serotype distribution and prevalence of resistance to benzylpenicillin in three representative populations of *Streptococcus pneumoniae* isolates from the coast of Kenya. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1442-50.

Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, segundo dados de 2008 .<http://www2.prefeitura.sp.gov.br>. Acesso 30/05/2009

Shouval D S, Greenberg D, Givon-Lavi N , et al. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media, and acute conjunctivitis. *Pediatr infect Dis J*. 2006; 25: 602-7.

Shouval D S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N and Dagan R. Serotype coverage of invasive and mucosal pneumococcal disease in Israeli children younger than 3 years by various pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr infect Dis J* 2009; 28: 277-282.

Sinaniotis C A . Viral pneumonia in children: incidence and aetiology. *Paediatr Pesp Rev* 2004; 5 9 supplement a): S 197-S200.

Singleton R J, Hennessy T W, Bulkow L R, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007; 297: 1784-92.

Sleeman K L, Griffiths D, Shackley F, et al. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children. *J Infect Dis* 2006; 194: 682-8.

Smith T, Lehmann D, Montgomery J, Gratten , Riley I D, Alpers M P. Acquisition and invasiveness of different serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in young children. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 27-39.

Sniadack D H, Schwartz B, Lipman H, bogaerts J, Butler J C, Dagan R N, et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile pneumococcal isolates from children – implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:503-10.

Song J H, Jung S I, Ko K S, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother* 2004a; 48:2101-7.

Song J H, Jung S I, Ki H K, et al. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the . Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004b; 38:1570-8.

Sorensen UBS. Typing pneumococcal using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol*. 1993; 31:2097-3000.

Strange C. Pathogenesis and management of parapneumonic effusions and empyema. In: *Feigin R D (ed). Up To Date Pediatrics*. Wellesley, M A: Uo To Date; 2001.

Syriopoulou V, Daikos G L, Soulis K, Michos A, Alexandrou H, et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece. *Acta Paediatr* 2000; Suppl 435:30-4.

Syrogianopoloulos G A, Katopodis G D, Grivea I N, Beratis N G. Antimicrobial use and serotype distribution of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from Greek children younger than 2 years old. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1174-82.

Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum P C, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3395-401.

Tan, T Q; Mason, E O; Wald, E R; Barson, W J; Schutze, G E; Bradley, J S; Givner, L B; Yogev, R; Kim, K S and Kaplan, S L. Clinical Characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002;110: 1-6.

Thomazelli L M, Vieira S E, Leal A L, Sousa T S, Oliveira D B L, Golono M A, Gilio A E, Stwien K E, Erdman D D, Durigon E L. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in Southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83 (5): 422-28.

Thompson A, Reid A, Shields M, Steen H, Taylor R. Increased incidence in childhood empyema thoracis in Northern Ireland. *Ir Med J*. 1999; 92: 438.

Thornsberry C, Sahm D F, Kelly L J, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUT Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis* 2002; 34 Suppl 1: S4.

Tuomanen E I, Austrian R, Masure H. The pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1280

Vanderkooi O G, Low D E, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1288.

Yagupsky P, Porat N, Fraser D, et al. Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. *J Infect Dis* 1998; 177: 1003-12.

Yangco B G, Deresinski S C. Necrotizing or cavitating pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: report of four cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59:449-57.

Yu V L, Chiou C C, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. International Pneumococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37:230-7.

Waters A M, Kerecuk L, Luk D, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007; 151:140

Watson M, Gilmour R, Menzies R, et al. The association of respiratory viruses, temperature, and other climatic parameters with the incidence of invasive pneumococcal disease in Sydney, Australia. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(2): 211-15.

Wexler, I D; Knoll, S; Picard, E; et al. Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population.

Pediatr Pulmonol 2006; 41: 726.

Whitney C G, Farley M M, Hadler J, Harrison L H, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-24.

Zettler, F R- Estudo fenotípico e genotípico da resistência aos macrolídeos de *Streptococcus pneumoniae* isolados em hospitais de Porto Alegre-RS- *J Bras pneumol* 2005; 31(4):312-7.

Zhanel G G, Palatnick L, Nichol K A, Bellyou T, et al. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1867-74.