

Leticia Alves Vervloet

**Perfil clínico-radiológico das crianças
hospitalizadas por pneumonia causada pelo
*Mycoplasma pneumoniae***

***Belo Horizonte
2007***

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Leticia Alves Vervloet

**Perfil clínico-radiológico das crianças hospitalizadas
por pneumonia causada pelo *Mycoplasma
pneumoniae***

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Pediatria – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2007

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

V571p Vervloet, Leticia Alves, 1960-
Perfil clínico-radiológico das crianças hospitalizadas por pneumonia
causada pelo *Mycoplasma pneumoniae* / Leticia Alves Vervloet. – 2007.
94 f.

Orientador: Paulo Augusto Moreira Camargos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória - Espírito Santo
(Estado). 2. Pneumonia em crianças - Tratamento. 3. Pulmões - Doenças -
Tratamento. 4. Micoplasma. I. Camargos, Paulo Augusto Moreira. II.
Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 61

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-reitor de Pós-graduação: Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Francisco José Penna

Vice-diretor: Tarcizo Afonso Nunes

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE
CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado:

Profª Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Profª Ivani Novato Silva

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Profª Regina Lunardi Rocha

Rute Maria Velasquez Santos (Representante Discente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me ajudaram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho, especialmente:

- Ao Professor Doutor Paulo Augusto Moreira Camargos, professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, meu orientador.
- Ao programa de pós-graduação em ciências da saúde – área de concentração em saúde da criança e do adolescente, pela contribuição para a minha formação profissional no atual estágio em que me encontro.
- A todos os professores do Programa de Pós-Graduação da UFMG, em especial aos professores Eugênio Marcos Andrade Goulart e Maria de Lourdes Rocha de Lima, pelo profissionalismo durante as aulas.
- Aos colegas de turma da Pós-graduação que tão bem me acolheram.
- As crianças internadas no Setor de Pneumologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória -Vitória - ES (HINSG), sem as quais não seria possível a realização deste trabalho.
- A toda equipe da Enfermaria de Pneumologia do HINSG, em especial aos médicos e companheiros de trabalho Vitor Vervloet e Mário Tironi Junior, pelo apoio incondicional nas minhas ausências e pelas palavras de incentivo.
- Aos meus colegas do HINSG pelas palavras de apoio, principalmente Virgínia Maria Muniz, pelas suas idéias na elaboração da tese.
- Aos residentes do HINSG que estimulam a minha aprendizagem e foram compreensivos com a minha vida de aluna em outro Estado.

- Aos funcionários do Setor de Arquivo Médico do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória- Vitória – ES, em especial Waldir Soares Junior, pela gentileza e boa vontade na obtenção dos prontuários.
- Aos radiologistas do HINSG: Damião Ranulfo F. Soares, Gabriel Antônio de Oliveira, Janúncio Nunes de Oliveira e Norma Suely Soares Louzada, pela ajuda valiosa neste trabalho.
- As companhias aéreas pelas promoções de passagem de Vitória a Belo Horizonte, que me possibilitaram a realização deste curso.
- Aos meus pacientes e familiares que souberam entender minha falta de tempo e distância.
- Ao HINSG por todos os conhecimentos adquiridos na minha trajetória profissional.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Rogério Guasti, meu companheiro e amigo de todas as horas,
A minha filha Priscila por existir e permitir que eu a admire,
A Rogério, Taís, Alexandre e João Pedro por entrarem na minha família,
A meu pai Glovis Aurélio Vervloet, que foi meu maior incentivador,
A minha mãe e irmãos, pelo apoio em todas as etapas de minha vida,

A todos, meu agradecimento pelo apoio, paciência e carinho em todos os momentos da realização deste trabalho.

"Viva como se fosse morrer amanhã. Aprenda como se fosse viver para sempre".

Mahatma Gandhi.

"É preciso fazer da interrupção um caminho novo; fazer da queda, um passo de dança; do medo, uma escada; do sonho, uma ponte; da procura, um encontro".

Fernando Pessoa

RESUMO

Este estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico-radiológico de crianças hospitalizadas por pneumonia causada pelo *M. pneumoniae*, comparar com pneumonias por outros agentes etiológicos e avaliar a acurácia de um escore clínico-hematológico-radiológico na diferenciação da pneumonia por *M. pneumoniae* da pneumonia causada por outras bactérias e não-bactérias (virais e outras). Participaram deste estudo 190 crianças de três meses a 16 anos, hospitalizadas no serviço de pneumologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, em Vitória - Espírito Santo (HINSG), de janeiro de 2000 a dezembro de 2005, e foram divididos em dois grupos, conforme diagnóstico pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA): (1) 95 crianças com pneumonia por *M. pneumoniae*; (2) 95 crianças com pneumonia por outros agentes etiológicos. Posteriormente, foi utilizado um escore para diferenciar as pneumonias por *M. pneumoniae* (grupo 1) das pneumonias causadas por outros agentes etiológicos (grupo 2) divididas em bactérias (n=75) e não-bactérias (n=20). A pneumonia por *M. pneumoniae* foi mais freqüente em crianças do sexo feminino (p=0,0023), com idade média maior (p=0,0001), tosse seca (p=0,0001) e manifestações extrapulmonares (p=0,0000). Na presença de sibilância, o *M. pneumoniae*, aumentou o uso de salbutamol infusão venosa contínua (p=0,0008). Ao utilizar o escore de Moreno *et al.*, as variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas da pneumonia por *M. pneumoniae* ficaram, na maioria dos casos, com pontuações intermediárias entre pneumonia bacteriana e não-bacteriana (virais e outras). Os resultados sugerem que algumas características clínicas e radiológicas podem contribuir para a diferenciação de pneumonia por *M. pneumoniae* das determinadas por outros agentes etiológicos.

Palavras-chave: *Mycoplasma pneumoniae*. Pneumonia por *Mycoplasma*. Radiografia. Evolução clínica.

ABSTRACT

The objective of this study was to describe the radiological profile of hospitalized children with *Mycoplasma pneumoniae*, to compare with pneumonia caused by other etiologic agents and to evaluate the accuracy of a clinical, laboratorial and radiographic score in differentiate *Mycoplasma pneumoniae* from pneumonia caused by other bacterias or non-bacterias (viruses and other agents). This study covered 190 patients aged 3 months to 16 years hospitalized in the Pneumology Service of Nossa Senhora da Glória Children's Hospital (HINSG), Vitória, Espírito Santo, Brazil, between January 2000 and December 2005, who were distributed in two groups diagnosed by enzyme immunoassays (ELISA): (1) 95 children with *Mycoplasma pneumoniae*; (2) 95 children with other agents' pneumonia. Afterwards a score was used to differentiate *Mycoplasma pneumoniae* (first group) from pneumonias caused by other etiological agents (second group) divided in bacterial pneumonias (n=75) and non-bacterial pneumonias (n=20). *Mycoplasma pneumoniae* predominated in female children (p=0,0023), elderly aged (p=0,0001), with nonproductive cough (p=0,0001) and extrapulmonary manifestations (p=0,0000). If wheezing was observed, *Mycoplasma pneumoniae* demanded enhancement of intravenous salbutamol (p=0,0008). Using the score developed by Moreno *et al*, the clinical, laboratorial and radiographic variations of *Mycoplasma pneumoniae* had, in most cases, intermedial pontuations between bacterial pneumonia and non-bacterial pneumonia (viruses and other). The results show that some clinical and radiographic signs may contribute to differentiate *Mycoplasma pneumoniae* from those pneumonias caused by other etiological agents.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*. *Mycoplasma pneumoniae*. Radiography. Clinical Evolution.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------------|--|
| ANF | Aspirado nasofaríngeo |
| AP | Aglutinação de partículas |
| C3 e C4 | Proteínas do sistema complemento C3 e C4 |
| <i>C. pneumoniae</i> | <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ou <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| ES | Espírito Santo |
| ELISA | Ensaio imunoenzimático ou imunoenensaioenzimático |
| ESPEC | Especificidade |
| FC | Fixação de Complemento |
| HINSG | Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória |
| IFA | Imunofluorescência indireta |
| IgA | Imunoglobulina da classe A |
| IgG | Imunoglobulina da classe G |
| IgM | Imunoglobulina da classe M |
| kDa | kilodalton |
| ml | Mililitro |
| <i>M. Pneumoniae</i> | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| PCR | Reação da Polimerase em Cadeia |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| SENSIB | Sensibilidade |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciencies |
| SF | Swab faríngeo |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| µM | Microlitro |

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

| | | |
|-------------------|---|----------|
| Figura 1- | Fotomicrografias obtidas com um microscópio eletrônico de transmissão de um anel de traquéia de um hamster infectado com <i>M. pneumoniae</i> . | 21 |
| Figura 2- | Organograma com a população estudada. | 45 |
| Gráfico 1- | Box-plot da idade entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> | 50 |
| Gráfico 2- | Comparação das proporções de menores de cinco anos de idade entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . | 51 |
| Gráfico 3- | Gráfico da frequência mensal dos pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . | 51 |
| Gráfico 4- | Comparação do uso de salbutamol infusão venosa contínua entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> | 53 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|---|---------|
| Tabela 1- | Sinais e sintomas associados à infecção por <i>M. pneumoniae</i> na criança. |25 |
| Tabela 2- | Manifestações extra-pulmonares nas infecções pelo <i>Mycoplasma pneumoniae</i> . |31 |
| Tabela 3- | Principais exames utilizados no diagnóstico do <i>M. pneumoniae</i> com respectiva sensibilidade, especificidade, tempo do resultado e custo. |40 |
| Tabela 4- | Comparação, quanto a sensibilidade de alguns métodos utilizados na detecção direta do <i>M. pneumoniae</i> . |40 |
| Tabela 5- | Escore de Khamapirad e Glezen. |47 |
| Tabela 6- | Escore de Moreno <i>et al.</i> para o diagnóstico de pneumonia bacteriana. |48 |
| Tabela 7- | Comparação entre as variáveis demográficas dos pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . |52 |
| Tabela 8- | Comparação entre o tempo de evolução da doença atual, sinais e sintomas principais e evolução dos pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . |53 |
| Tabela 9- | Comparação entre o hemograma inicial dos pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . |54 |

| | | |
|-------------------|---|----------|
| Tabela 10- | Comparação entre as principais manifestações extra-pulmonares dos pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . | 55 |
| Tabela 11- | Comparação dos agentes etiológicos dos pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . | 56 |
| Tabela 12- | Comparação entre as características radiológicas dos pacientes segundo o escore de Khamapirad e Glezen, relacionadas aos pacientes com sorologia positiva e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . | 57 |
| Tabela 13- | Comparação entre os pacientes com sorologia positiva para <i>M. pneumoniae</i> com os pacientes com escore positivo para bactéria, segundo Moreno <i>et al.</i> | 59 |
| Tabela 14- | Comparação entre as características radiológicas dos pacientes com sorologia positiva para <i>Mycoplasma pneumoniae</i> com os pacientes com escore positivo para bactéria segundo Moreno <i>et al.</i> | 60 |
| Tabela 15- | Comparação entre os pacientes com sorologia positiva para <i>M. pneumoniae</i> com os pacientes com escore negativo para bactérias segundo Moreno <i>et al.</i> | 62 |
| Tabela 16- | Comparação entre as características radiológicas dos pacientes com sorologia positiva para <i>Mycoplasma pneumoniae</i> com os pacientes com escore negativo para bactérias, segundo Moreno <i>et al.</i> | 63 |
| Tabela 17- | Comparação entre as variáveis demográficas dos |64 |

pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e negativa para *M. pneumoniae*.

| | | |
|-------------------|---|----------|
| Tabela 18- | Comparação entre o tempo de evolução da doença atual, sinais e sintomas principais e evolução dos pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . |65 |
| Tabela 19- | Comparação entre o hemograma inicial dos pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . |66 |
| Tabela 20- | Comparação entre as principais manifestações extrapulmonares dos pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . | 67 |
| Tabela 21- | Comparação entre as características radiológicas dos pacientes segundo o escore de Khamapirad e Glezen, relacionadas aos pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e negativa para <i>M. pneumoniae</i> . | 67 |
| Tabela 22- | Comparação entre os pacientes com sorologia positiva para <i>M. pneumoniae</i> (com e sem co-infecção) com os pacientes com escore positivo para bactérias segundo Moreno <i>et al.</i> | 68 |
| Tabela 23- | Comparação entre as características radiológicas dos pacientes com sorologia positiva para <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (com e sem co-infecção) com os pacientes com escore positivo para bactéria segundo Moreno <i>et al.</i> | 69 |

| | | |
|-------------------|---|----------|
| Tabela 24- | Comparação entre os pacientes com sorologia positiva para <i>M. pneumoniae</i> (com e sem co-infecção) com os pacientes com escore negativo para bactérias segundo Moreno <i>et al.</i> | 70 |
| Tabela 25- | Comparação entre as características radiológicas dos pacientes com sorologia positiva para <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (com e sem co-infecção) com os pacientes com escore negativo para bactéria segundo Moreno <i>et al.</i> | 71 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 18 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 19 |
| 2.1 HISTÓRICO..... | 19 |
| 2.2 BIOLOGIA E PATOGENIA..... | 19 |
| 2.3 EPIDEMIOLOGIA..... | 22 |
| 2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS..... | 24 |
| 2.4.1 Manifestações pulmonares..... | 25 |
| 2.4.2 Manifestações extra – pulmonares..... | 26 |
| 2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL..... | 32 |
| 2.6 INFECÇÃO POR <i>M. PNEUMONIAE</i> NAS SITUAÇÕES ESPECIAIS.. | 32 |
| 2.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL..... | 33 |
| 2.7.1 Diagnóstico laboratorial não específico..... | 33 |
| 2.7.2 Diagnóstico laboratorial específico..... | 35 |
| 2.8 TRATAMENTO..... | 41 |
| 3 OBJETIVOS..... | 43 |
| 4 CASUÍSTICA E MÉTODO..... | 44 |
| 5 RESULTADOS..... | 50 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 72 |
| 7 CONCLUSÕES..... | 82 |
| 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 84 |
| 9 APÊNDICE A..... | 91 |
| 10 APÊNDICE B..... | 93 |

1 INTRODUÇÃO

O *Mycoplasma pneumoniae* é um dos principais agentes etiológicos das pneumonias adquiridas na comunidade, entretanto, esta alta incidência normalmente não é aventada. Os fatores responsáveis incluem a pouca familiaridade com o quadro clínico, a carência de exames rápidos e específicos na fase inicial (nem sempre acessíveis na maioria dos serviços) e a dificuldade de crescimento desses microorganismos em laboratório.

Um dos maiores desafios na abordagem das pneumonias é a identificação da etiologia e, geralmente, na prática diária, se recorre inicialmente a tratamentos empíricos. A maioria dos estudos não identifica o agente etiológico em 40-60% dos casos [1,2,3] e nem sempre o agente encontrado é o único responsável pela pneumonia [4,5]. A escolha do tratamento é baseada na identificação das características epidemiológicas, clínicas, radiológicas e laboratoriais associadas a determinados microorganismos. É importante pensarmos no *M. pneumoniae*, no diagnóstico diferencial das pneumonias adquiridas na comunidade, inclusive como co-infecção, já que os mesmos não respondem aos antibióticos usados habitualmente no tratamento, como os beta-lactâmicos [6,7].

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Os primeiros micoplasmas foram descobertos no ano de 1898, por Nocard e Roux [8], em animais com pleuropneumonia bovina contagiosa. Em 1937, Dienes e Edsall [9] isolaram o primeiro micoplasma humano patogênico, *M. hominis*, a partir de um abscesso da glândula de Bertholin. Em 1944, Eaton *et al.* [10], isolaram outro micoplasma em paciente com pneumonia atípica que tinha como etiologia presumida os agentes virais; em 1962, Chanock *et al.* [11] atribuíram a esse agente o nome de *Mycoplasma pneumoniae* e demonstraram a capacidade do mesmo em produzir pneumonia atípica.

2.2 BIOLOGIA E PATOGENIA

Os micoplasmas são os menores organismos de vida livre conhecidos e por não possuírem parede celular são colocados em uma classe especial de bactéria, denominada *Mollicutes* (*mollis*=mole, *cutis*=pele) e tendem a ser pleomórficos e mais plásticos (daí o nome “plasma”) do que outras bactérias [12]. Pertencem à família *Mycoplasmataceae* e à ordem *Mycoplasmatales* [13-16].

Atualmente são conhecidas dezesseis espécies isoladas no ser humano, excluindo os micoplasmas animais, que são detectados de tempos em tempos no homem, principalmente em imunossuprimidos, e dentre estes micoplasmas, seis podem produzir doenças, que são: *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureoplasma urealyticum* e o *Ureoplasma parvum*. O *M. pneumoniae* é o mais importante e o mais bem conhecido [17,18].

O seu tamanho permite a passagem por filtros que detêm as bactérias. Em função do reduzido genoma (580 a 2200 Kpb) e do metabolismo e vias biosintéticas limitadas, requerem um meio complexo para serem cultivados *in vitro*, não crescem em meios que usualmente são utilizados para culturas de bactérias e, quando o fazem, não turvam o meio líquido. As colônias que formam em meio sólido não podem ser observadas através do microscópio óptico [14-18].

Por não se corarem pelo Gram, não são detectáveis na bacterioscopia do escarro e a ausência de parede celular torna-os suscetíveis à lise por soluções hipotônicas e resistentes aos antibióticos ativos na parede celular como os beta-lactâmicos. O *M. pneumoniae* difere de outros micoplasmas por crescer lentamente, fermentar glicose para produzir ácido, absorver hemácias às colônias em crescimento e reduzir o corante *nitroblue tetrazolium* em condições aeróbias. Todas essas características são utilizadas para estabelecer um diagnóstico microbiológico rápido e os distinguir dos micoplasmas comensais da orofaringe [14,17,19].

O *M. pneumoniae* é uma estrutura alongada, com uma ponta fixadora, caracterizada por um cerne elétron-denso com uma membrana externa trilaminar. Por ser um patógeno habitualmente extracelular sua sobrevivência depende de sua aderência às células do aparelho respiratório. A fixação à membrana ciliar ocorre por meio de uma trama de adesinas interativas e proteínas acessórias que regulam a interação entre os micoplasmas e as células do epitélio respiratório. A proteína P1 é a maior e mais importante adesina com 170-kilodalton (kDa), com especial importância para a patogenia, sendo um dos principais anticorpos que produzem resposta imune no hospedeiro. Essas cito-aderências protegem os micoplasmas de serem removidos pelo mecanismo do *clearance* mucociliar [14,18-20].

A presença temporária ou prolongada desse microorganismo na superfície de uma célula pode interferir de várias maneiras na integridade da mesma. As lesões que produzem se relacionam com o peróxido de hidrogênio e ao ser eliminado durante sua atividade

metabólica, atua em conjunto com outras reações moleculares no trato respiratório. Os principais efeitos citopáticos consistem na perda de atividade ciliar e na destruição final do epitélio. Esta alteração pode ser transmitida em algumas manifestações clínicas, como a tosse persistente e irritativa comumente associada ao *M. pneumoniae*. O peróxido de hidrogênio também pode agredir nas membranas eritrocitárias. Em laboratório, esta lesão resulta em hemólise, e no paciente pode alterar os antígenos eritrocitários, estimulando assim as aglutininas frias. Estas aglutininas aparecem no soro de mais de 50% dos pacientes, que desenvolvem pneumonias por micoplasma e conseguem aglutinar eritrócitos *in vitro* a 4°C [14,18,19].

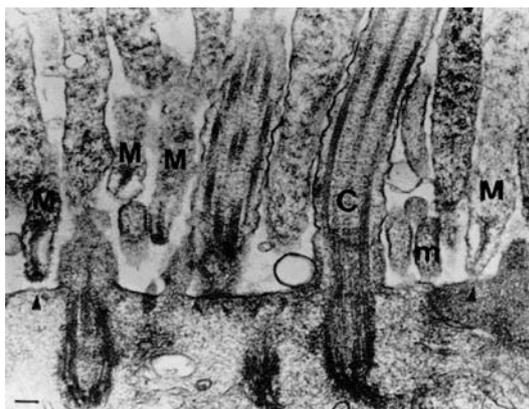


FIGURA 1- Fotomicrografia obtida com microscópio eletrônico de transmissão de um anel de traquéia de um hamster infectado com *M. pneumoniae*. Note a orientação dos micoplasmas através da organela especializada em forma de ponta, que permite uma associação íntima com o epitélio respiratório. M, micoplasma m, microvilosidade C, cílios [19].

O *M. pneumoniae* também apresenta a capacidade de produzir auto-imunidade. A presença de super-antígeno, lipoproteínas e a diversidade antigênica dos micoplasmas induzem a modulação da resposta imune. Dessa maneira, justifica-se em parte, a permanência e/ou a reincidência da infecção por micoplasma e a disseminação de outros agentes infecciosos no hospedeiro [14,19].

A imunidade ao *M. pneumoniae* é transitória, e a recorrência é freqüente podendo ser demonstrada em cultura (isolamento em diferentes momentos) e mais habitualmente pela variação dos títulos sorológicos [17].

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do *M. pneumoniae* pode ter uma grande variação de estudo para estudo dependendo da população e dos métodos diagnósticos utilizados. Vários estudos demonstraram que a taxa de incidência é de 20 a 40% em crianças com pneumonia, atendidas em ambulatório e 10 a 20% em crianças hospitalizadas [21-23]. Em um estudo feito por Juven *et al.* [21] foram identificados agentes etiológicos em 85% das pneumonias em 254 crianças hospitalizadas de um mês a dezesseis anos. Vírus foram responsáveis por 62% dos casos e as bactérias por 53% (*Streptococcus pneumoniae*, em 37%, *Haemophilus influenzae* em 9%, *Mycoplasma pneumoniae* em 7%, *Moraxella catarrhalis* em 4%, *Chlamydia pneumoniae* em 3% e outras bactérias em 2%).

Nas pneumonias adquiridas na comunidade, o *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico bacteriano em todas as idades, porém o *M. pneumoniae* é o agente mais comum em crianças maiores de cinco anos, chegando a mais de 50% de todas as pneumonias em idade escolar [2,7,23].

O *M. pneumoniae* pode ser o agente causal independente da faixa etária. Waris *et al.* [24] encontraram 21% dos pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae* em menores de cinco anos de idade. Embora a freqüência seja menor nessa faixa etária, é nesse período que ocorre o maior número de internações. Korppi *et al.* [23], em um estudo feito na Finlândia, descreveram a taxa de hospitalização de 67% em menores de quatro anos, 5% nas crianças de cinco a nove anos e 9% nas de dez a quatorze anos.

O *M. pneumoniae*, assim como os vírus predispõe à infecção bacteriana secundária. Existe relato de co-infecção com vários vírus e bactérias, em aproximadamente, 52% dos casos nas infecções por *M. pneumoniae* e de 51,4% nas infecções por *Streptococcus pneumoniae* [25]. É possível que uma infecção adicional pelo *Streptococcus pneumoniae* não diagnosticada pelos métodos padronizados, exacerbe os sintomas de um paciente com pneumonia por *M. pneumoniae*, levando à internação. Da mesma forma, a presença do *M. pneumoniae* em pacientes com *Streptococcus pneumoniae*, que é de, aproximadamente, 10%, pode prolongar o curso da doença [26].

O *M.pneumoniae* é um patógeno exclusivamente humano e de distribuição universal, podendo ser endêmico, levando a epidemia com intervalos de quatro a sete anos. Essas epidemias podem ocorrer, principalmente em instituições fechadas como bases militares, escolas e acampamentos de verão [6]. Infecções e doenças ocorrem durante todo o ano, no entanto, Principi *et al.* [22] na Itália, encontraram maior incidência entre maio e julho.

O período de incubação varia de uma a três semanas e a infecção é transmitida pessoa a pessoa pelas secreções respiratórias expelidas durante acesso de tosse. Devido à grande sensibilidade desse microorganismo a mudanças de temperatura e à umidade, a transmissibilidade necessita de um contato próximo e contínuo [6,15,18]. A criança é um importante reservatório domiciliar. Na Noruega, Dorigo-Zetsma *et al.* [27], encontraram 15% de positividade para *M. pneumoniae* em 79 familiares contactantes e destes 75% eram menores de 16 anos de idade.

Poucos estudos foram realizados nos países em desenvolvimento. No México, Gómez *et al.* [28], avaliaram 452 casos de pneumonias comunitárias tratadas ambulatorialmente e encontraram *M. pneumoniae* em 30% dos casos. Ferrero *et al.* [29], na Argentina, avaliaram 197 crianças de três meses a dez anos com pneumonia e encontraram *M. pneumoniae* em 15,2% delas.

No Brasil, existem poucos dados disponíveis com relação à participação desse agente na etiologia das pneumonias. Rocha *et al.* [30], avaliaram 69 pacientes com mais de 13 anos de idade e encontraram *M. pneumoniae* em 10% dos casos isoladamente e em 9% associados a outros germes.

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As apresentações clínicas das infecções por *M. pneumoniae* são bastante variáveis, conforme mostradas na Tabela 1. Envolvem o trato respiratório superior, inferior ou ambos. Os sintomas aparecem, geralmente, de forma gradual, em um período de vários dias e podem persistir por semanas ou meses. Normalmente, iniciam no trato respiratório alto e estendem para o trato respiratório baixo. O início das manifestações, geralmente, é uma faringite, seguida de rouquidão e disfonia. Quando a infecção se instala na traquéia, brônquios e bronquíolos surgem uma tosse intratável de forma constante, não-produtiva, levando o paciente a acordar. Quando a doença progride, aparece febre, a tosse passa a ser produtiva e o paciente se torna dispnéico [18]. Cabe salientar que o não-surgimento desses sintomas não exclui a infecção por *M. pneumoniae*.

O curso clínico do *M. pneumoniae* é tipicamente moderado, auto limitado, de evolução insidiosa e, geralmente, tranqüila. A recuperação é gradual, com melhora clínica precedendo a melhora radiológica. Se não for tratada, sintomas como febre, dor de cabeça e mal-estar desaparecem em 10 dias. A tosse demora mais a desaparecer, podendo durar mais de três meses. O tratamento reduz a intensidade e o tempo de duração dos sintomas, e a presença de complicações cardiovasculares, dermatológicas, hematológicas ou neurológicas pode prolongar a resolução do quadro [15,17,24].

TABELA 1 – Sinais e sintomas associados à infecção por *Mycoplasma pneumoniae* na criança [18].

| Manifestações | Frequência de observação* |
|------------------------|---------------------------|
| Febre | ++++ |
| Tosse | ++++ |
| Estertores na ausculta | +++ |
| Mal estar | +++ |
| Cefaléia | ++ |
| Expectoração | ++ |
| Faringite | ++ |
| Calafrio | + |
| Rouquidão | + |
| Dor de ouvido | + |
| Coriza | + |
| Diarréia | + |
| Náusea/ vômito | + |
| Dor torácica | + |
| Linfadenopatia | + |
| Rash cutâneo | + |
| Conjuntivite | +/- |

*Esta lista geral com a frequência das manifestações clínicas mais comuns associadas com infecção por *Mycoplasma pneumoniae* é derivada de múltiplos estudos

++++ geralmente presente, +++ usualmente presente, ++ presente em mais ou menos metade dos casos, + ocasionalmente presente, +/- raramente presente.

2.4.1 Manifestações pulmonares

Estudos prospectivos mostram que a pneumonia ocorre em três a 10% dos pacientes infectados com curso, geralmente benigno. A incidência de efusão pleural parapneumônica em infecções por *M. pneumoniae* é de 4-20% com o uso de radiografia em decúbito lateral. Geralmente, é pequena e do lado do infiltrado pulmonar, mas pode ser maciça e bilateral, principalmente nos pacientes com anemia falciforme [31-33].

Seqüelas pulmonares após infecção por *M. pneumoniae* são pouco descritas, mas podem ocorrer fibrose intersticial crônica, bronquiolite obliterante e Síndrome de Swyer-James [17]. Kim *et al.* [34] avaliaram tomografias computadorizadas em 38 crianças, um a dois anos após hospitalização por pneumonia por *M. pneumoniae* e encontraram anormalidades em 36,8% dos casos, sendo a perfusão em mosaico e a bronquiectasia as

alterações mais comuns. Marc *et al* [35] relataram redução da capacidade de difusão pulmonar em 48% das crianças, seis meses a um ano, após infecção por *M. pneumoniae*.

O *M. pneumoniae* é um indutor de sibilância em crianças asmáticas, podendo levar à asma persistente e a aumento da gravidade do quadro. Biscardi *et al.* [36], analisaram 119 pacientes de dois a 14 anos hospitalizados por asma grave e em aproximadamente, 20% das crianças, as exacerbações foram agravadas pela infecção por *M. pneumoniae*. Neste estudo, cerca da metade dos participantes, sofreram seu primeiro episódio de asma aguda associado ao *M. pneumoniae*.

O *M. pneumoniae* é responsável por, aproximadamente, 5% dos casos de bronquiolite aguda em crianças pequenas [14] e causa tosse persistente, especialmente com característica coqueluchóide [37]. Hallander *et al.* [38] avaliaram 155 episódios de tosse persistente com menos de 100 dias, e encontraram a *Bordetella pertussis* em 56% dos casos isoladamente ou em combinação com outros agentes, *M. pneumoniae* em 26%, *Chlamydia pneumoniae* em 17% e *Bordetella parapertussis* em 2% dos casos. Nas tosses persistentes por mais de 100 dias, *Bordetella pertussis* foi responsável por 83% dos casos, sendo o *M. pneumoniae* co-fator em 14 dos 65 episódios e responsável por três casos, como único agente etiológico.

O *M. pneumoniae* é um importante desencadeador de infecção de repetição do trato respiratório inferior. Espósito *et al.* [39] compararam 352 pacientes de um a 14 anos de idade, com infecção respiratória aguda e história de infecções recorrentes do trato respiratório com 208 controles. Neste estudo foi encontrado *M. pneumoniae* em 136 pacientes (38,6%) contra cinco pacientes (2,4%) no grupo controle.

2.4.2 Manifestações extra-pulmonares

Praticamente qualquer órgão pode ser acometido pelo *M. pneumoniae*, embora o trato respiratório seja o principal sítio de infecção. Aproximadamente, 25% dos pacientes hospitalizados com infecção por *M. pneumoniae* podem apresentar complicações extrapulmonares em algum período da doença. A patogênese dessas complicações é desconhecida e pode surgir antes, durante ou depois das manifestações pulmonares e na ausência completa de sintomas respiratórios [18]. A incidência é variável, conforme a Tabela 2.

2.4.2.1 Manifestações das vias aéreas superiores

Mais de 50% dos pacientes com infecção por *M. pneumoniae* podem apresentar manifestações das vias aéreas superiores como faringites, taqueobronquites e sintomas relacionados ao ouvido como otite externa, otite média e miringite bolhosa [14].

2.4.2.2 Manifestações oculares

Manifestações oculares podem ser descritas, ocasionalmente em crianças e incluem conjuntivite, uveíte, neuropatia óptica, retinites, com ou sem degradação permanente da visão [14].

2.4.2.3 Manifestações cardíacas

Complicações cardíacas associadas ao *M. pneumoniae* são relativamente incomuns e até 8,5% dos indivíduos infectados apresentam algum grau de acometimento cardíaco, embora haja poucos casos descritos em menores de dezesseis anos. Entre as complicações mais

freqüentes citam-se insuficiência cardíaca, miocardites, pericardites e derrame pericárdico. Raramente, pode levar ao infarto agudo do miocárdio e, freqüentemente, necessita de centro de tratamento intensivo, levando a seqüelas cardíacas em mais ou menos metade dos casos [14,17].

2.4.2.4 Manifestações neurológicas

As manifestações neurológicas podem estar presentes, em aproximadamente 7% dos pacientes hospitalizados, e são de gravidade variável. Os sintomas respiratórios podem ser muito discretos ou mesmo ausentes em 20-80% dos casos. Surgem na fase aguda e na fase tardia da infecção respiratória. A patogênese do envolvimento neurológico nas infecções pelo *M. pneumoniae* ainda não está bem estabelecida; talvez ocorra invasão do sistema nervoso central (SNC) pelo agente ou agressão por mecanismo auto-imune [40].

As mais diversas formas clínicas podem ser encontradas: encefalite, meningite, meningoencefalite, ataxia cerebelar, polirradiculoneurite, mielite transversa, Síndrome de Guillain-Barré, neuropatias cerebrais periféricas, neurites ópticas, diplopia, confusão mental, manifestações psicóticas e coma. Em criança, a encefalite é a apresentação mais freqüente [14,17,40]. Artigos recentes sugerem que o *M. pneumoniae*, também esteja envolvido na patogenesia da Síndrome de Tourette. Müller *et al.* [41] compararam 29 pacientes com Síndrome de Tourette com 29 pacientes controles. Títulos elevados para *M. pneumoniae* foram encontrados em 17 pacientes no grupo com Síndrome de Tourette e um paciente no grupo controle.

A evolução é fatal, em aproximadamente 10% dos casos, e em média 25% dos doentes apresentam seqüelas na evolução como retardo psicomotor e convulsões recorrentes. Na encefalite, quando comparada a outras etiologias há um aumento de quase sete vezes o

risco de morte ou seqüelas neurológicas graves e isso só é superado na encefalite causada pelo vírus do herpes [14,40].

2.4.2.5 Manifestações hematológicas

Pode causar anemia hemolítica e coagulação intravascular e formas subclínicas estão presentes em 50% dos casos. O mecanismo pelo qual o *M. pneumoniae* causa essa complicação pode estar relacionado à reação cruzada com crio aglutininas. Pode causar também anemia aplástica, púrpura trombocitopênica trombótica, formas graves de coagulação intravascular disseminada, trombose arterial e doença de Reynaud [14,17].

2.4.2.6 Manifestações no aparelho digestivo

Alterações gastrintestinais são freqüentes e descritas em mais ou menos 25% dos casos. Podem ocorrer manifestações como náuseas, vômitos, dor abdominal, diarréia e perda de apetite. Raramente hepatite colestática, abscesso hepático e pancreatite são relatados e geralmente, associados a infecções respiratórias [14,17].

Vários estudos epidemiológicos correlacionam infecções pelo *M. pneumoniae* com exacerbação da doença de Chron e outras doenças inflamatórias crônicas do intestino [19].

2.4.2.7 Manifestações renais

A glomerulonefrite associada ao *M. pneumoniae* é rara, e poucos casos em crianças são descritos na literatura. Podem aparecer simultaneamente a outros sintomas, cinco a dez dias após o início do quadro, sendo a glomerulonefrite membrano-proliferativa a lesão mais

freqüente. São descritos a persistência de anticorpo IgG e IgM para *M. pneumoniae* e a ocorrência de C3 baixo [42].

2.4.2.8 Manifestações articulares e músculo-esqueléticas

Mialgias inespecíficas, artralguas e poliartropatias podem ocorrer em, aproximadamente, 14% dos casos com recuperação completa durante a evolução da doença, mas podem persistir por longos períodos [14,19]. Haier *et al.* [43] descreveram a associação do *M. pneumoniae* com artrite reumatóide. Neste artigo, em 28 pacientes com artrite reumatóide, 15 apresentaram PCR positivo para *Mycoplasma sp* e destes, cinco eram *M. pneumoniae*.

2.4.2.9 Manifestações dermatológicas

Alterações dermatológicas estão entre as manifestações extra-pulmonares mais comuns, ocorrendo em 25% dos paciente e normalmente são auto-limitadas [17].

M. pneumoniae é a principal causa de eritema nas pneumonias [44]. Em um estudo feito por Lam *et al.* [45], a causa mais comum do eritema multiforme foi a etiologia infecciosa, sendo responsável por 84.2% dos casos e destes o *M. pneumoniae* foi o mais freqüente com 42.1%. Também é o patógeno respiratório que mais desencadeia a síndrome de Stevens-Johnson e em 80% apresenta sintomas do trato respiratório alto e entre eles, 60% tem anormalidades na radiografia de tórax [17,44]. Também pode causar necrose epidérmica tóxica, vasculite urticariforme, nódulos eritêmato-violáceos, petéquias, urticárias e pitíriase rósea [14].

TABELA 2 - Manifestações extra-pulmonares nas infecções pelo *Mycoplasma pneumoniae* [14,17,18,40]

| Manifestações | Incid % | Observações |
|------------------------------------|-----------|--|
| Extra-pulmonares (total) | 25-50 | A frequência é de 50% com a inclusão de formas subclínicas. |
| Aparelho Respiratório alto | 50 | Pode apresentar faringites, taqueobronquites, otite externa, otite média e miringite bolhosa. |
| Hematológicas | 50 | Pode levar a anemia hemolítica, coagulação intravascular, anemia aplástica, trombose arterial, púrpura trombocitopênica trombótica, e doença de Reynaud. Inclui também formas subclínicas de anemia hemolítica. |
| Dermatológicas | 25 | Principal causa de eritema nas pneumonias e patógeno respiratório que mais desencadeia a Sínd. Steve Johnson. Pode causar necrose epidérmica tóxica, urticária, vasculite urticariforme, ptiíase rósea e rash cutâneo. |
| Aparelho digestivo | 25 | Incluindo náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite. Raramente causa hepatite colestática, abscesso hepático, pancreatite, doença de Chron e outras doenças inflamatórias crônicas do intestino. |
| Articulares e músculo-esqueléticas | 14 | Incluindo mialgias e dor articular. Pode estar associada a artrite reumatóide. |
| Sistema nervoso central | 6-7* | Pode levar encefalite, meningite, meningoencefalite, ataxia cerebelar, polirradiculoneuritea, mielite transversa, Síndrome de Guillain-barré, neuropatias cerebrais periféricas, neurites ópticas, diplopia, confusão mental, manifestações psicóticas e Síndrome de Tourette. É a manifestação mais grave, 10% são fatais e 25% levam à seqüelas. |
| Cardíacas | 1-8,5 | Pode levar a ICC, miocardite, pericardite e derrame pericárdio. Leva a seqüela em 50% dos casos. |
| Oculares | Ocasional | Pode levar a conjuntivite, uveíte anterior, neuropatia óptica, retinite, hemorragia retiniana, irite com ou sem permanente degradação da visão. |
| Renais e urogenitais | Raro | Pode levar a glomerulonefrite. |

*Nos pacientes hospitalizados

2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nas pneumonias adquiridas na comunidade, vários agentes infecciosos são capazes de causar quadros clínicos similares àqueles determinados pelo *M. pneumoniae*, tais como a *Chlamydomphila pneumoniae*, vários vírus respiratórios e bactérias como o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*. Na tosse persistente, principalmente com característica coqueluchóide faz diagnóstico diferencial com a *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Bordetella parapertussis* e o *M. tuberculosis*. Nas otites, amigdalites e sinusites com vírus, *S. pneumoniae*, *H.influenzae* e *M.catarrhalis*. Na exacerbação da asma com vírus e *Chlamydia pneumoniae*.

Como dito anteriormente, o *M. pneumoniae* também pode desencadear sintomatologia em vários sistemas, sendo responsável por uma grande diversidade de quadros clínicos, fazendo diagnóstico diferencial em várias patologias [14,23,36,38].

2.6 INFECÇÃO POR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Quadros clínicos mais graves, geralmente, estão associados à presença de doença crônica de base e aos extremos de idade. Os lactentes, que até bem pouco tempo, acreditava-se que não eram particularmente suscetíveis à infecção por *M. pneumoniae*, podem desenvolver sofrimento respiratório intenso, necessitando até mesmo de suporte ventilatório, mas apesar da gravidade, a enfermidade cursa com bom prognóstico [14,17].

Também apresentam maior gravidade os pacientes com anemia falciforme, síndrome de Down, imunossuprimidos e pacientes com disfunção cardiopulmonar pré-existente. Crianças com hipogamaglobulinemia têm um grande risco de desenvolver infecções articulares associadas ao quadro pulmonar [14].

2.6.1 Na anemia falciforme

O *M. pneumoniae* é um dos agentes que determina infecções graves na anemia falciforme. A infecção bacteriana nesses indivíduos tem grande potencial de evoluir para sepse, muitas vezes com êxito letal, se não for identificada e tratada precocemente. São pacientes predispostos à infecção, devido às anormalidades imunológicas e à asplenia funcional. Na literatura, existem vários relatos de casos de pneumonia grave em crianças com anemia falciforme, com acometimento difuso e multilobar, dificuldade respiratória intensa e derrames pleurais volumosos [14,46]. Nos Estados Unidos, Neumayr *et al.* [33] encontraram nas anemias falciformes, infiltrado multilobar e efusão pleural em mais de 50% dos casos.

O *M. pneumoniae* também pode causar síndrome torácica aguda. O “*National Acute Chest Syndrome Study Group*” [47] realizou um estudo multicêntrico com 538 pacientes com anemia falciforme e síndrome torácica aguda e identificou o agente etiológico em 38% dos casos. O agente infeccioso mais comum foi a *Chlamydomphila pneumoniae* com 7,2% , seguido do *M. pneumoniae* com 6,6% e vírus com 6,4%.

2.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Vários exames laboratoriais auxiliam no diagnóstico da infecção por *M. pneumoniae*. A Tabela 3 apresenta vários testes diagnósticos com suas respectivas sensibilidades e especificidades e a Tabela 4 contém a comparação da sensibilidade de alguns métodos utilizados na detecção direta do *M. pneumoniae*.

2.7.1 Diagnóstico laboratorial não-específico

Cerca de um terço dos indivíduos com infecção do trato respiratório inferior pelo *M. pneumoniae* pode ter leucocitose e/ou taxa elevada de hemossedimentação. A anemia hemolítica que ocorre em muitos pacientes pode se refletir no hemograma. Não há anormalidades hepáticas ou renais típicas. O exame de escarro com coloração pelo Gram revela a presença de células mononucleares ou neutrófilos com flora normal [14,18].

2.7.1.1 Exame radiológico

O achado radiográfico nas pneumonias por *M. pneumoniae* é muito variado e inespecífico. Pode-se observar acometimento lobar (geralmente unilateral), bronco-pneumônico, padrão intersticial (reticular ou retículo-nodular) e combinação dessas apresentações [48]. A tentativa de se estabelecer algum padrão radiológico clássico pode ser motivo de retardo ou confusão diagnóstica. John *et al.* [31], em um estudo prospectivo, avaliaram 42 crianças com pneumonia por *M. pneumoniae* e encontraram o aspecto retículo-nodular confinado a um único lobo em 52% dos casos e os lobos inferiores mais afetados que os superiores. O aspecto radiológico pode se manter alterado por mais de quatro meses em 20% dos casos [49].

2.7.1.2 Dosagem de crioaglutininas

A formação de crioaglutinação é a primeira resposta humoral ao *M. pneumoniae*, entretanto tem moderada sensibilidade e especificidade. Aparece no final da primeira e no início da segunda semana e desaparece em dois a três meses. Não constitui indicador confiável de infecção por *M. pneumoniae*, e sua titulação pode estar elevada em somente 50-60 % dos casos [14,17,49,50].

Algumas doenças podem ocasionar resultados falso-positivos desse exame, tais como: anemias hemolíticas, discrasias sangüíneas, hepatopatias, colagenoses, neoplasias e infecções. Isso requer cautela na interpretação dos resultados. Outros agentes infecciosos levam à reação cruzada e os mais comuns são, a saber, Vírus de *Epstein-Barr*, *Citomegalovírus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Treponema pallidum*, vírus da *influenza*, *Adenovírus* e infecção por *Legionella pneumophila*. Até mesmo a antibioticoterapia pode influenciar nos níveis de crioaglutininas, resultando em uma titulação menos elevada [51].

2.7.2 Diagnóstico laboratorial específico

2.7.2.1 Cultura

O *M. pneumoniae* não faz parte da flora respiratória normal. Cultura positiva da garganta, nasofaringe e líquido pleural é sempre indicativo de infecção. O crescimento em cultura é lento, exigindo de uma a quatro semanas, tem baixa sensibilidade; é um procedimento trabalhoso e necessita de meios especiais de cultivo. Portanto, não é recomendada para diagnóstico de rotina, inviabilizando a sua utilização na prática clínica, sendo pouco efetiva no diagnóstico precoce da doença. Entretanto, o isolamento do patógeno tem ajudado a esclarecer a patogenia das manifestações extra-pulmonares e o isolamento bem sucedido leva a evidências sobre a invasão direta de micoplasmas viáveis. Quando a cultura foi comparada à reação de polimerização em cadeia (*polimerase chain reaction- PCR-*), a sensibilidade da cultura foi de, aproximadamente, 61 % [17,51].

2.7.2.2 Técnicas sorológicas

2.7.2.2.1 Detecção de antígenos

A detecção de antígenos do *M. pneumoniae*, através de métodos imunológicos, é uma maneira de identificar a etiologia sem depender da viabilidade do patógeno, ou seja, não sofre influência do uso prévio de antimicrobianos. Vários testes podem ser utilizados, incluindo a imunofluorescência direta, contra-imunoelektroforese, *immunoblotting* e ensaio imunoenzimático (EIA) por captura, sendo este último o mais utilizado. O EIA feito diretamente do aspirado da nasofaringe é um teste rápido para a detecção do *M. pneumoniae*. As taxas limites de detecção são de 10^3 - 10^5 unidades formadoras de colônias/ml, limitando assim a sensibilidade e especificidade desse método. Com o surgimento de técnicas mais sensíveis como o PCR, este método passou a ser pouco utilizado [14,15].

2.7.2.2.2 Pesquisa de anticorpos

Há vários testes sorológicos que pesquisam anticorpos e os mais utilizados são, a saber: fixação de complemento (FC), imunofluorescência indireta (IFA), aglutinação de partículas (AP) e ensaio imunoenzimático (ELISA). Para realizar o diagnóstico se deve selecionar a técnica por critérios funcionais e, sobretudo adequar ao grupo populacional [15].

A sorologia é especialmente útil no diagnóstico de algumas manifestações extrapulmonares como o envolvimento do sistema nervoso central, que tem sua patogênese mediada por alterações imunológicas, sem envolver invasão direta do patógeno [15,51]. Os testes mais frequentemente utilizados para detecção de *M. pneumoniae* na infância são os de fixação de complemento e o ELISA.

2.7.2.2.2.1. Reação de Fixação de Complemento (FC)

Até a década passada, o teste de fixação de complemento era considerado exame padrão no diagnóstico das infecções por *M. pneumoniae*, mas tem sido descrito a baixa sensibilidade e especificidade desse método. O antígeno usado é um glicolípido, que tem reação cruzada com vários outros microorganismos, como os *Streptococcus MG* e o *Staphylococcus aureus*, plantas e tecidos do corpo [6,17,51].

A infecção por *M. pneumoniae* conduz a uma produção de anticorpos fixadores de complemento e a elevação ou queda destes em quatro vezes, entre a primeira e a segunda amostra, firma o diagnóstico. Quando os títulos estão elevados e superiores a 1:80 e, principalmente, 1:160, o diagnóstico pode ser feito baseado numa simples colheita [15,17,51]. A complexidade e necessidade de controlar múltiplas variáveis nesta técnica têm contribuído para que a maioria dos laboratórios procurem outras alternativas de testes sorológicos [15,18].

2.7.2.2.2.2 Teste de ensaio imunoenzimático (ELISA).

O método ELISA surgiu no início dos anos 80 e, atualmente, é o principal método sorológico utilizado. Após a descoberta, vários *Kits* comerciais surgiram com uma grande diversidade de preparados antigênicos como glicolípideos, proteínas purificadas (incluindo a adesina P1), peptídeos sintéticos e mistura de antígenos que permitem a detecção de IgG e/ou IgM. Os testes de ensaio imunoenzimático parecem ser muito sensíveis para a detecção de anticorpos específicos, apresentando a vantagem de ser automatizado e necessitar de um volume reduzido de soro. Técnica que pode dispensar a realização da segunda coleta e é recomendada nas infecções pediátricas [6,14,15].

Para um melhor diagnóstico, a pesquisa conjunta de anticorpos IgM e IgG é recomendada. A IgM aparece sete a dez dias depois do início da infecção e é maior nas primoinfecções do que nas reinfecções. O IgG aumenta lentamente no curso da doença e, usualmente, não aparece durante a primeira semana, sendo o pico cinco semanas depois do surgimento de sintomas clínicos e pode persistir por vários anos após uma infecção aguda [17,51]. Algumas crianças não apresentam uma resposta IgG mensurável [52]. As IgA apesar de não serem dosadas na maioria dos testes sorológicos, parecem ser o melhor indicador de infecção recente, independente do grupo etário e do tipo de infecção [14].

A sensibilidade e especificidade variam conforme o Kit utilizado. Os que utilizam a adesina P1 parecem ter melhor sensibilidade e especificidade [6,15]. Suni *et al.* [53] encontraram sensibilidade de 100% e especificidade de 96.5%, quando utilizaram testes que usavam a proteína P1 enriquecida, e encontraram sensibilidade de 100% e especificidade de 79% nos testes que utilizavam glicolípideos. Pode haver reação cruzada com anticorpos do *Mycoplasma genitalium*, a espécie mais próxima ao *M. pneumoniae* [51].

2.7.2.2.2.3 *Imunofluorescência indireta (IFA)*

São relativamente fáceis de realizar e permitem resultado quantitativo. Suas principais limitações são: a subjetividade da interpretação nos resultados obtidos e a reação cruzada com o fator reumatóide. São testes mais sensíveis e específicos no adulto [15].

2.7.2.2.2.4 *Aglutinação de partículas (AP)*

Utiliza como suporte partículas de látex e gelatina às quais se agregam antígenos específicos do *M. pneumoniae*. Detectam, simultaneamente, IgG e IgM e permitem também

sua quantificação. Em um estudo comparativo com técnicas de PCR, Templeton *et al* [54] observaram no teste de aglutinação com títulos iguais ou superiores a 1/320, sensibilidade de 50% na fase inicial e, 66% na fase de convalescença.

2.7.2.2.3 Técnicas de biologia molecular

2.7.2.2.3.1 Sondas de DNA

Podem ser utilizadas para detecção de *M. pneumoniae*, tendo como alvo os gens 16S rRNA. Têm como desvantagens, a vida útil relativamente curta de seis semanas, necessidade de equipamentos específicos, geração e eliminação de resíduos radioativos e custo. São pouco sensíveis e específicas e foram substituídas por outras metodologias [15].

2.7.2.2.3.2 Reação de polimerização em cadeia (PCR)

A técnica de PCR tem aberto a possibilidade de uma maior positividade no diagnóstico do *M. pneumoniae* e é cada vez mais utilizada, parecendo ser o melhor método de detectá-lo nos produtos clínicos. A vantagem dessa técnica situa-se na rapidez (horas), precocidade do diagnóstico (não depende de viragem sorológica ou cultivo do agente), e ainda, na detecção (quantidades ínfimas) em sítios reconhecidamente anômalos (sangue e líquido). A sensibilidade teoricamente é muito alta, pode captar até um único organismo, quando o DNA purificado é utilizado e não requer organismos viáveis. Entretanto, corre o risco de detectar portadores do *M. pneumoniae* [15,18,19].

A contaminação é o maior problema do diagnóstico através do PCR e um dos principais responsáveis pelas imprecisões. Alguns procedimentos podem reduzir para menos

de 0,5% esta intercorrência [51]. Segundo Dorigo-Zetsma *et al.* [55], o PCR comparado com a imunofluorescência teve sensibilidade semelhante de 78%, mas a especificidade foi de 92% para o IFA e 100% para PCR. Segundo Waris *et al.* [24], técnicas de hibridação no PCR podem aumentar a sensibilidade para 95%.

TABELA 3 – Principais exames utilizados no diagnóstico do *M. pneumoniae* com respectiva sensibilidade, especificidade, tempo do resultado e custo [14,16,17,18,51,54,55]

| Teste diagnóstico | Material | Sensib. % | Espec. % | Tempo do resultado | Custo |
|------------------------------------|----------|-----------|----------|--------------------|---------------|
| Crioaglutinina | Soro | 30-50 | 50 | Variável | Baixo |
| Cultura | ANF/SF | 61 | 100 | 2-6 sem | Baixo |
| Sorologia | | | | | |
| Fixação de complemento | Soro | 71-90 | 88-92 | 1-2 sem | Baixo |
| IFA | Soro | 78 | 92 | 1-2 sem | Moderado |
| Agglutinação passiva | Soro | 50-66 | 100 | 1-2 sem | Baixo |
| ELISA | Soro | 83-100* | 79-100* | Horas-2sem | Moderado |
| Técnica de biologia celular | | | | | |
| Sondas de DNA | ANF-SF | 89-100 | 89-98 | Horas -1 sem | Moderado/Alto |
| Técnicas de PCR | ANF-SF | 78-100** | 92-100 | Horas-1 sem | Moderado/Alto |

Sensib.- Sensibilidade; Espec.- Especificidade; ANF- aspirado nasofaríngeo; SF- swab faríngeo; IFA- Imunofluorescência indireta; ELISA ou EIA - Teste de ensaio imunoenzimático; Sondas de DNA – probe *A sensibilidade é de 100% e especificidade de 96.5%, quando se utilizam testes que usavam a proteína P1 enriquecida. **Técnicas de hibridação pode elevar a sensibilidade para 95%.

TABELA 4 – Comparação, quanto a sensibilidade de alguns métodos utilizados na detecção direta do *M. pneumoniae* [16]

| Método | CFU/ml* |
|-------------------------|---------|
| PCR | 1.5 |
| Cultura em agar | 100-300 |
| Gen-probe** | 2000 |
| Imunoensaio enzimáticos | 10000 |
| Imunoblot | 100000 |

* Unidades formadoras de colônias por ml **sonda de DNA

2.8 TRATAMENTO

Pacientes, familiares e demais indivíduos sob risco devem ser alertados quanto à contágiosidade da doença. O uso de antibiótico profilático é controverso. Há estudos que só o recomendam em circunstâncias especiais como os grupos de alto risco, com eficácia relativa. Klausner *et al.* [56] descreveram o uso de azitromicina como profilático, obtendo grande efeito na prevenção de casos secundários de pneumonia por *M. pneumoniae* nas epidemias de instituições. Vacina com agente vivo atenuado vem sendo desenvolvida, entretanto o seu emprego em criança não é indicado [14].

O *M. pneumoniae* por ser desprovido de parede celular é resistente às penicilinas, cefalosporinas e demais antibióticos que agem em sua estrutura, como todos os beta-lactâmicos, vancomicina, sulfonamidas, trimetropim e rifampicina e sensíveis aos macrolídeos, ciclinas e quinolonas. Clindamicina é efetiva *in vitro*, mas alguns artigos sugerem que podem não ser ativo *in vivo* e não devem ser considerados como primeira escolha no tratamento. As quinolonas são usadas extensivamente e novas quinolonas como a levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina e sparfloxacina têm sido descritas com atividade *in vitro* melhor que outros agentes mais antigos como a ciprofloxacina e a ofloxacina, sendo utilizadas no tratamento de infecções do trato respiratório em adultos, mas não sendo recomendadas em crianças devido à possibilidade de toxicidade e alteração no desenvolvimento da cartilagem. A tetraciclina não é aprovada para ser usada em menores de oito anos. Logo, em criança, os macrolídeos são os tratamentos de escolha nas infecções por *M. pneumoniae* [14,18].

Na faixa etária pediátrica, a eritromicina era a droga mais usada no tratamento, porém atualmente novos macrolídeos têm sido empregados devido à maior comodidade posológica, menor ocorrência de efeitos adversos gastrintestinais, menor potencial de interação medicamentosa e maior concentração intracelular. Até o momento, não existe um consenso

quanto à duração da terapêutica com os macrolídeos, sendo descritos esquemas que podem variar de uma a três semanas. Os mais utilizados são: a azitromicina na dose de 10mg/kg/dia, com uma dose diária, não ultrapassando 500mg/dose por cinco dias e a claritromicina na dose de 15mg/kg/dia, dividida em duas doses, não ultrapassando 500mg/dose por dez a quinze dias [14,18].

O uso de corticosteróides é questionável. Altas doses associadas ao antibiótico podem ser efetivas para reverter sintomas neurológicos em crianças, entretanto na Síndrome de Stevens-Johnson causada pelo *M. pneumoniae*, a sua ação ainda não está bem esclarecida [14].

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever o perfil clínico-radiológico das crianças hospitalizadas por pneumonia causada pelo *Mycoplasma pneumoniae*.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

3.2.1 Comparar o perfil clínico-radiológico das pneumonias por *Mycoplasma pneumoniae* com aquelas determinadas por outros agentes etiológicos.

3.2.2 Avaliar a acurácia de um escore clínico-hematológico-radiológico na diferenciação da pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* daquelas determinadas por outros agentes etiológicos.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal observacional com dados obtidos através dos prontuários de crianças com diagnóstico de pneumonia comunitária com idade entre três meses e 16 anos, hospitalizadas no serviço de pneumologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, em Vitória - Espírito Santo (HINSG), de janeiro de 2000 a dezembro de 2005.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória é o maior hospital público especializado em pediatria do Estado. Trata-se de uma instituição de referência para urgências e emergências, bem como para especialidades pediátricas, inclusive pneumologia. Atende a crianças e adolescentes menores de dezoito anos.

4.3 POPULAÇÃO ESTUDADA

De 1.656 crianças internadas, neste período, na enfermaria de pneumologia do HINSG, foram incluídas no estudo 437 crianças, após utilizar os critérios de exclusão e inclusão. Nesse grupo, foram identificadas 95 (21,73%) crianças com diagnóstico de pneumonia por *M. pneumoniae* que foram comparadas com igual número de crianças cujo quadro pneumônico foi determinado por outro agente etiológico. A inclusão dos pacientes se deu ao acaso.

Posteriormente, os pacientes foram avaliados pelo escore descrito por Moreno *et al.* [57] e, numa etapa seguinte, os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro composto por indivíduos que apresentaram sorologia positiva (n=95) e o segundo, por crianças e adolescentes com sorologia negativa para *M. pneumoniae*. Este grupo foi subdividido em dois subgrupos, a saber, escore positivo para pneumonia bacteriana (n=75) e escore negativo para pneumonia bacteriana (n=20) (Figura 2).

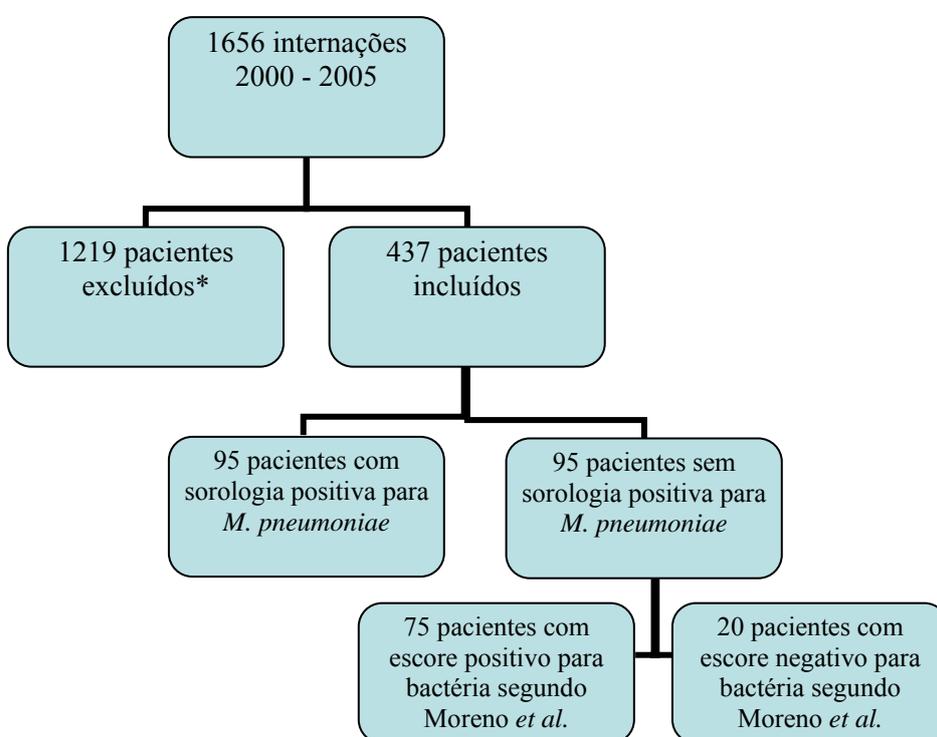


FIGURA 2- Organograma com a população estudada. Dos 1219 pacientes excluídos, 265 foram internações repetidas, 377 pacientes com idade ≤ 3 meses, cinco pacientes com idade ≥ 16 anos e 572 pacientes sem pneumonia e/ou com outros fatores de exclusão.

4.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com doenças neurológicas e/ou neuromusculares, malformações congênitas, imunodeficiências primárias ou adquiridas, cardiopatias, displasia

broncopulmonar, neoplasias, bronquiolite obliterante, fibrose cística e outras doenças pulmonares crônicas com seqüela pulmonar.

4.5 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Foram incluídos os pacientes entre três meses e 16 anos de vida, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e radiológico de pneumonia adquirida na comunidade.

4.6 DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA

O diagnóstico clínico de pneumonia foi feito com base nos critérios clínico-radiológicos propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) [58].

4.7 DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA POR *M. PNEUMONIAE*

Definiu-se como pneumonia por *M. pneumoniae* a presença de IgM positivo pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA) [59].

4.8 DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA SEM INFECÇÃO POR *M. PNEUMONIAE*

Foram considerados, como acometidos por pneumonias sem infecção por *M. pneumoniae* os pacientes que tiveram IgG e IgM inferior a 400 U/ml, pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA) para *M. pneumoniae*.

4.9 MÉTODO UTILIZADO PARA O DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA POR *M. PNEUMONIAE*

O método utilizado para o diagnóstico de pneumonia por *M. pneumoniae* foi ensaio imunoenzimático qualitativo (ELISA), o Kit utilizado foi o GenBio ImmunoWELL produzido

por GENBIO15222 (San Diego, CA 92129). Na França, Petitjean *et al.* [59] compararam PCR com quatro Kits comerciais (ImunoWELL, EIA -Platéia, EIA-Sorin e EIA-Biotest) e encontraram para o ImunoWELL especificidade de 90% e sensibilidade do IgM, em criança na fase aguda de 92%.

4.10 COLETA DE DADOS

Foi utilizado um questionário padronizado (Apêndice I). De todos os pacientes incluídos no estudo foram obtidos: idade, sexo, procedência, história, exame físico, evolução e exames complementares e radiografias de tórax. Todos os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de rotina do hospital. As radiografias de tórax foram analisadas por três observadores independentes (médicos radiologistas com mais de 25 anos de radiologia pediátrica) e foram avaliadas, segundo a pontuação radiológica do escore de Khamapirad e Glezen [60], com o objetivo de observar o grau de concordância entre eles (Tabela 5).

Aos achados radiológicos foram somadas as características clínicas e laboratoriais, segundo o escore de Moreno *et al.* [57], para definir se as pneumonias sem sorologia positiva para *M. pneumoniae* eram bacterianas ou não.

Tabela 5 - Escore de Khamapirad e Glezen [60]

| Características | | pontuação |
|----------------------------------|--|-----------|
| Infiltrado | Lobar, lobular | 2 |
| | Menos definido | 1 |
| | Difuso, intersticial, peribronquial | -1 |
| Localização | Lobo único | 1 |
| | Múltiplos lobos, bem definidos | 1 |
| | Múltiplos lobos, pehilar , mal definidos | -1 |
| Efusão pleural | Mínima | 1 |
| | Óbvia | 2 |
| Abscesso, Pneumatocele, Bolha | Duvidoso | 1 |
| | Evidente | 2 |
| Atelectasia | Subsegmentar (habitualmente múltipla) | -1 |
| | Lobar (lóbulo superior e médio direito) | -1 |
| | Lobar (outros lóbulos) | 0 |

O escore de Moreno *et al.* [57] é uma escala clínico-radiológica de predição de etiologia para crianças hospitalizadas por pneumonia, a partir de um modelo pré-existente (Khamapirad-Glazen, em 1987). Esta escala com quatro como pontos de corte, tem uma sensibilidade de 100%, especificidade de 93,8% e valor preditivo positivo de 75,8% e negativo de 100% para predizer etiologia bacteriana [57] (Tabela 6).

Tabela 6. Escore de Moreno *et al.* [57] para o diagnóstico provável de pneumonia bacteriana.

| Características | | pontuação |
|-------------------------------|---|------------------|
| Clínica e laboratorial | | |
| | Temperatura axilar $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 3 |
| | Idade ≥ 9 meses | 2 |
| | Contagem de neutrófilos $\geq 8000/\text{mm}^3$ | 2 |
| | Neutrófilos imaturos $\geq 5\%$ | 1 |
| Radiografia de tórax | | |
| Infiltrado | Lobar, lobular | 2 |
| | Menos definido | 1 |
| | Difuso, intersticial, peribronquial | -1 |
| Localização | Lobo único | 1 |
| | Múltiplos lobos, bem definidos | 1 |
| | Múltiplos lobos, pehilar , mal definidos | -1 |
| Efusão pleural | Mínima | 1 |
| | Óbvia | 2 |
| Abscesso, | Duvidoso | 1 |
| Pneumatocele, Bolha | Evidente | 2 |
| Atelectasia | Subsegmentar (habitualmente múltipla) | -1 |
| | Lobar (lóbulo superior e médio direito) | -1 |
| | Lobar (outros lóbulos) | 0 |

4.11 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado pelas comissões de ética e pesquisa do HINSG e da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.11.1 No Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória

O Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória aprovou o projeto (protocolo 34/04), em 10/12/2004.

4.11.2 Na Universidade Federal de Minas Gerais

O COEP aprovou o projeto (parecer ETIC 0421/06), em 29/11/2006.

4.12 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados dos pacientes foram codificados e armazenados na planilha do software estatístico Excel 2002 for Windows e a análise de dados foi feita através do programa SPSS versão 12.0 e *Epi-Info* 6, versão 6.04 (CDC, EUA). Com o objetivo de verificar as diferenças entre os grupos *Mycoplasma pneumoniae* positivo e negativo foram utilizados o teste qui-quadrado, teste exato de Fisher, o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney. Quando os pressupostos para a realização do teste t, paramétrico, (normalidade dos dados das duas amostras e igualdade de variâncias das duas amostras) não foram atendidos, o teste Mann-Whitney, não-paramétrico, foi utilizado.

Para descrever o grau de concordância entre os radiologistas na interpretação das radiografias de tórax, utilizou-se o índice Kappa, que é um teste não-paramétrico, baseado no número de respostas concordantes, ou seja, no número de casos cujo resultado é o mesmo entre os radiologistas. A medida de concordância tem como valor máximo 1, sendo que este valor 1 representa total concordância; e os valores próximos e até abaixo de 0, indicam nenhuma concordância.

Em todos os testes, fixou-se em 0,05 ou 5% ($\alpha < 0,05$) o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

5 RESULTADOS

5.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE COM SOROLOGIA POSITIVA E NEGATIVA PARA *M. PNEUMONIAE*

A análise final da comparação do quadro clínico e radiológico entre os grupos com pneumonia adquirida na comunidade e sorologia positiva ou negativa para *M. pneumoniae* foi realizada com 190 pacientes (95 no grupo positivo e 95 no grupo negativo).

Na comparação das variáveis demográficas entre os dois grupos, o grupo negativo teve a idade média menor que o grupo positivo, e não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando foram comparadas as proporções de pacientes menores de cinco anos. Essas proporções foram de 75,80% e 86,32% nos grupos positivo e negativo, respectivamente ($p=0,0641$) (Gráfico 1) (Gráfico 2).

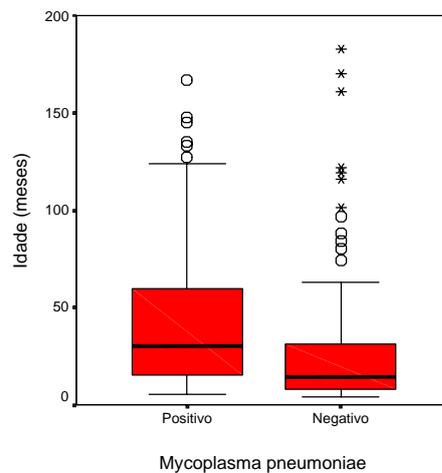


Gráfico 1- **Box-plot da idade entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae***

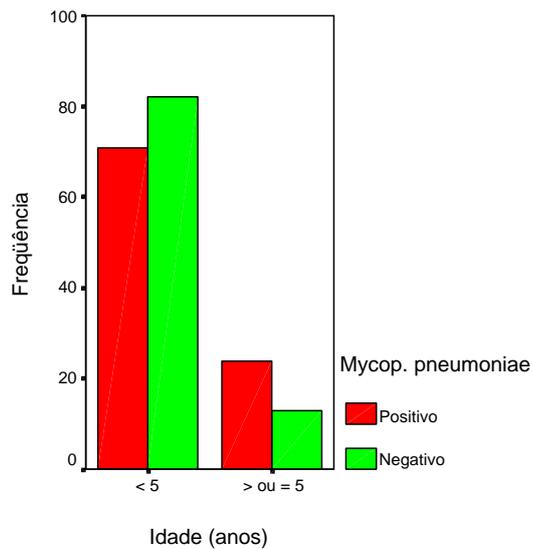


Gráfico 2 - Comparação das proporções de menores de cinco anos de idade entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*.

O sexo feminino foi mais frequente no grupo positivo, com diferença estatisticamente significativa, comparada ao grupo negativo ($p=0,0023$) (Tabela 7). Não houve diferença estatística em relação aos meses do ano em que ocorreram as internações (Gráfico 3) e a procedência entre os dois grupos.

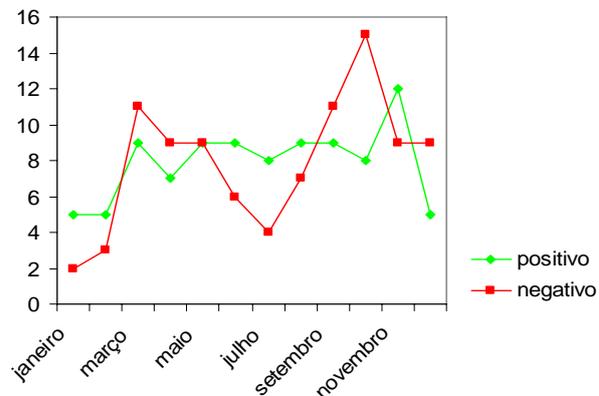


Gráfico 3- Gráfico da frequência mensal dos pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*.

Tabela 7- Comparação entre as variáveis demográficas e sorologia dos pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*.

| Variáveis | Positivo (n=95) | Negativo (n=95) | p-valor |
|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Idade (meses) | | | |
| Média | 44,39(5-167) | 29,98(4-183) | 0,0001[‡] |
| Mediana | 27,00 | 14,00 | |
| Desvio padrão | 39,83 | 37,41 | |
| < 9 meses | 8(8,4) | 26(27,4) | 0,0006* |
| ≥ 9 meses | 87(91,6) | 69(72,6) | |
| Idade (anos) | | | |
| < 5 anos | 72(75,80) | 82(86,32) | 0,0641* |
| ≥ 5anos | 23(24,20) | 13(13,68) | |
| Sexo | | | |
| Masculino | 36(37,89) | 57(60,00) | 0,0023* |
| Feminino | 59(62,11) | 38(40,00) | |
| Sorologia | | | |
| IgG | | | |
| Média | 485,085(0-3551) | 52,526(0-398) | 0,0000[‡] |
| Mediana | 0,00 | 0,00 | |
| Desvio padrão | 774,544 | 110,365 | |
| IgM | | | |
| Média | 1364,368(780-5331) | 6,063(0-350) | 0,0000[‡] |
| Mediana | 1146 | 0,00 | |
| Desvio padrão | 696,473 | 42,537 | |

* Teste Qui-quadrado; [‡]Teste de Mann-Whitney.

Entre os sinais e sintomas presentes à internação, só a tosse (seca ou produtiva) teve diferença estatisticamente significativa, com predomínio da tosse seca no grupo positivo (p=0,0001).

Durante a internação, não houve diferença estatisticamente significante entre o tempo de internação, duração da febre, uso de dreno de tórax, presença de insuficiência respiratória com uso de ventilação mecânica e óbito entre os dois grupos (Tabela 8). Porém, o uso de salbutamol venoso em infusão contínua na sibilância foi mais utilizado no grupo positivo, com diferença estatisticamente significante (p=0,0008) (Gráfico 4).

Tabela 8- Comparação entre o tempo de evolução da doença atual, sinais e sintomas principais e evolução dos pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*.

| Variáveis | Positivo (n=95) | Negativo (n=95) | p-valor |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|
| Tempo de evolução | | | |
| Média | 10,66(1-120) | 8,76(1-45) | 0,5361 [‡] |
| Mediana | 6,00 | 6,00 | |
| Desvio padrão | 16,86 | 7,82 | |
| Sinais e sintomas | | | |
| Febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 17(17,9) | 25(26,3) | 0,1619* |
| Dispneia | 82(86,32) | 79(83,16) | 0,5451* |
| Tosse seca | 58(79,45) | 37(49,33) | 0,0001* |
| Sibilância | 48(50,53) | 45(47,37) | 0,6632* |
| Náusea/ vômito | 22(23,16) | 29(30,53) | 0,2518* |
| Coriza | 21(22,11) | 30(31,58) | 0,1406* |
| Diarréia | 14(14,74) | 9(9,47) | 0,2661* |
| Dor torácica | 18(18,95) | 11(11,58) | 0,1579* |
| Dor abdominal | 12(12,63) | 10(10,53) | 0,6502* |
| Cefaléia | 2(2,11) | 2(2,11) | 1,0000 [†] |
| Tempo de internação | | | |
| Média | 17,73(2-88) | 15,97(3-74) | 0,2578 [‡] |
| Mediana | 14,00 | 12,00 | |
| Desvio padrão | 13,08 | 12,42 | |
| Febre após a internação | | | |
| Média | 4,579(0-30) | 6,053(0-30) | 0,1187 [‡] |
| Mediana | 2,00 | 3,00 | |
| Desvio padrão | 6,03 | 6,89 | |
| Uso de salbutamol na Sibilância | 27(56,25) | 10(22,22) | 0,0008* |
| Uso de dreno de tórax | 25(26,3) | 37(38,9) | 0,0633 |
| Uso de ventilação mecânica | 22(23,16) | 17(17,9) | 0,3691* |
| Óbito | 1(1,05) | 3(3,16) | 0,6210 [†] |

* Teste Qui-quadrado; [†] Teste Exato de Fisher; [‡] Teste de Mann-Whitney.

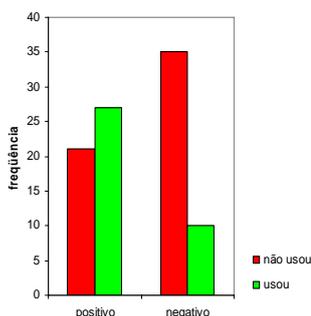


Gráfico 4- Comparação do uso de salbutamol infusão venosa contínua entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*

No hemograma inicial, houve diferença estatisticamente significante, entre os dois grupos, para a média da hemoglobina ($p=0,0067$), do número de leucócitos ($p=0,0211$), do número de neutrófilos ($p=0,0158$), com valores médios menores nos casos negativos. A média

dos neutrófilos imaturos em % foi maior nos casos positivos com diferença estatisticamente significativa ($p=0,0378$). A presença de anemia (definida como hemoglobina $< 11\text{g/dl}$), de aumento de neutrófilos (definida como neutrófilos $\geq 8000\text{ mm}^3$) e o aumento de neutrófilos imaturos (definido como neutrófilos imaturos $\geq 5\%$) não tiveram diferença estatisticamente significativas, o que ocorreu na presença de leucocitose (definida como leucócitos $\geq 12000\text{ mm}^3$) ($p=0,0381$) (Tabela 9).

Tabela 9. Comparação entre o hemograma inicial dos pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*.

| Variáveis | Positivo (n=95) | Negativo (n=95) | p-valor |
|---|---------------------|----------------------|---------------------------|
| Hemoglobina (g/dl) | | | |
| Média | 9,60(5,6-14,3) | 8,85(4,6-12,9) | 0,0067[¶] |
| Mediana | 9,7 | 8,9 | |
| Desvio padrão | 1,80 | 1,90 | |
| < 11 | 74(77,89) | 79(78,4) | 0,3596* |
| ≥ 11 | 21(22,11) | 16(21,6) | |
| Leucócitos(mm³) | | | |
| Média | 17001,05(2900-4650) | 15470,53(1500-63500) | 0,0211[‡] |
| Mediana | 16100 | 12500 | |
| Desvio padrão | 8228,43 | 10922,42 | |
| <12000 | 31(32,6) | 45(47,37) | 0,0381* |
| ≥ 12000 | 64(67,4) | 50(52,63) | |
| ≤ 4000 | 2(2,11) | 7(7,37) | 0,1691 [†] |
| > 4000 | 93(97,89) | 88(92,63) | |
| Neutrófilos (mm³) | | | |
| Média | 12079,21(950-37200) | 10034,38 (312-47690) | 0,0158[‡] |
| Mediana | 11136,00 | 7896,00 | |
| Desvio padrão | 7505,91 | 8373,16 | |
| < 8000 | 36(37,9) | 48(50,5) | 0,0796* |
| ≥ 8000 | 59(62,1) | 47(49,5) | |
| Neutrófilos imaturos em % (mm³) | | | |
| Média | 7,621 (1-56) | 10,72 (1-48) | 0,0378[‡] |
| Mediana | 4,00 | 7,00 | |
| Desvio padrão | 8,91 | 11,07 | |
| < 5% | 50(52,6) | 38(40,0) | 0,0808* |
| $\geq 5\%$ | 45(47,4) | 57(60,0) | |

*Teste Qui-quadrado; [†] Teste Exato de Fisher; [‡]Teste de Mann-Whitney; [¶] Teste *t* de student

Houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos, quando foram comparadas as proporções de manifestações extra-pulmonares presentes com 51,58% e 22,11% nos grupos positivos e negativos, respectivamente ($p=0,0000$). Entre essas alterações,

só a cardíaca teve diferença significativa, com predomínio no grupo positivo (p=0,0295) (Tabela 10).

Tabela 10- Comparação entre as principais manifestações extra-pulmonares dos pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*.

| Manifestações extra-pulmonares | Positivo (n=95) | Negativo (n=95) | p-valor |
|-------------------------------------|------------------|------------------|---------------------|
| Presente | 49(51,58) | 21(22,11) | 0,0000* |
| Alterações cardíacas | 14(14,74) | 5(5,26) | 0,0295* |
| Miocardite | 6(6,32) | 1(1,05) | |
| Bloqueio de ramo | 1(1,05) | 0(0,00) | |
| Pericardite/ derrame pericárdico | 4(4,21) | 2(2,11) | |
| Alteração de ritmo | 2(2,11) | 1(1,05) | |
| ICC sem outras alterações | 0(0,00) | 1(1,05) | |
| Choque | 1(1,05) | 0(0,00) | |
| Alterações neurológicas | 6(6,32) | 3(3,16) | 0,4971 [†] |
| Alteração do sensório | 1(1,05) | 0(0,00) | |
| Paresia dos membros inferiores | 3(3,16) | 0(0,00) | |
| Meningite com convulsão | 0(0,00) | 1(1,05) | |
| Convulsão | 2(2,11) | 2(2,11) | |
| Alterações hematológicas | 3(3,16) | 1(1,05) | 0,6210 [†] |
| Pancitopenia | 1(1,05) | 1(1,05) | |
| Distúrbio de coagulação | 1(1,05) | 0(0,00) | |
| Síndrome hemolítica urêmica | 1(1,05) | 0(0,00) | |
| Alterações dermatológicas | 4(4,21) | 1(1,05) | 0,3683 [†] |
| Urticária, exantema ou rash cutâneo | 4(4,21) | 1(1,05) | |
| Alterações renais | 6(6,32) | 2(2,11) | 0,2785 [†] |
| Insuficiência renal | 4(4,21) | 1(1,05) | |
| SIHAD | 2(2,11) | 0(0,00) | |
| Infecção urinária | 0(0,00) | 1(1,05) | |
| Alterações digestivas | 7(7,37) | 5(5,26) | 0,5508* |
| Gastroenterite | 5(5,26) | 4(4,21) | |
| Hepatite | 1(1,05) | 1(1,05) | |
| Insuficiência hepática | 1(1,05) | 0(0,00) | |
| Alterações articulares | 1(1,05) | 1(1,05) | 1,0000 [†] |
| Pioartrite | 1(1,05) | 0(0,00) | |
| Artralgia | 0(0,00) | 1(1,05) | |
| Alteração nas VAS | 8(8,42) | 3(3,16) | 0,1204* |
| Amigdalite+sinusite | 1(1,05) | 0(0,00) | |
| Sinusite | 2(2,11) | 0(0,00) | |
| Otite | 3(3,16) | 2(2,11) | |
| Laringite/rouquidão | 2(2,11) | 0(0,00) | |
| Estomatite | 0(0,00) | 1(1,05) | |

* Teste Qui-quadrado; [†] Teste Exato de Fisher.

A presença de co-infecção ocorreu em 21 crianças do grupo positivo, sendo o microorganismo mais comum o *Streptococcus pneumoniae* com sete casos (7,36%). No grupo

negativo, houve identificação etiológica em 38 (40%) pacientes, sendo o *Streptococcus pneumoniae*, do mesmo modo o mais freqüente com 15 (15,79%) dos casos (Tabela 11).

Tabela 11- Comparação dos agentes etiológicos nos pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*.

| Agente etiológico | positivo (n= 95) | negativo (n= 95) |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| Presente | 21(22,11) | 38(40,00) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 7 (7,36) | 15(15,79) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 3(3,16) | 6(6,32) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0(0,00) | 1(1,05) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0(0,00) | 4(4,21) |
| <i>Klebsiella sp</i> | 2(2,11) | 2(2,11) |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> | 2(2,11) | 2(2,11) |
| <i>Chlamydia sp</i> | 1(1,05) | 2(2,11) |
| <i>Citomegalovírus</i> | 1(1,05) | 3(3,16) |
| <i>Escherichia coli*</i> | 2(2,11) | 1(1,05) |
| <i>vírus Epstein-Barr</i> | 2(2,11) | 0(0,00) |
| <i>Shigella sp**</i> | 1(1,05) | 0(0,00) |
| <i>M. tuberculosis</i> | 0(0,00) | 1(1,05) |
| <i>Toxocara sp</i> | 0(0,00) | 1(1,05) |

*Urocultura **coprocultura

Em um total de 190 exames avaliados, os radiologistas 1 e 2 concordaram nos resultados de 181 deles e discordaram nos resultados de 9; os radiologistas 1 e 3 concordaram nos resultados de 183 deles e discordaram nos resultados de 7; e os radiologistas 2 e 3 concordaram nos resultados de 184 deles e discordaram nos resultados de 6. Assim, como o valor do índice kappa foi, respectivamente, de 0,820, 0,851 e 0,878, conclui-se que houve uma concordância elevada entre os radiologistas.

Na comparação radiológica, foi utilizada a pontuação radiológica do escore de Khamapirad e Glezen [60], com um como ponto de corte e, não houve diferença entre as radiografias de tórax dos dois grupos, segundo os três radiologistas. Com o índice kappa

tendo apresentado concordância quase perfeita, foram avaliadas as características radiológicas das radiografias de tórax entre os dois grupos avaliados pelo radiologista 1.

Entre essas características, a presença de efusão pleural não teve diferença estatística ($p=0,4645$), entretanto o aspecto da efusão pleural, com predomínio de mais óbvias no grupo negativo ($p=0,0113$) e a presença de atelectasia em maior quantidade no grupo positivo ($p=0,0089$) tiveram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 12).

Tabela 12 - Comparação entre as características radiológicas, segundo o escore de Khamapirad e Glezen [60], dos pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*.

| | Positivo (n=95) | Negativo (n=95) | p-valor |
|---|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Infiltrado | | | |
| Lobar, lobular | 48(50,53) | 57(60,00) | 0,1086* |
| Menos definido | 35(36,84) | 20(21,05) | |
| Difuso, intersticial, peribronquial | 10(10,52) | 15(15,79) | |
| Sem definição | 2(2,11) | 3(3,16) | |
| Localização | | | |
| Lobo único ou múltiplos bem definidos | 80(84,2) | 77(81,05) | 0,6835* |
| Múltiplos lobos, perihilar mal definidos | 13(13,7) | 14(14,74) | |
| Sem definição | 2(2,11) | 4(5,3) | |
| Efusão pleural | | | |
| Presente | 39(41,1) | 44(46,31) | 0,4645* |
| Mínima | 9(9,47) | 1(1,05) | 0,0113* |
| Óbvia | 30(31,6) | 43(45,26) | |
| Abscesso, pneumatocele e bolha | | | |
| Presente | 11(11,57) | 6(6,31) | 0,2037* |
| Duvidoso | 1(1,05) | 0(0,00) | 0,3422* |
| Evidente | 10(10,53) | 6(6,32) | |
| Atelectasia | | | |
| Presente | 13(13,7) | 3(3,15) | 0,0089* |
| Subsegmentar (habitualmente múltiplas), lobar(lóbulo superior e médio direito) | 7(7,37) | 2(2,11) | 0,0313* |
| Lobar(outros lóbulos) | 6(6,32) | 1(1,05) | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher.

5.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE COM SOROLOGIA POSITIVA PARA *M. PNEUMONIAE* COM PNEUMONIA BACTERIANA E NÃO BACTERIANA, SEGUNDO MORENO ET AL. [57].

5.2.1 Comparação entre o grupo com sorologia positiva para *M. pneumoniae* e o grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore para bactéria, segundo Moreno *et al.*

O grupo com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (n=95) foi comparado com o grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore descrito por Moreno *et al.*, sugerindo pneumonia bacteriana (n=75).

Ao comparar a idade entre os dois grupos, a média de idade foi maior no grupo com sorologia positiva para *M. pneumoniae*, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os menores de nove meses. A média da temperatura axilar e a presença de temperatura axilar superior a 39°C, foram maiores no grupo negativo para *M. pneumoniae*, com escore para pneumonia bacteriana, com diferença estatisticamente significativa.

A média de leucócitos e neutrófilos e a presença de leucocitose e neutrofilia não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Entretanto, a média de neutrófilos imaturos e a presença de neutrófilos imaturos acima de 5% foram maiores no grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae* e escore sugestivo de pneumonia bacteriana, segundo Moreno *et al.* A média do escore radiológico, segundo Khamapirad e Glezen [60] e a média do escore segundo Moreno *et al.* foram maiores no grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae* e escore sugestivo de pneumonia bacteriana, segundo o escore descrito por Moreno *et al.* (Tabela 13).

Tabela 13- Comparação entre os pacientes com sorologia positiva para *M. pneumoniae* com os pacientes com escore positivo para bactéria, segundo Moreno *et al* [57].

| Variáveis | Positivo (n=95) | Negativo (n=75) | p-valor |
|--|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Idade (meses) | | | |
| Média | 44,39(5-167) | 34,52(4-183) | 0,0185[‡] |
| Mediana | 27 | 19 | |
| Desvio padrão | 39,83 | 38,89 | |
| < 9m | 8(8,4) | 10(13,3) | 0,3013* |
| ≥ 9m | 87(91,6) | 65(86,7) | |
| Temperatura axilar (°C) | | | |
| Média | 30,57(0-40) | 35,43(0-40) | 0,0018[‡] |
| Mediana | 38 | 38,5 | |
| Desvio padrão | 15,38 | 10,54 | |
| <39 °C | 78(82,1) | 50(66,7) | 0,0204* |
| ≥39 °C | 17(17,9) | 25(33,3) | |
| Leucócitos (cel/mm³) | | | |
| Média | 17001(2900-46500) | 15925(1500-50200) | 0,1067 [‡] |
| Mediana | 16100 | 13600 | |
| Desvio padrão | 8228 | 10452 | |
| <12000 cel/mm ³ | 31(32,6) | 32(42,7) | 0,1785* |
| ≥12000 cel/mm ³ | 64(67,4) | 43(57,3) | |
| Neutrófilos (cel/mm³) | | | |
| Média | 12079(950-37200) | 11266(312-47690) | 0,5211 [¶] |
| Mediana | 11136 | 9250 | |
| Desvio padrão | 7505 | 8960 | |
| <8000 cel/mm ³ | 36(37,9) | 30(40,0) | 0,7797* |
| ≥8000 cel/mm ³ | 59(62,1) | 45(60,0) | |
| Neutrófilos imaturos (%) | | | |
| Média | 7,62(1-56) | 12,22(1-48) | 0,0013[‡] |
| Mediana | 4 | 9 | |
| Desvio padrão | 8,917 | 11,509 | |
| <5 | 50(52,6) | 22(29,3) | 0,0022* |
| ≥5 | 45(47,4) | 53(70,7) | |
| Escore Radiológico de Khamapirad e Glezen | | | |
| Média | 2,85(-2-7) | 3,64(-2-7) | 0,0077[‡] |
| Mediana | 3 | 3 | |
| Desvio padrão | 2,10 | 1,91 | |
| Escore de Moreno <i>et al</i> | | | |
| Média | 6,95(0-15) | 8,27(4-15) | 0,0043[¶] |
| Mediana | 7 | 8 | |
| Desvio padrão | 3,13 | 2,79 | |

* Teste Qui-quadrado; [‡]Teste de Mann-Whitney; [¶] Teste *t* de student

Na comparação dos aspectos radiológicos entre os dois grupos, o *M. pneumoniae* apresentou maior frequência de infiltrado menos definido e maior frequência de infiltrado difuso e intersticial peribronquial; e o grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae* e escore sugestivo de pneumonia bacteriana, segundo Moreno et al., apresentou mais aspecto lobar e lobular com diferença estatisticamente significativa ($p=0,0322$). A efusão pleural esteve presente nos dois grupos, porém no grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae* e escore para bactéria, segundo Moreno et al., foram mais frequentes ($p=0,0349$) e com efusão pleural mais óbvia ($p=0,0003$), com diferença estatisticamente significativa (Tabela 14).

Tabela 14- Comparação entre as características radiológicas dos pacientes com sorologia positiva para *M. pneumoniae* com os pacientes com score positivo para bactéria, segundo Moreno et al. [57].

| | Positivo (n=95) | Negativo (n=75) | p-valor |
|--|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Infiltrado | | | |
| Lobar, lobular | 48(50,5) | 53(70,7) | 0,0322* |
| Menos definido | 35(36,9) | 15(20,0) | |
| Difuso, intersticial peribronquial | 10(10,5) | 4(5,3) | |
| Sem definição | 2(2,11) | 3(3,16) | |
| Localização | | | |
| Lobo único ou múltiplos bem definidos | 80(84,2) | 68(93,2) | 0,1624* |
| Múltiplos lobos, perihilar mal definidos | 13(13,7) | 4(5,5) | |
| Sem definição | 2(2,11) | 3(3,16) | |
| Efusão pleural | | | |
| Presente | 39(41,05) | 43(57,33) | 0,0349* |
| Mínima | 9(9,5) | 0(0,0) | 0,0003* |
| Óbvia | 30(31,6) | 43(57,3) | |
| Abscesso, pneumatocele e bolha | | | |
| Presente | 11(11,57) | 6(8,0) | 0,4399* |
| Duvidoso | 1(1,1) | 0(0,0) | 0,5674* |
| Evidente | 10(10,5) | 6(8,0) | |
| Atelectasia | | | |
| Presente | 13(13,7) | 3(3,15) | 0,0317† |
| Subsegmentar (habitualmente múltiplas) ou lobar(lóbulo superior e médio direito) | 7(7,4) | 2(2,7) | 0,0948* |
| Lobar(outros lóbulos) | 6(6,3) | 1(1,3) | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher.

5.2.2 Comparação entre o grupo com sorologia positiva para *M. pneumoniae* e o grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore sugestivo de pneumonia não-bacteriana, descrito por Moreno et al.

O grupo com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (n=95) foi comparado com o grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore sugerindo pneumonia não-bacteriana, segundo Moreno *et al.* (n=20).

Na comparação das variáveis entre os dois grupos, a média de idade foi maior no grupo com sorologia positiva para *M. pneumoniae*. No grupo com sorologia negativa, mas com escore negativo para bactéria, segundo Moreno *et al.*; a presença de menores de nove meses, a presença de leucocitose, a média de neutrófilos, a presença de neutrocitose e a média de temperatura foram menores, e não houve pacientes com temperatura axilar igual ou superior a 39°C.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à média de neutrófilos imaturos, mas a presença de neutrófilos acima ou igual a 5%, a média do escore radiológico, segundo Khamapirad e Glezen [60], e a média do escore, segundo Moreno *et al.* foi menor no grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae* com escore negativo para bactéria, segundo Moreno *et al.* (Tabela 15).

Na comparação dos aspectos radiológicos entre os dois grupos, houve diferença estatisticamente significativa para o tipo de infiltrado que foi mais difuso e intersticial peribronquico (p=0,0000), para localização que foi em múltiplos lobos, perihilar mal definidos (p=0,0004), e para ausência de efusão pleural óbvia (p=0,0067) no grupo com sorologia

negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore negativo para bactéria segundo Moreno *et al.* (Tabela 16).

Tabela 15- Comparação entre os pacientes com sorologia positiva para *M. pneumoniae* com os pacientes com escore negativo para bactérias, segundo Moreno *et al.* [57].

| Variáveis | Positivo (n=95) | Negativo (n=20) | p-valor |
|---|--------------------|--------------------|----------------------------|
| Idade (meses) | | | |
| Média | 44,39(5-167) | 12,95(4-119) | 0,0000 [‡] |
| Mediana | 27,00 | 6,00 | |
| Desvio padrão | 39,83 | 25,39 | |
| < 9m | 8(8,4) | 16(80,0) | 0,0000 [†] |
| ≥ 9m | 87(91,6) | 4(20,0) | |
| Temperatura axilar (°C) | | | |
| Média | 30,57(0-40) | 28,34(0-38,7) | 0,0406 [‡] |
| Mediana | 38,0 | 37,5 | |
| Desvio padrão | 15,38 | 16,79 | |
| <39 °C | 78(82,1) | 20(100,0) | 0,0293 [†] |
| ≥39 °C | 17(17,9) | 0(0,0) | |
| Leucócitos (cel/mm³) | | | |
| Média | 17001(2900-46500) | 13765(4000-63500) | 0,2857 [¶] |
| Mediana | 16100 | 10500 | |
| Desvio padrão | 8228 | 12682 | |
| <12000 cel/mm ³ | 31(32,6) | 13(65,0) | 0,0067 * |
| ≥12000 cel/mm ³ | 64(67,4) | 7(35,0) | |
| Neutrófilos (cel/mm³) | | | |
| Média | 12079(950-37200) | 5412(2080-10540) | 0,0000 [¶] |
| Mediana | 11136,0 | 5271,5 | |
| Desvio padrão | 7505 | 2373 | |
| <8000 cel/mm ³ | 36(37,9) | 18(90,0) | 0,0000 [†] |
| ≥8000 cel/mm ³ | 59(62,1) | 2(10,0) | |
| Neutrófilos imaturos (%) | | | |
| Média | 7,62(1-56) | 5,10(1-25) | 0,2369 [‡] |
| Mediana | 4 | 3 | |
| Desvio padrão | 8,91 | 6,95 | |
| <5 | 50(52,6) | 16(80,0) | 0,0244 [†] |
| ≥5 | 45(47,4) | 4(20,0) | |
| Escore Radiológico | | | |
| Média | 2,85(-2-7) | 0,10(-2-3) | 0,0000 [‡] |
| Mediana | 3 | 0 | |
| Desvio padrão | 2,10 | 2,15 | |
| Escore Moreno <i>et al</i> | | | |
| Média | 6,95(0-15) | 0,90(-2-3) | 0,0000 [¶] |
| Mediana | 7 | 1 | |
| Desvio padrão | 3,13 | 1,65 | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher; ‡ Teste de Mann-Whitney; ¶ Teste *t* de student.

Tabela 16 - Comparação entre as características radiológicas dos pacientes com sorologia positiva para *Mycoplasma pneumoniae* com os pacientes com escore negativo para bactéria, segundo Moreno et al. [57].

| | Positivo (n=95) | Negativo (n=20) | p-valor |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|
| Infiltrado | | | |
| Lobar, lobular | 48(50,5) | 4(20,0) | 0,0000* |
| Menos definido | 35(36,9) | 5(25,0) | |
| Difuso, intersticial peribronquial | 10(10,5) | 11(55,0) | |
| Sem definição | 2(2,11) | 0(0,0) | |
| Localização | | | |
| Lobo único ou múltiplos bem definidos | 80(84,2) | 9(45,00) | 0,0004* |
| Múltiplos lobos, perihilar mal definidos | 13(13,7) | 10(50,00) | |
| Sem definição | 2(2,11) | 1(5,0) | |
| Efusão pleural | | | |
| Presente | 39(41,05) | 1(5,0) | 0,0020 † |
| Mínima | 9(9,5) | 1(5,0) | 0,0067* |
| Óbvia | 30(31,6) | 0(95,0) | |
| Abscesso, pneumatocele e bolha | | | |
| Presente | 11(11,57) | 0(0,0) | 0,2074 † |
| Duvidoso | 1(1,1) | 0(0,0) | 0,2779* |
| Evidente | 10(10,5) | 0(0,0) | |
| Atelectasia | | | |
| Presente | 13(13,7) | 0(0,0) | 0,1203 † |
| Subsegmentar (habitualmente múltiplas) ou lobar(lóbulo superior e médio direito) | 7(7,4) | 0(0,0) | 0,2137* |
| Lobar(outros lóbulos) | 6(6,3) | 0(0,0) | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher.

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE COM SOROLOGIA POSITIVA (SEM CO-INFECÇÃO) E NEGATIVA PARA *M. PNEUMONIAE*.

5.3.1 Comparação entre os grupos com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (com e sem co-infecção) e o grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae* [57].

Ao compararmos as variáveis demográficas entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*, a presença de co-infecção não alterou estatisticamente o resultado (Tabela 17).

Tabela 17- Comparação entre as variáveis demográficas dos pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e sorologia negativa para *M. pneumoniae*.

| Variáveis | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo (n=95) | p-valor |
|----------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|
| Idade (meses) | | | | | |
| Média | 44,39(5-167) | 0,0001‡ | 43,20(5-148) | 29,98(4-183) | 0,0004‡ |
| Mediana | 27 | | 25,5 | 14 | |
| Desvio padrão | 39,83 | | 39,08 | 37,41 | |
| < 9 meses | 8(8,4) | 0,0006* | 7(9,5) | 26(27,4) | 0,0035* |
| ≥ 9 meses | 87(91,6) | | 67(90,5) | 69(72,6) | |
| Idade (anos) | | | | | |
| < 5 anos | 72(75,80) | 0,0641* | 57(77,00) | 82(86,32) | 0,1169* |
| ≥ 5anos | 23(24,20) | | 17(23,00) | 13(13,68) | |
| Sexo | | | | | |
| Masculino | 36(37,89) | 0,0023* | 29(39,2) | 57(60,00) | 0,0072* |
| Feminino | 59(62,11) | | 45(60,8) | 38(40,00) | |

* Teste Qui-quadrado; ‡Teste de Mann-Whitney.

Ao compararmos os sinais e sintomas presentes à internação, a presença de febre acima de 39°C e a permanência de febre durante a internação não tinham diferença estatisticamente significativa entre pacientes com sorologia positiva com co-infecção e os pacientes com sorologia negativa, porém ao tirarmos as co-infecções do grupo com sorologia positiva, a diferença passou a estar presente (p=0,0415 e p=0,0440 respectivamente) (Tabela 18).

Tabela 18- Comparação entre o tempo de evolução da doença atual, sinais e sintomas principais e evolução dos pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e negativa para *M. pneumoniae*.

| Variáveis | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo (n=95) | p-valor |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|
| Tempo evolução | | | | | |
| Média | 10,66(1-120) | 0,5361‡ | 10,13(1-120) | 8,76(1-45) | 0,3084 ‡ |
| Mediana | 6 | | 5 | 6 | |
| Desvio padrão | 16,86 | | 17,48 | 7,82 | |
| Sinais/sintomas | | | | | |
| Febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 17(17,9) | 0,1619* | 10(13,5) | 25(26,3) | 0,0415* |
| Dispneia | 82(86,32) | 0,5451* | 62(83,8) | 79(83,16) | 0,9135* |
| Tosse seca | 58(79,45) | 0,0001* | 41(55,4) | 37(49,33) | 0,0278* |
| Sibilância | 48(50,53) | 0,6632* | 40(54,1) | 45(47,37) | 0,3884* |
| Náusea/ vômito | 22(23,16) | 0,2518* | 16(21,6) | 29(30,53) | 0,1938* |
| Coriza | 21(22,11) | 0,1406* | 19(25,7) | 30(31,58) | 0,4014* |
| Diarréia | 14(14,74) | 0,2661* | 9(12,2) | 9(9,47) | 0,5740* |
| Dor torácica | 18(18,95) | 0,1579* | 11(14,9) | 11(11,58) | 0,5288* |
| Dor abdominal | 12(12,63) | 0,6502* | 10(13,5) | 10(10,53) | 0,5508* |
| Cefaléia | 2(2,11) | 1,0000† | 0(0,00) | 2(2,11) | 0,2092 |
| Tempo intern. | | | | | |
| Média | 17,73(2-88) | 0,2578‡ | 15,50(2-56) | 15,97(3-74) | 0,7958¶ |
| Mediana | 14 | | 12,5 | 12,0 | |
| Desvio padrão | 13,08 | | 10,59 | 12,42 | |
| Febre intern. | | | | | |
| Média | 4,57(0-30) | 0,1187‡ | 4,01(0-30) | 6,05(0-30) | 0,0440¶ |
| Mediana | 2 | | 2 | 3 | |
| Desvio padrão | 6,03 | | 5,90 | 6,89 | |
| Salbutamol na Sibilância | 27(56,25) | 0,0008* | 26(65,00) | 10(22,22) | 0,0000* |
| Vent. Mecânic. | 22(23,16) | 0,3691* | 17(23,0) | 17(17,89) | 0,4139* |
| Óbito | 1(1,05) | 0,6210† | 1(1,4) | 3(3,16) | 0,6322‡ |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher; ‡ Teste de Mann-Whitney; ¶ Teste t de student.

Ao comparamos o hemograma inicial, a presença de leucócitos $\geq 12000 \text{ mm}^3$ deixou de ter diferença estatisticamente significativa ($p=0,0381$ com co-infecção e $p=0,0752$ sem co-infecção). Os neutrófilos imaturos acima ou igual a 5% passaram a ter diferença estatisticamente significativa quando comparamos o grupo com e sem co-infecção ($p=0,0808$ com co-infecção e $p=0,0193$ sem co-infecção) (Tabela 19).

Tabela 19- Comparação entre o hemograma inicial dos pacientes com sorologia positiva (com e sem co- infecção) e negativa para *M. pneumoniae*.

| Variáveis | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo (n=95) | p-valor |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------|----------------|
| Hemog. (g/dl) | | | | | |
| Média | 9,60(5,6-14,3) | 0,0067¶ | 9,53(5,6-14,3) | 8,85(4,6-12,9) | 0,0217¶ |
| Mediana | 9,70 | | 9,25 | 8,90 | |
| Desvio padrão | 1,80 | | 1,88 | 1,90 | |
| ≤ 11 | 74(77,89) | 0,3596* | 57(77,0) | 79(78,4) | 0,3185* |
| > 11 | 21(22,11) | | 17(23,0) | 16(21,6) | |
| Leuc.(mm3) | | | | | |
| Média | 17001,05(2900-4650) | 0,0211‡ | 16890(2900-36700) | 15470,53(1500-63500) | 0,0254‡ |
| Mediana | 16100 | | 17250 | 12500 | |
| Desvio padrão | 8228,43 | | 7647,52 | 10922,42 | |
| <12000 | 31(32,6) | 0,0381* | 25(33,78) | 45(47,37) | 0,0752* |
| ≥12000 | 64(67,4) | | 49(66,22) | 50(52,63) | |
| ≤ 4000 | 2(2,11) | 0,1691† | 2(2,7) | 7(7,37) | 0,3015† |
| > 4000 | 93(97,89) | | 72(97,3) | 88(92,63) | |
| Neutrófilos (mm3) | | | | | |
| Média | 12079,21(950-37200) | 0,0111‡ | 11894,66(950-30828) | 10034,38(312-47690) | 0,0274‡ |
| Mediana | 11136,00 | | 11525 | 7896,00 | |
| Desvio padrão | 7505,90 | | 7042,40 | 8373,16 | |
| < 8000 | 36(37,9) | 0,0796* | 30(40,5) | 48(50,5) | 0,1963* |
| ≥ 8000 | 59(62,1) | | 44(59,5) | 47(49,5) | |
| Neutrófilos imaturos %(mm3) | | | | | |
| Média | 7,62(1-56) | 0,0378‡ | 6,51 (1-38) | 10,72 (1-48) | 0,0074‡ |
| Mediana | 4 | | 3,5 | 7 | |
| Desvio padrão | 8,91 | | 7,28 | 11,07 | |
| < 5% | 50(52,6) | 0,0808* | 43(58,1) | 38(40,0) | 0,0193* |
| ≥ 5% | 45(47,4) | | 31(41,9) | 57(60,0) | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher; ‡ Teste de Mann-Whitney; ¶ Teste t de student

A presença de co-infecção no grupo com sorologia positiva não alterou o resultado em relação as manifestações extra-pulmonares e o aspecto radiológico entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*. (Tabela 20) (Tabela 21).

Tabela 20- Comparação entre as principais manifestações extra-pulmonares dos pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e negativa para *M. pneumoniae*.

| Manifestações Extra-pulmonares | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo (n=95) | p-valor |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|
| Presente | 49(51,58) | 0,0000* | 33(44,6) | 21(22,11) | 0,0018* |
| Alt. cardíacas | 14(14,74) | 0,0295* | 12(16,2) | 5(5,26) | 0,0188* |
| Alt. neurológicas | 6(6,32) | 0,4971† | 2(2,7) | 3(3,16) | 0,4937† |
| Alt. hematológicas | 3(3,16) | 0,6210† | 3(4,2) | 1(1,05) | 0,4509† |
| Alt. dermatológica | 4(4,21) | 0,3683† | 1(1,4) | 1(1,05) | 0,3564† |
| Alt. renal | 6(6,32) | 0,2785† | 2(2,7) | 2(2,11) | 0,4920† |
| Alt. digestiva | 7(7,37) | 0,5508† | 4(5,6) | 5(5,26) | 0,9556* |
| Alt. articular | 1(1,05) | 1,0000† | 1(1,4) | 1(1,05) | 1,0000† |
| Alt. nas VAS | 8(8,42) | 0,1204† | 8(11,2) | 3(3,16) | 0,1901* |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher.

Tabela 21- Comparação entre as características radiológica segundo o escore de Khamapirad e Glezen dos pacientes com sorologia positiva (com e sem co-infecção) e negativa para *M. pneumoniae*.

| Variáveis | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo (n=95) | p-valor |
|--|---------------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|
| Infiltrado | | | | | |
| Lobar, lobular | 48(50,53) | 0,1086* | 33(44,59) | 57(60,00) | 0,0548* |
| Menos definido | 35(36,9) | | 30(40,54) | 20(21,05) | |
| Difuso, intersticial, peribronquial | 10(10,5) | | 9(12,16) | 15(15,79) | |
| Sem definição | 2(2,11) | | 2(2,7) | 3(3,16) | |
| Localização | | | | | |
| Múltiplos lobos, perihilar mal definidos | 13(13,7) | 0,6835* | 11(14,86) | 14(14,74) | 0,8708* |
| Lobo único ou múltiplos bem definidos | 80(84,2) | | 61(82,43) | 77(81,05) | |
| Sem definição | 2(2,11) | | 2(2,7) | 4(4,21) | |
| Efusão pleural | | | | | |
| Presente | 39(41,05) | 0,4645* | 24(32,43) | 44(46,31) | 0,0678* |
| Mínima | 9(9,5) | 0,0113* | 6(8,10) | 1(1,05) | 0,0033* |
| Óbvia | 30(31,6) | | 18(24,32) | 43(45,26) | |
| Abscessos, pneumatoceles e bolhas | | | | | |
| Presente | 11(11,57) | 0,2037* | 8(10,8) | 6(6,31) | 0,2929* |
| Duvidoso | 1(1,05) | 0,3432* | 1(1,35) | 0(0,00) | 0,3848* |
| Evidente | 10(10,53) | | 7(9,45) | 6(6,32) | |
| Atelectasias | | | | | |
| Presente | 13(13,7) | 0,0089† | 12(16,21) | 3(3,15) | 0,0030† |
| Subsegmentar (habitualmente múltiplas) | 7(7,37) | 0,0313* | 7(9,45) | 2(2,11) | 0,0121* |
| lobar(lóbulo superior e médio direito) | | | | | |
| Lobar(outros lóbulos) | 6(6,32) | | 5(6,75) | 1(1,05) | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher.

5.3.2 Comparação entre os grupos com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (com e sem co-infecção) e o grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore para bactéria, segundo Moreno et al [57].

Tabela 22- Comparação entre os pacientes com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (com e sem co-infecção) com os pacientes com escore positivo para bactéria segundo Moreno et al.

| Variáveis | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo (n=75) | p-valor |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|-------------------|----------------|
| Idade (meses) | | | | | |
| Média | 44,39(5-167) | 0,0185‡ | 43,20(5-148) | 34,52(4-183) | 0,0447‡ |
| Mediana | 27,00 | | 25,5 | 19,00 | |
| Desvio padrão | 39,83 | | 39,08 | 38,89 | |
| < 9m | 8(8,4) | 0,3013* | 7(9,5) | 10(13,3) | 0,4570* |
| ≥ 9m | 87(91,6) | | 67(90,5) | 65(86,7) | |
| Temperatura axilar (°C) | | | | | |
| Média | 30,57(0-40) | 0,0018‡ | 28,36(0-40) | 35,43(0-40) | 0,0001‡ |
| Mediana | 38,0 | | 37,85 | 38,5 | |
| Desvio padrão | 15,38 | | 16,80 | 10,54 | |
| <39 °C | 78(82,1) | 0,0204* | 64(86,5) | 50(66,7) | 0,0043* |
| ≥39 °C | 17(17,9) | | 10(13,5) | 25(33,3) | |
| Leucócitos (cel/mm3) | | | | | |
| Média | 17001(2900-466500) | 0,1067‡ | 16890(2900-36700) | 15925(1500-50200) | 0,1099‡ |
| Mediana | 16100 | | 17250 | 13600 | |
| Desvio padrão | 8228 | | 7647 | 10452 | |
| <12000 cel/mm3 | 31(32,6) | 0,1785* | 25(33,8) | 32(42,7) | 0,2646* |
| ≥12000 cel/mm3 | 64(67,4) | | 49(66,2) | 43(57,3) | |
| Neutrófilos (cel/mm3) | | | | | |
| Média | 12079(950-37200) | 0,5211¶ | 11894(950-30828) | 11266(312-47690) | 0,2758¶ |
| Mediana | 11136 | | 11525 | 9250 | |
| Desvio padrão | 7505 | | 7042 | 8960 | |
| <8000 cel/mm3 | 36(37,9) | 0,7797* | 30(40,5) | 30(40,0) | 0,9463* |
| ≥8000 cel/mm3 | 59(62,1) | | 44(59,5) | 45(60,0) | |
| Neutrófilos imaturos (%) | | | | | |
| Média | 7,62(1-56) | 0,0011‡ | 6,5(1-38) | 12,23(1-48) | 0,0002‡ |
| Mediana | 4 | | 3,5 | 9 | |
| Desvio padrão | 8,9 | | 7,28 | 11,50 | |
| <5 | 50(52,6) | 0,0022* | 43(58,1) | 22(29,3) | 0,0003* |
| ≥5 | 45(47,4) | | 31(41,9) | 53(70,7) | |
| Escore Radiológico | | | | | |
| Média | 2,85(0-15) | 0,0077‡ | 2,52(-2-7) | 3,64(-2-7) | 0,0008‡ |
| Mediana | 3 | | 2,5 | 3 | |
| Desvio padrão | 2,10 | | 2,08 | 1,91 | |
| Escore segundo Moreno et al | | | | | |
| Média | 6,95(0-15) | 0,0043¶ | 6,35(0-13) | 8,27(4-15) | 0,0000¶ |
| Mediana | 7 | | 6 | 8 | |
| Desvio padrão | 3,13 | | 2,94 | 2,79 | |

* Teste Qui-quadrado; ‡Teste de Mann-Whitney; ¶ Teste t de student.

A presença de co-infecção no grupo com sorologia positiva, praticamente não alterou o resultado da comparação, entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore para bactéria segundo Moreno et al (Tabela 22) (Tabela 23).

Tabela 23- Comparação entre as características radiológicas dos pacientes com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (com e sem co-infecção) com os pacientes com escore positivo para bactéria segundo Moreno et al.

| Variáveis | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo (n=75) | p-valor |
|--|---------------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|
| Infiltrado | | | | | |
| Lobar, lobular | 48(50,5) | 0,0322* | 33(44,6) | 53(70,7) | 0,0082* |
| Menos definido | 35(36,9) | | 30(40,5) | 15(20,0) | |
| Difuso, intersticial peribronquial | 10(10,5) | | 9(12,2) | 4(5,3) | |
| Sem definição | 2(2,11) | | 2(2,70) | 3(3,16) | |
| Localização | | | | | |
| Lobo único ou múltiplos bem definidos | 80(84,2) | 0,1624* | 61(82,6) | 68(90,6) | 0,1466* |
| Múltiplos lobos, perihilar mal definidos | 13(13,7) | | 11(14,8) | 4(5,3) | |
| Sem definição | 2(2,11) | | 2(2,70) | 3(3,16) | |
| Efusão pleural | | | | | |
| Presente | 39(41,1) | 0,0349* | 24(32,4) | 43(57,3) | 0,0022* |
| Mínima | 9(9,5) | 0,0003* | 6(8,1) | 0(0,0) | 0,0000* |
| Óbvia | 30(31,6) | | 18(24,3) | 43(57,3) | |
| Abscessos, pneumatoceles e bolhas | | | | | |
| Presente | 11(11,6) | 0,4399* | 8(10,7) | 6(8,0) | 0,5565* |
| Duvidoso | 1(1,1) | 0,5674* | 1(1,3) | 0(0,0) | 0,5663* |
| Evidente | 10(10,5) | | 7(9,4) | 6(8,0) | |
| Atelectasias | | | | | |
| Presente | 13(13,7) | 0,0317† | 12(16,1) | 3(4,0) | 0,0132† |
| Subsegmentar (habitualmente múltiplas) ou lobar(lóbulo superior e médio direito) | 7(7,4) | 0,0948* | 7(9,4) | 2(2,7) | 0,0454* |
| Lobar(outros lóbulos) | 6(6,3) | | 5(6,7) | 1(1,3) | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher.

5.3.2 Comparação entre os grupos com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (com e sem co-infecção) e o grupo com sorologia negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore para não bactéria, segundo Moreno et al [57].

A média da temperatura axilar, a frequência de pacientes com temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ e a presença de neutrófilos imaturos passaram a não apresentar diferença estatisticamente significativa quando foi comparado o grupo positivo sem co-infecção e o grupo com sorologia

negativa para *M. pneumoniae*, porém com escore para não bactéria, segundo Moreno et al (Tabela 24). A presença de co-infecção não alterou a diferença entre os aspectos radiológicos entre os dois grupos (Tabela 25).

Tabela 24- Comparação entre os pacientes com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (com e sem co-infecção) com os pacientes com escore negativo para bactéria segundo Moreno et al.

| Variáveis | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo (n=20) | p-valor |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------|-----------------|
| Idade (meses) | | | | | |
| Média | 44,39(5-167) | 0,0000 ‡ | 43,20(5-148) | 12,95(4-119) | 0,0000 ‡ |
| Mediana | 27 | | 25,5 | 6 | |
| Desvio padrão | 39,83 | | 39,08 | 25,39 | |
| < 9m | 8(8,4) | 0,0000 † | 7(9,5) | 16(80,0) | 0,0000 * |
| ≥ 9m | 87(91,6) | | 67(90,5) | 4(20,0) | |
| Temperatura axilar (°C) | | | | | |
| Média | 30,57(0-40) | 0,0406 ‡ | 28,36(0-40) | 28,34(0-38,7) | 0,1704‡ |
| Mediana | 38,0 | | 37,85 | 37,5 | |
| Desvio padrão | 15,38 | | 16,80 | 16,79 | |
| <39 oC | 78(82,1) | 0,0293 * | 64(86,5) | 20(100,0) | 0,1123† |
| ≥39 oC | 17(17,9) | | 10(13,5) | 0(0,0) | |
| Leucócitos (cel/mm3) | | | | | |
| Média | 17001(2900-466500) | 0,2857‡ | 16890(2900-36700) | 13765(4000-63500) | 0,1679‡ |
| Mediana | 16100 | | 17250 | 10500 | |
| Desvio padrão | 8228 | | 7647 | 12682 | |
| <12000 cel/mm3 | 31(32,6) | 0,0216 * | 21(28,4) | 13(65) | 0,0067 * |
| ≥12000 cel/mm3 | 64(67,4) | | 53(71,6) | 7(35) | |
| Neutrófilos (cel/mm3) | | | | | |
| Média | 12079(950-37200) | 0,0000 ¶ | 11894(950-30828) | 5412(2080-10540) | 0,0001 ¶ |
| Mediana | 11136,0 | | 11525,0 | 5271,5 | |
| Desvio padrão | 7505 | | 7042 | 2373 | |
| <8000 cel/mm3 | 36(37,9) | 0,0000 * | 30(40,5) | 18(90,0) | 0,0000 * |
| ≥8000 cel/mm3 | 59(62,1) | | 44(59,5) | 2(10,0) | |
| Neutrófilos imaturos (%) | | | | | |
| Média | 7,62(1-56) | 0,0625‡ | 6,5(1-38) | 5,10(1-25) | 0,4390‡ |
| Mediana | 4 | | 3,5 | 3 | |
| Desvio padrão | 8,91 | | 7,28 | 6,95 | |
| <5 | 50(52,6) | 0,0244 † | 43(58,1) | 16(80,0) | 0,0723* |
| ≥5 | 45(47,4) | | 31(41,9) | 4(20,0) | |
| Escore Radiológico | | | | | |
| Média | 2,85(0-15) | 0,0000 ‡ | 2,52(-2-7) | 0,10(-2-3) | 0,0000 ‡ |
| Mediana | 3 | | 2,5 | 0 | |
| Desvio padrão | 2,10 | | 2,08 | 2,15 | |
| Escore segundo Moreno et al | | | | | |
| Média | 6,95(0-15) | 0,0000 ¶ | 6,35(0-13) | 0,90(-2-3) | 0,0000 ¶ |
| Mediana | 7 | | 6 | 1 | |
| Desvio padrão | 3,13 | | 2,94 | 1,65 | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher; ‡ Teste de Mann-Whitney; ¶ Teste t de student

Tabela 25- Comparação entre as características radiológicas dos pacientes com sorologia positiva para *M. pneumoniae* (com e sem co-infecção) com os pacientes com escore negativo para bactéria segundo Moreno et al.

| Variáveis | Positivo com co-infecção (n=95) | p-valor | Positivo sem co-infecção (n=74) | Negativo não bactéria (n=20) | p-valor |
|--|---------------------------------|----------------|---------------------------------|------------------------------|----------------|
| Infiltrado | | | | | |
| Lobar, lobular | 48(50,5) | 0,0000* | 33(44,6) | 4(20,0) | 0,0005* |
| Menos definido | 35(36,9) | | 30(40,5) | 5(25,0) | |
| Difuso, intersticial peribronquial | 10(10,5) | | 9(12,2) | 11(55,0) | |
| Sem definição | 2(2,11) | | 2(2,70) | 0(0,0) | |
| Localização | | | | | |
| Lobo único ou múltiplos bem definidos | 80(84,2) | 0,0004* | 61(82,6) | 9(45,00) | 0,0025* |
| Múltiplos lobos, perihilar mal definidos | 13(13,7) | | 11(14,8) | 10(50,00) | |
| Sem definição | 2(2,11) | | 2(2,70) | 1(5,0) | |
| Efusão pleural | | | | | |
| Presente | 39(41,05) | 0,0020† | 24(32,43) | 1(5,0) | 0,0137† |
| Mínima | 9(9,5) | 0,0067* | 6(8,1) | 1(5,0) | 0,0353* |
| Óbvia | 30(31,6) | | 18(24,3) | 0(0,0) | |
| Abscessos, pneumatoceles e bolhas | | | | | |
| Presente | 11(11,57) | 0,2074† | 8(10,8) | 0(0,0) | 0,1954† |
| Duvidoso | 1(1,1) | 0,2779* | 1(1,3) | 0(0,0) | 0,3067* |
| Evidente | 10(10,5) | | 7(9,4) | 0(0,0) | |
| Atelectasias | | | | | |
| Presente | 13(13,7) | 0,1203† | 12(16,21) | 0(0,0) | 0,0639† |
| Subsegmentar (habitualmente múltiplas) ou lobar(lóbulo superior e médio direito) | 7(7,4) | 0,2137* | 7(9,4) | 0(0,0) | 0,1558* |
| Lobar(outros lóbulos) | 6(6,3) | | 5(6,7) | 0(0,0) | |

* Teste Qui-quadrado; † Teste Exato de Fisher.

6 DISCUSSÃO

O HINSG é o maior hospital público especializado em pediatria do Estado. Foi inaugurado em 15 de agosto de 1933 e possui Residência Médica em Pediatria, desde janeiro de 1976. É um hospital de referência para urgência/emergência e especialidades pediátricas, inclusive Pneumologia; logo, as crianças hospitalizadas por pneumonias adquiridas na comunidade são mais graves que as encontradas na maioria dos serviços.

6.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

Neste trabalho, a frequência do sexo feminino foi maior no grupo com *M. pneumoniae* positivo o que corresponde ao trabalho de Heiskanen-Kosma *et al.* [61], que descreveram a incidência maior no sexo feminino (2,1casos/1000/crianças/ ano) que no sexo masculino (1,3casos/1000/ crianças/ ano).

No grupo com *M. pneumoniae*, 75,8% dos casos eram menores de cinco anos de idade. Segundo a literatura, o *M. pneumoniae* pode ocorrer independente da faixa etária. Waris *et al.* [24], encontraram 21% dos pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae* em menores de cinco anos de idade. Espósito *et al.* [62], em um estudo com 196 crianças abaixo de cinco anos de idade encontrou o *Streptococcus pneumoniae* em 24,5% e o *M. pneumoniae* em 15,3% das crianças. Embora a frequência seja menor nesta faixa etária, é neste período que ocorre o maior número de internações. Em um estudo feito na Finlândia por Korppi *et al.* [23], a taxa de hospitalização foi de 67% em menores de quatro anos, 5% nas crianças de

cinco a nove anos e 9% nas de dez a quatorze anos. Neste estudo, foi avaliado apenas crianças hospitalizadas, daí a incidência grande nesta faixa etária.

6.2 ASPECTOS CLÍNICOS

Na pneumonia por *M. pneumoniae*, os sintomas aparecem, geralmente, de forma gradual, em um período de vários dias e podem persistir por semanas ou meses [18]. No grupo com sorologia positiva, ocorreu o maior tempo de evolução (120 dias) comparados a 45 dias no grupo com sorologia negativa. A tosse seca foi mais comum no grupo com sorologia positiva. Segundo Waites [18], quando a infecção por *M. pneumoniae* se instala na traquéia, brônquios e bronquíolos, surgem uma tosse incontrolável de forma constante, não-produtiva, provocando despertares noturnos, levando o paciente a acordar. Cabe salientar que o não-surgimento deste sintoma, não exclui a infecção por *M. pneumoniae* e a ausência de tosse foi mais comum no grupo com sorologia positiva (22,11%) que nos casos negativos (13,68%).

Não houve diferença estatística em relação à presença de sibilância nos dois grupos, mais sim na gravidade do quadro. O uso de salbutamol venoso em infusão contínua foi mais freqüente e estatisticamente significativa no grupo com sorologia positiva. O *M. pneumoniae* é um indutor de sibilância em crianças asmáticas, podendo levar à asma persistente e aumento da gravidade do quadro. Um estudo prospectivo feito por Biscardi *et al.* [36], analisou 119 crianças de dois a 14 anos hospitalizadas por asma grave, e o *M. pneumoniae* esteve associado a 20% das crises e na metade dos ataques iniciais de asma.

6.3 ASPECTOS HEMATOLÓGICOS

Apesar de a literatura relatar, que infecções por *M. pneumoniae* cursam com anemia hemolítica sub-clínica, em aproximadamente, 50% dos casos [14,17,18], as anemias não foram mais freqüentes neste grupo. Nos casos com sorologia negativa, as médias da contagem de leucócitos e neutrófilos foram inferiores aos casos com sorologia positiva, o que se deve provavelmente, à maior freqüência de leucopenia neste grupo. O aumento dos neutrófilos imaturos nos pacientes sem *M. pneumoniae* é conseqüência de quadros mais agudos. Na pneumonia por *M. pneumoniae* os sintomas aparecem geralmente de forma mais insidiosa o que refletiu no hemograma [18].

6.4 PRESENÇA DE CO-INFECÇÃO

Entre os casos estudados que apresentaram IgM positivo para *M. pneumoniae*, em aproximadamente, 22% houve co-infecção. O germe mais comum foi o *Streptococcus pneumoniae* com sete casos (7,36%). O *M. pneumoniae* da mesma forma que os vírus predispõe a infecção bacteriana secundária. Na literatura, existe relato de co-infecção com vários vírus e bactérias, em aproximadamente, 52% dos casos nas infecções por *M. pneumoniae* e de 51,4% nas infecções por *Streptococcus pneumoniae* [25]. É possível que uma infecção adicional pelo *Streptococcus pneumoniae* não diagnosticada pelos métodos padronizados, exacerbe os sintomas de um paciente com pneumonia por *M. pneumoniae*, levando à internação. Da mesma forma, a presença do *M. pneumoniae* em pacientes com *Streptococcus pneumoniae*, que é de, aproximadamente, 10%, pode prolongar o curso da doença [26].

6.5 IDENTIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

No grupo com sorologia negativa, houve identificação etiológica em 38 (40%) pacientes, e dentre eles o *Streptococcus pneumoniae* foi o mais freqüente, com 39,47% dos casos identificados. Provavelmente, a presença de outros microorganismos associados seria maior, se o estudo utilizasse um painel mais ampliado para a detecção de outros agentes etiológicos das pneumonias adquiridas na comunidade. Logo, ao se tratar uma pneumonia por germe identificado e sensível ao antibiótico utilizado, mas sem resposta satisfatória, deve-se pensar na possibilidade de associação com germe atípico como o *M. pneumoniae*.

6.6 MANIFESTAÇÕES EXTRA-PULMONARES

A presença de manifestações extra-pulmonares na infecção por *M. pneumoniae* é vastamente descrita na literatura. Praticamente, qualquer órgão pode ser acometido pelo *M. pneumoniae*, embora o trato respiratório seja o principal sítio de infecção.

Segundo Waites [18], aproximadamente 25% dos pacientes hospitalizados com infecção por *M. pneumoniae* podem apresentar complicações extra-pulmonares em algum período da doença. A patogenia dessas complicações é desconhecida e pode surgir antes, durante ou depois das manifestações pulmonares e pode ocorrer na ausência completa de sintomas respiratórios.

Neste estudo, 51,58% dos casos apresentaram manifestações extra-pulmonares, número superior ao descrito na literatura, provavelmente, devido à gravidade dos pacientes. Nos casos negativos, só 22,11% apresentaram as alterações. Entre as manifestações extra-

pulmonares mais importantes, se destacam as alterações cardíacas, com predomínio no grupo positivo de 14 casos (14,75%) contra cinco casos (5,26%) no grupo negativo.

A literatura relata complicações cardíacas associadas ao *M. pneumoniae* em 1-8,5% dos indivíduos infectados, embora haja poucos casos descritos em menores de dezesseis anos [17]. Todas as miocardites ocorreram em menores de cinco anos, com predomínio nos casos positivos (seis dos sete casos). Daí a importância de pensarmos nesse agente etiológico até mesmo nesta faixa etária.

6.7 ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Ao tratarmos crianças com pneumonia, ainda se tem dificuldade de decidir se a etiologia é viral, bacteriana ou por germe atípico, como o *M. pneumoniae* e definir se o antibiótico deve ser ou não administrado. Isso se deve à necessidade de tratar com antibióticos os quadros bacterianos, para assim diminuir a morbimortalidade e, por outro lado, restringir nos quadros virais, o uso indiscriminado de antibióticos, que leva ao aumento da resistência bacteriana. A outra questão importante é escolher qual o antibiótico deve ser prescrito. O conhecimento de como o *M. pneumoniae* se comporta frente a essa questão, auxilia-nos na escolha, já que os mesmos, por não terem parede celular, não respondem aos beta-lactâmicos [6,7].

A radiografia de tórax é muito útil e deve ser solicitada sempre que possível, para diagnóstico diferencial e avaliação da extensão e complicação da pneumonia. A interpretação da radiografia de tórax depende do examinador [63], e tabelas de pontuação com características radiográficas fornecem parâmetros para diferenciação entre pneumonia virais e

bacterianas. Normalmente, o aspecto intersticial sugere etiologia viral e o padrão alveolar, a quadros bacterianos. O aspecto radiológico da pneumonia por *M. pneumoniae* é variável, estando geralmente associado, a padrões semelhantes a infecções virais das vias aéreas inferiores [31]. Wahlgren *et al.*, na Finlândia [64], não encontrou diferença significativa no aspecto radiológico, entre a etiologia bacteriana e virótica.

Vários trabalhos têm questionado a acurácia da radiografia. Em estudo realizado na Finlândia com 215 crianças, a infecção bacteriana estava presente em 71% das 137 crianças com infiltrado alveolar na radiografia de tórax e na metade dos 77 pacientes com infiltrado intersticial. Os autores concluíram que, a maioria das crianças com pneumonia com padrão alveolar, principalmente infiltrado lobar, tem evidências laboratorias de etiologia bacteriana, mas o infiltrado intersticial está presente tanto nas pneumonias virais quanto nas bacterianas [65].

Swingler *et al.* [66], realizou uma revisão sistemática da literatura para avaliar a utilidade da radiografia de tórax na criança, na diferenciação da infecção bacteriana e viral do trato respiratório inferior. De 864 trabalhos citados, 13 foram selecionados e desses só cinco trabalhos reuniram os critérios de inclusão. Neste estudo, o escore de Khamapirad e Glezen [60] foi o que obteve melhor sensibilidade e especificidade (89% e 84% respectivamente). Recentemente, Moreno *et al.* [57] elaborou um escore baseado em uma escala clínico-radiológica de predição de etiologia para crianças hospitalizadas por pneumonia, a partir do modelo pré-existente de Khamapirad & Glezen [60]. Esta escala tem melhor acurácia com sensibilidade de 100%, especificidade de 93,8% e valor preditivo positivo de 75,8% e negativo de 100% para predizer etiologia bacteriana. Este escore utiliza variáveis simples obtidas através do aspecto radiológico, da idade, da temperatura e do hemograma, que são facilmente encontrados na maioria dos serviços.

Na comparação radiológica, utilizando o escore de Khamapirad e Glezen [60] entre as pneumonias com e sem *M. pneumoniae*, não houve diferença estatisticamente significativa, segundo a pontuação radiológica, mas houve no aspecto radiológico. Chama a atenção, o aspecto do infiltrado menos definido nos casos positivos, maior número de atelectasias e a presença de efusão pleural em 41,1% dos pacientes, apesar de menos volumosas e em menor número (46,3% dos pacientes) que nos casos negativos. Shen *et al.* [67], em um estudo onde avaliou 81 crianças com derrame pleural, o *Streptococcus pneumoniae* foi o mais encontrado em 20% dos casos, seguido pelo *M. pneumoniae* com 18%.

O índice Kapa foi alto, provavelmente, pela escolha dos radiologistas, uma vez que todos os três têm mais de 25 anos de radiologia pediátrica e esse grau de concordância propicia maior segurança na análise dos resultados.

6.8 DIFERENÇA ENTRE PNEUMONIA POR *M. PNEUMONIAE* E PNEUMONIA BACTERIANA E NÃO-BACTERIANA

Ao utilizarmos o escore de Moreno *et al.* [57] para diferenciarmos as pneumonias com sorologia positiva e negativa para *M. pneumoniae*, mas com possível etiologia bacteriana ou não-bacteriana (viral e outras), as variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas da pneumonia por *M. pneumoniae* ficaram, na maioria das vezes, com médias intermediárias entre processos bacterianos e virais com mais variáveis que o diferenciam dos vírus que das bactérias.

6.8.1 Aspectos demográficos entre pneumonia por *M. pneumoniae* e pneumonia bacteriana e não-bacteriana.

Nas variáveis clínicas, a média de idade foi maior no grupo de *M. pneumoniae* que nos outros grupos. A idade é um importante preditor do agente etiológico na pneumonia [68]. Segundo a *British Thoracic Society* [1], as pneumonias bacterianas são mais comuns em crianças acima de três anos, os vírus em crianças mais jovens e o mycoplasma em crianças de idade escolar. Michellow *et al.* [25] encontraram na Finlândia, em crianças hospitalizadas, média de idade de 39,5 meses nas bactérias típicas, 60,2 meses no *M. pneumoniae* e 18,5 meses nos vírus.

6.8.2 Aspectos clínicos entre pneumonia por *M. pneumoniae* e pneumonia bacteriana e não-bacteriana

Febre alta acima de 39°C sugere infecção bacteriana e a febre de baixa intensidade geralmente está associada à infecção virótica [69]. No nosso estudo, a febre na pneumonia por *M. pneumoniae* foi mais baixa que nas infecções bacterianas e mais altas que nas infecções viróticas.

6.8.3 Aspectos hematológicos entre pneumonia por *M. pneumoniae* e pneumonia bacteriana e não-bacteriana

Nas variáveis ligadas ao hemograma, a média de leucócitos não teve diferença estatística entre os grupos, mas esta característica não entrou no escore de Moreno *et al* [57].

A média do escore radiológico e do escore segundo Moreno *et al.* [57], na pneumonia por *M. pneumoniae* foi menor que na pneumonia por bactéria e maior que na pneumonia por vírus.

6.8.4 Aspectos clínicos entre pneumonia por *M. pneumoniae* e pneumonia bacteriana e não-bacteriana.

Na comparação do aspecto radiológico, o infiltrado foi mais lobar e lobular nas bactérias, menos definido no *M. pneumoniae* e mais difuso, intersticial e peribronquial nos vírus. A efusão pleural foi óbvia nas pneumonias bacterianas; quase ausente nas pneumonias por vírus; e presentes, embora muitas vezes mínima nas pneumonias por *M. pneumoniae*. Na literatura, o aspecto de infiltrado peribronquial e perihilar intersticial também está associado a vírus, e efusão pleural importante é rara. Doença alveolar, consolidação, presença de broncograma aéreo e efusão pleural são características de pneumonia bacteriana [65,69,70]. Segundo Donnelly [70], o *M. pneumoniae* tem aspecto radiológico entre o aspecto viral e o bacteriano.

6.9 INFLUÊNCIA DA CO-INFECÇÃO NA DIFERENÇA ENTRE PNEUMONIA COM E SEM *M. PNEUMONIAE*

A presença de co-infecção praticamente não influenciou a diferença entre pneumonia por *M. pneumoniae* e pneumonia bacteriana.

Quando comparamos as pneumonias com e sem *M. pneumoniae* e as pneumonias com *M. pneumoniae* e sem *M. pneumoniae*, mais com escore para não bactéria, o número de neutrófilos jovens, a média e características da febre, passaram a não apresentar diferença estatisticamente significativa.

7 CONCLUSÕES:

1. O *M. pneumoniae* foi mais freqüente em crianças do sexo feminino ($p=0,0023$), com idade média maior ($p=0,0001$) e com tosse seca ($p=0,0001$).
2. Na população pediátrica hospitalizada, o *M. pneumoniae* é mais freqüente em crianças abaixo de cinco anos de idade (75,80%).
3. Na presença de sibilância, o *M. pneumoniae* aumenta a gravidade, levando à maior necessidade de salbutamol venoso em infusão contínua.
4. Apesar das infecções por *M. pneumoniae* apresentarem anemia hemolítica subclínica, em aproximadamente, 50% dos casos, segundo a literatura, as anemias foram mais presentes no grupo negativo.
5. A presença de manifestações extra-pulmonares é um forte indicativo de pneumonia por *M. pneumoniae*. Nos casos positivos, estavam presentes em 51,58% dos pacientes, em contraste com os casos negativos que estavam presentes em 22,11% dos casos ($p=0,0000$).
6. O *M. pneumoniae* apresenta, na radiografia de tórax, mais pacientes com infiltrado menos definido, maior número de atelectasias; e pode apresentar efusão pleural, apesar de menos volumosas que nos casos negativos.

7. Ao utilizarmos o escore de Moreno *et al.*, as variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas da pneumonia por *M. pneumoniae* ficaram, na maioria dos casos, com pontuações intermediárias entre pneumonia bacteriana e não-bacteriana (virais e outras).
8. Na comparação do aspecto radiológico, o infiltrado foi mais lobar e lobular nas bactérias, menos definido no *M. pneumoniae* e mais difuso, intersticial e peribronquial nos quadros sugestivos de etiologia não-bacteriana (viral e outras). A efusão pleural quando presente, foi óbvia nas pneumonias bacterianas; praticamente ausente nos quadros sugestivos de processo não-bacteriano; pequena em 23% dos casos e óbvia em 77% dos pacientes com pneumonias por *M. pneumoniae*.
9. A presença de co-infecção praticamente não influenciou a diferença entre pneumonia por *M. pneumoniae* e pneumonia bacteriana.

8 REFERÊNCIAS

- 1- British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57:i1-24.
- 2- McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J.*2000;19:924-8.
- 3- Ibiabina CC, Alvim CG, Rocha FG, Costa GA, Silva PC. Pneumonias Comunitárias na Infância: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Med Minas Gerais* 2004;14:S19-S25.
- 4- McIntosh LK. Current concepts: community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med.* 2002;346:429-37.
- 5- Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized School-Age Children: Evidence for High Prevalence of Viral Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:681-686.
- 6- Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14:181-6.
- 7- Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: issues in optimizing antibacterial treatment. *Paediatr Drugs.* 2003;5:821-32.
- 8- Nocard E, Roux ER. *Le microbe de la peripneumonie et sa culture.* (Thesis) Paris 1900.
- 9- Dienes L., Edsall J. Observations on L-organisms of Klieneberger. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1937;36:740-744.
- 10- Eaton MD. Action of aureomycin and chloromycetin on the virus of primary atypical pneumonia. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1950;73:24-29.

- 11- Chanock RM, Hayflick L, Barile MF. Growth On Artificial Medium Of An Agent Associated With Atypical Pneumonia And Its Identification as a PPLO. Proc Natl Acad Sci USA. 1962;48: 41-49.
- 12- Razin S, Yogeve D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62:1094-156.
- 13- Krause DC, Balish MF. Cellular engineering in a minimal microbe: structure and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. Mol Microbiol. 2004;51:917-24.
- 14- Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17:697-728.
- 15- Andreu LM, Abós SM, Rivas GF, Soler VG, Ruiz, VA. Serologic diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:19-23.
- 16- Domingues D, Nogueira F, Tavira L, Exposto F. Mycoplasmas: What is the role in human infections? Acta Med Port 2005;18:377-384.
- 17- Ferwerda A, Moll HA, de Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. Eur J Pediatr. 2001;160:483-91.
- 18- Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. Pediatr Pulmonol. 2003;36:267-78.
- 19- Baseman JB, Tully JG. Mycoplasmas: sophisticated, reemerging and burdened by their notoriety. Emerg Infect Dis. 1997;3:21-32.
- 20- Katz B, Waites K. Emerging intracellular bacterial infections. Clin Lab Med. 2004;24:627-49.
- 21- Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:293-8.

- 22-Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L. Mowgli study group. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1281-9.
- 23-Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology*. 2004; 9:109-14.
- 24-Waris ME, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpää R, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Clin Microbiol*. 1998;36:3155-9.
- 25- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113:701-7.
- 26- Toikka P, Juven T, Virkki R, Leinonen M, Mertsola J, Ruuskanen O. *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection in community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2000;83: 413-4.
- 27-Dorigo-Zetsma JW, Wilbrink B, Van der Nat H, Bartelds AI, Heijnen ML, Dankert J. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs. *J Infect Dis*. 2001;183:675-8.
- 28- Gómez CJA, Navarro GML, Ruiz MP, Rodríguez FR, Izquierdo, GA, Riviera FM. Neumonía por *Mycoplasma*. Cuatro años de estudio. *Rev Mex Puer Pediatr*. 1999; 7:58-66.
- 29-Ferrero FC, Ossorio MF, Eriksson PV, Duran AP. *Mycoplasma pneumoniae* en niños con neumonía. *Arch. argent. Pediatr* 2000;98:12-7.
- 30-Rocha RT, Vital AC, Silva COS, Pereira CAC, Nakatani J. Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. *J. Pneumologia*. 2000;26:5-14.
- 31-John SD, Ramanathan J, Swischuk LE. Spectrum of clinical and radiographic findings in pediatric *mycoplasma pneumoniae*. *Radiographics*. 2001; 21:121-31.

- 32- Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. *Chest*. 2001;119:1547-62.
- 33- Neumayr L, Lennette E, Kelly D, Earles A, Embury S, Groncy P, et al. Mycoplasma disease and acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatrics*. 2003;112:87-95.
- 34- Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumoniae. *Pediatrics*. 2000;105:372-8.
- 35- Marc E, Chaussain M, Moulin F, Iniguez JL, Kalifa G, Raymond J, et al. Reduced lung diffusion capacity after Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *The Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:706-710.
- 36- Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1341-6.
- 37- Jongste JC, Shields MD. Chronic cough in children. *Thorax* 2003;58:998-1003.
- 38- Hallander HO, Gnarpe J, Gnarpe H, Olin P. Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, and persistent cough in children. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:281-6.
- 39- Esposito S, Bosis S, Faelli N, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:438-44.
- 40- Smith R, Eviatar L. Neurologic manifestations of Mycoplasma pneumoniae infections: diverse spectrum of diseases. A report of six cases and review of the literature. *Clin Pediatr*. 2000;39:195-201.
- 41- Muller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's Syndrome. *Psychiatry Res*. 2004;129:119-25.
- 42- Siomou E, Kollios KD, Papadimitriou P, Kostoula A, Papadopoulou ZL. Acute nephritis and respiratory tract infection caused by Mycoplasma pneumoniae: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:1103-6.

- 43- Haier J, Nasralla M, Franco AR, Nicolson GL. Detection of mycoplasmal infections in blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:504-9.
- 44- Modesto AM, Reyes CS, Calabuig ME, Nauffal MD. Stevens-Johnson syndrome associated with atypical pneumonia *Arch Bronconeumol*. 2003;39:373-5.
- 45- Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:366-70.
- 46- Siddiqui A.K, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 2003;79:384-90.
- 47- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1855-65.
- 48- Reittner P, Müller NL, Heyneman L, Johkoh T, Park JS, Lee KS, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:37-41.
- 49- O'Handley JG, Gray LD. The incidence of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Am Board Fam Pract*. 1997;10:425-9.
- 50- Cimolai N. *Mycoplasma pneumoniae* Respiratory Infection. *Pediatrics in Review*. 1998;19:327-332.
- 51- Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:263-73.
- 52- Martínez TMA, Pino PY, Salazar BT, Jover LE, Caroca CC, Espinoza N MA, et al. Diagnostic utility of the polymerase chain reaction for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22:251-6.
- 53- Suni J, Vainionpää R, Tuuminen T. Multicenter evaluation of the novel enzyme immunoassay based on P1-enriched protein for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection *Journal of Microbiological Methods*. 2001;47:65-71.

- 54- Templeton KE, Scheltinga SA, Graffelman AW, Van Schie JM, Crielaard JW, Sillekens P, et al. Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4366-71.
- 55- Dorigo-Zetsma JW, Zaat SA, Wertheim-van Dillen PM, Spanjaard L, Rijntjes J, van Waveren G, et al. Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection in children. *J Clin Microbiol*. 1999;37:14-7.
- 56- Klausner JD, Passaro D, Rosenberg J, Thacker WL, Talkington DF, Werner SB et al. Enhanced control of an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with azithromycin prophylaxis. *J Infect Dis*. 1998;177:161-6.
- 57- Moreno L, Krishnan JA, Duran P, Ferrero F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:331-7.
- 58- World Health Organization. Dept. of Child and Adolescent Health and Development; Unicef. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition: guidelines for care at the first referral level in developing countries 2000. 161 p.
- 59- Petitjean J, Vabret A, Gouarin S, Freymuth F. Evaluation of Four Commercial Immunoglobulin G (IgG)- and IgM-Specific Enzyme Immunoassays for Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Infections. *J Clin Microbiol*. 2002;40: 165-171.
- 60- Khampirad T, Glezen WP. Clinical and radiographic assessment of acute lower respiratory tract disease in infants and children. *Semin Respir Infect*. 1987;2:130-44.
- 61- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17:986-991.
- 62- Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1345-52.

- 63- Davies HD, Wang EE, Manson D, Babyn P, Shuckett B. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:600-4.
- 64- Wahlgren H, Mortensson W, Eriksson M, Finkel Y, Forsgren M, Leinonen M. Radiological findings in children with acute pneumonia: age more important than infectious agent *Acta Radiol.* 2005;46:334.
- 65- Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax.* 2002;57:438-41.
- 66- Swingler, George H. MBChB. Radiologic Differentiation Between Bacterial and Viral Lower Respiratory Infection in Children: A Systematic Literature Review. *Clinical Pediatrics.* 2000;39:627-633.
- 67- Shen YH, Hwang KP, Niu CK. Complicated parapneumonic effusion and empyema in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39: 483-8.
- 68- Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ.* 1997;156:S703-11.
- 69- Russell G. Community acquired pneumonia. *Arch Dis Child.* 2001;85:445-6.
- 70- Donnelly LF. Maximizing the usefulness of imaging in children with community-acquired pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:505-12.

ANEXO I

NOME: _____ Pront: _____ n ____ ENF _____

HD _____

Sexo (1) masc (2) fem **Peso atual** _____ **Idade** : _____ **Data nasc** : ____/____/____

Procedência (1)Vitoria (2)V. Velha (3)Cariacica (4)Viana (5)Serra (6)Guarapari
(7)Outros municipios (8) Bahia (9)Outros _____

Data de internação ____/____/____ **Data de alta** ____/____/____ **Alta** ()obito ()melhora

Doença pré-existente (0) não há (1) asma (2) outros _____

Evolução à ____ dias **Tamanho do fígado** _____ cm **Temp** _____ **FR** _____

Sintomas (0) ausente (1) febre ____ dias (2) dispnéia (4) tosse (8) coriza
(16) náusea/vomito (32) diarréia (64) dor torácica (128) cefaléia
(256) outros _____

Sinais (0) ausente (1) sibilos (2) estertores (4) linfadenomegalia (8) hepatomegalia
(16) hiperemia de faringe (32) acometimento timpânico (64) exantema
(128) icterícia (256) outros _____

EXAME

Data ____/____/____ **Hb** ____ **HTCO** ____ **Leuc** _____ **Neutrofilos** _____ **Bastão** _____

Data colheita myc ____/____/____ **IgG myc** _____ **IgM myc** _____ **dias evolução** _____

Hemocultura (0) negativo (1)strept pneum (2) staphy (4) haemophylus (8) outros
(9) ausente

Liq pleural (0) negativo (1)strept pneum (2) staphy (4) haemophylus (8) outros
(9) ausente

Bact : () ausente () pres PH _____ GLIC _____ PROT _____
LEUC _____ NEUT _____

Sorologia posit IgM (0) negativo (1) CMV (2) chlamy trac (4) chlam pneum
(8) mononucleose (9) ausente outros _____

Hepático função (1) aumentada (2) normal (9) ausente

Renal função (1) aumentada (2) normal (9) ausente

Cardíaco (1) aumentada (2) normal (9) ausente

DHL _____ **IgE** _____ **PCR** _____ **ECO** _____

Intercorrência (0) ausente (1) insuficiência respiratória / vent mec ____ dias

(2) insuficiência hepática (4) insuficiência renal (8) dreno tórax ____ dias

Febre dias ____

Mycantibiótico () não () sim (1) eritromicina (2) claritromicina (4) azitromicina

Outrosantibiot (1) penicilina cristalina (2) ampicilina (4) rocefim (8) gamicina

(16) amicacina (32) amoxicilina (64) clavulin (128) oxac

(256) cefalotina

Compantib (1) cefepime (2) meropenem (4) vanco (8) anfotericina

(16) cipro (32) outros

Medicamentos (1) corticoide (2) salbutamol (4) droga vasoativa (8) digital

(16) diurético (32) outros

| CARACTERÍSTICAS | | Observador 1 | Observador 2 | Observador 3 |
|---|----|--------------|--------------|--------------|
| INFILTRADO | | | | |
| Lobar, lobular | 2 | | | |
| Menos definido | 1 | | | |
| Difuso, intersticial, peribronquial | -1 | | | |
| LOCALIZAÇÃO | | | | |
| Lobo único | 1 | | | |
| Múltiplos lobos, bem definidos | 1 | | | |
| Múltiplos lobos, pehilar, mal definidos | -1 | | | |
| EFUSÃO PLEURAL | | | | |
| Mínima | 1 | | | |
| Óbvia | 2 | | | |
| ABCESSO, PNEUMATOCELE, BOLHA | | | | |
| Duvidoso | 1 | | | |
| Evidente | 2 | | | |
| ATELECTASIA | | | | |
| Subsegmentar (habitualmente múltipla) | -1 | | | |
| Lobar (lóbulo superior e médio direito) | -1 | | | |
| Lobar (outros lóbulos) | 0 | | | |



Anexo II

Dear Dr. **Letícia Vervloet**

Thank you for sending us your manuscript, “**Infecção por Mycoplasma pneumoniae e sua Importância como Agente Etiológico nas Pneumonias Comunitárias da Infância**” *number (1994-7)*”. Based on careful consideration by our reviewers, we would like to reconsider your manuscript following significant revisions as described in the enclosed review. Please, send the reviewed article in two weeks.



Comments for the author:

The manuscript entitled ""Infecção por Mycoplasma pneumoniae e sua importância como agente etiológico nas pneumonias comunitárias da infância", submitted by Vervloet et Camargos is an interesting overview on a common, but usually unrecognized infectious disease affecting children. The review is well written and cover the main features of such infections. However, it must be translated to English, and the authors must review the Journal's guidelines regarding to the citation of references, in order to be published by BJID.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)