



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA

Programa de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil

Curso de Doutorado em Saúde Materno Infantil

**PNEUMONIA COMUNITÁRIA EM MENORES DE CINCO
ANOS NA ERA PÓS-VACINA PNEUMOCÓCICA
CONJUGADA –CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES
DE RISCO**

Eduardo Jorge da Fonseca Lima

Recife, agosto de 2014

Ficha Catalográfica
Preparada pela Biblioteca Ana Bove
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP

L732p Lima, Eduardo Jorge da Fonseca

Pneumonia comunitária em menores de cinco anos na era pós-vacina pneumocócica conjugada : características clínicas e fatores de risco / Eduardo Jorge da Fonseca Lima ; orientador Jailson de Barros Correia ; coorientadores Maria Júlia Gonçalves de Mello, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque. – Recife : Do Autor, 2014.

135 f.

Tese (Doutorado) – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2014.

1. Pneumonia. 2. Criança. 3. Fatores de risco. 4. Epidemiologia descritiva. 5. Vacinas pneumocócicas. 6. Vacinas contra Influenza. I. Correia, Jailson de Barros, orientador. II. Mello, Maria Júlia Gonçalves de, coorientador. III. Albuquerque, Maria de Fátima Pessoa Militão. IV. Título.

CDD 616.241

EDUARDO JORGE DA FONSECA LIMA

**PNEUMONIA COMUNITÁRIA EM MENORES DE CINCO
ANOS NA ERA PÓS-VACINA PNEUMOCÓCICA
CONJUGADA – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES
DE RISCO**

Tese apresentada à Pós-graduação em Saúde Materno Infantil do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde Materno-Infantil

Área de Concentração: Epidemiologia dos principais problemas de Saúde Materno Infantil

Linha de Pesquisa: Estudos clínicos e epidemiológicos de doenças infecciosas na infância e adolescência

Coordenador da Pós-graduação: Prof. Dr. João Guilherme Bezerra Alves

Orientador: Prof. Dr. Jailson de Barros Correia

Co-Orientadores: Prof^ª. Dr^ª. Maria Júlia Gonçalves Mello

Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Recife, agosto de 2014

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DUOTORADO

PNEUMONIA COMUNITÁRIA EM MENORES DE CINCO

ANOS NA ERA PÓS-VACINA PNEUMOCÓCICA

CONJUGADA – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES

DE RISCO

Tese de Doutorado em Saúde Materno-Infantil do Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira (IMIP), submetida à defesa pública e aprovada pela banca
examinadora em

Prof. Dr. João Guilherme Bezerra Alves
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Prof^a. Dr^a. Patrícia Bezerra
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. Jaílson de Barros Correa
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. Paulo Neves Baptista
Universidade de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Instituto Aggeu Magalhães – Fiocruz

DEDICATÓRIA

A memória de meu pai Milton Rabelo, pelo exemplo de honestidade que me legou.

A minha querida mãe Rizete, por me ensinar diariamente a importância da alegria de viver.

A Isabella, meu amor na maturidade, meus agradecimentos pela entrega e amor incondicionais.

Aos meus filhos Luis Eduardo e Pedro Jorge. Toda a minha vida é dedicada a vocês e não haverá distância no mundo que nos separe em todos os minutos das nossas vidas.

Agradecimentos

Ao IMIP, onde há 28 anos comecei as minhas atividades como estudante de medicina e depois aluno do curso de especialização e médico residente. Como funcionário da casa participei de várias atividades na instituição: preceptor do ambulatório, médico da emergência, supervisor do programa de residência em pediatria, coordenador da pós-graduação *latu-sensu*, tutor da Faculdade Pernambucana de Saúde e tantas outras oportunidades neste período. Voltei aos “bancos escolares” vivendo essa experiência como aluno do doutorado. Tive a graça permitida por Deus de continuar aprendendo durante todo este período. O aprendizado com o atendimento da criança, como bem lembrava o saudoso professor Fernando Figueira é uma dívida impagável.

A Ruben Maggi e João Guilherme Alves, meus amigos, exemplos de pediatras e professores da minha geração. Muito obrigado pela convivência diária e apoio em todos esses anos.

A Jailson Correia, meu orientador pelo apoio e incentivo na realização desse trabalho.

A Maria Júlia Mello, minha co-orientadora e colega do nosso grupo da Faculdade Pernambucana de Saúde. Conviver com você é um privilégio. Obrigado pelo apoio e orientação nos momentos decisivos desta tese.

A Maria de Fátima Militão, (outra dívida que tenho com Júlia) meu muito obrigado por doar várias horas de seu tempo na co-orientação desta tese, fazendo sempre com segurança e objetividade.

Aos meus irmãos, Luiz Neto e Frederico Guilherme (*in memoriam*), Alexandre, Liliane, Milinho e Carmenzinha, por tudo que vivemos e continuaremos a viver. E Antonio Aguiar Filho meu amigo e irmão de coração.

Aos meus sobrinhos e sobrinhas netos. “Tio Dode” tem um carinho enorme por todos vocês .

Aos alunos de PIBIC, Maria Anaide Abreu e Lima (minha querida norinha) e Débora Lima. Meus agradecimentos pela grande ajuda na fase de coleta de dados e conversas “jogadas fora”.

Ao meu sobrinho, afilhado, aluno, “professor”, George Cordeiro Serra. Sem seu empenho dedicação e amizade esse caminho teria sido mais difícil. Obrigado por tudo.

As secretárias da minha coordenação Marcia e Sheila por ter contribuído para o bom andamento do serviço nos momentos de minha ausência.

A Emídio Cavalcanti, por toda ajuda na elaboração do banco de dados e análise estatística.

Aos radiologistas Eduardo Just Costa e Silva (sempre pediatra) e Mariana Vila Nova Pontual pela disponibilidade na interpretação radiológica dos exames.

Aos funcionários do IMIP, médicos e residentes pela ajuda da identificação dos casos, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

E especialmente às sete crianças, sem comorbidades, que morreram de pneumonia. Se essa pesquisa não conseguir reduzir novas mortes desnecessárias, nada disso teve valor.

É o tempo da travessia: e, se não
ousarmos fazê-la, teremos ficado, para
sempre, à margem de nós mesmos.

Fernando Teixeira de Andrade - 1946-
2013

RESUMO

Introdução: A pneumonia adquirida na comunidade é causa de morbimortalidade na infância e está associada a fatores de risco. A introdução da vacina pneumocócica 10-valente conjugada, no Brasil, a partir de 2010, suscitou questionar uma possível mudança dos fatores de risco para pneumonia. Com essa pergunta condutora, o objetivo geral desta tese foi descrever as características demográficas e clínicas das crianças com idade entre um mês e cinco anos, internadas com pneumonia de acordo com a gravidade e identificar fatores de risco para pneumonia grave, após a introdução da vacina pneumocócica 10 valente conjugada no Brasil, em um hospital de referência do Nordeste. **Métodos:** A pesquisa incluiu dois estudos em amostras de crianças com idade de 30 dias a 59 meses. O primeiro teve desenho transversal, prospectivo, para descrever características epidemiológicas e clínicas das pneumonias adquiridas na comunidade. O segundo estudo foi caso-controle, prospectivo, de base hospitalar objetivando identificar fatores de risco para pneumonia nessa população. Procedeu-se ao cálculo do tamanho amostral para o segundo estudo, determinando a inclusão de 452 crianças no grupo caso, hospitalizadas por pneumonia, e 407, no grupo controle, internadas para cirurgia pediátrica ambulatorial. Os casos tiveram diagnóstico clínico e radiológico de pneumonia pelos critérios da Organização Mundial de Saúde. Foram excluídas crianças com comorbidades. No primeiro estudo, analisaram-se variáveis dos casos relacionadas a antecedentes clínicos, estado nutricional, calendário vacinal, diagnóstico, curso da doença, prognóstico e tratamento,. No segundo estudo, realizou-se análise multivariada, pelo método *forward*, incluindo variáveis com nível de significância igual ou menor que 0,20 em análise bivariada. Permaneceram no modelo final, fatores associados à pneumonia com nível de significância de 0,05. **Resultados:** No primeiro estudo, aproximadamente 70% das crianças eram menores de dois anos, sem diferenças entre sexos. A renda familiar foi de até um salário mínimo em metade das famílias e cerca de 40% das mães tinham o ensino médio completo. Apenas 10% das crianças apresentavam inadequação peso/idade. A adequação do esquema vacinal tanto para influenza como Pneumo 10 V ocorreu em torno de 50%. O primeiro atendimento médico ocorreu após mais de 72 horas do início dos sintomas em 42%. A pneumonia foi classificada como grave ou muito grave em 83,9% dos pacientes e, complicada, em 23%. A letalidade foi de 1,5%. A hipóxia foi diagnosticada em 51,5% das crianças, parecendo bem predizer o prognóstico. A mediana da duração do internamento foi de cinco dias. No segundo estudo, constatou-se, por análise bivariada, que os fatores de risco tradicionais para pneumonia como internamento anterior, baixo peso para idade, renda familiar insuficiente, idade materna menor de 19 anos, baixa escolaridade materna, tabagismo em casa ou materno se associaram a maior chance de pneumonia, porém, na análise multivariada, permaneceram no modelo exclusivamente aglomeração familiar (OR=2,08), ausência da vacina para o vírus influenza (OR=3,7) e sexo masculino (OR=0,57). Concluiu-se que os fatores de risco para pneumonia sofreram modificações, associadas à transição epidemiológica nos últimos anos, porém os resultados precisam ser confrontados com estudos etiológicos e caso-controle, com inclusão de fatores de risco ainda não estudados.

Palavras-chave: Pneumonia. Crianças. Fatores de Risco. Epidemiologia Descritiva. Vacinas Pneumocócicas. Vacinas contra Influenza.

ABSTRACT

Introduction: Community-acquired pneumonia is cause of childhood morbidity and mortality, and is associated to risk factors. The introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, since 2010, raised the question of a possible change in risk factors for pneumonia. With this guiding question, the general aim of this thesis was to describe the demographic, and clinical characteristics of children aged between one month and five years, hospitalized with pneumonia, according to severity and to identify risk factors for severe pneumonia, after the introduction the 10-valent conjugate pneumococcal vaccine in Brazil, in a Northeast. referral hospital. **Methods:** There were two studies in samples of children aged 30 days to 59 months. The first had a transversal, prospective design, to describe epidemiological and clinical characteristics of community-acquired pneumonia. The second was a case-control, prospective, hospital-based study aiming to identify risk factors for pneumonia in this population. We calculated the sample size for the second study, determining the inclusion of 452 children in the case group, hospitalized for pneumonia, and 407 in control group, admitted for outpatient pediatric surgery. Cases had clinical and radiological diagnosis of pneumonia by the criteria of the World Health Organization. Children with comorbidities were excluded. In the first study, we analyzed variables of cases, related to medical history, nutritional status, immunization schedule, diagnosis, disease course, prognosis, and treatment. In the second study, we performed multivariate analysis by forward method, including variables with a significance level equal to or less than 0.20 in bivariate analysis. The factors associated to pneumonia with significance level equal to 0.05 remained into the final model. **Results:** In the first study, approximately 70% of children were under two years old, with no differences between gender. Family income was up to one minimum salary in half the households and about 40% of the mothers had completed high school. Only 10% of children had weight/age inadequacy. The suitability of both influenza and Pneumo 10V vaccine schedule was around 50%. The first medical care occurred more than 72 hours after the onset of symptoms in 42%. Pneumonia was classified as severe or very severe in 83.9% of patients, and complicated in 23%. Mortality was equal to 1.5%. Hypoxia was diagnosed in 51.5% of children, and seemed a good prognosis predictor. The median length of stay was five days. In the second study, it was found, through bivariate analysis, that traditional risk factors, such as previous hospitalization for pneumonia, low weight for age, insufficient family income, maternal age less than 19 years, low maternal education, maternal or home smoking were associated to a greater chance of pneumonia, but in multivariate analysis, only household crowding (OR = 2.08), absence of vaccine for influenza (OR = 3.7) and male gender (OR = 0.57) remained in the model. It was concluded that the risk factors for pneumonia were modified, linked to epidemiological transition in recent years, but the results need to be confronted with etiological and case-control studies, with the inclusion of risk factors not yet studied.

Key words: Pneumonia. Children. Risk Factors. Descriptive Epidemiology. Pneumococcal Vaccines. Influenza Vaccines.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| I INTRODUÇÃO | 16 |
| II REVISÃO DA LITERATURA | 23 |
| II.1 EPIDEMIOLOGIA | 23 |
| II.2 FATORES DE RISCO | 25 |
| II.3 ETIOLOGIA | 31 |
| II.4 DIAGNÓSTICO DAS PNEUMONIAS | 35 |
| II.5 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM | 38 |
| II.6 OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES | 40 |
| II.7 VACINAS | 43 |
| III HIPÓTESE | 47 |
| IV OBJETIVOS | 48 |
| IV.1 GERAL | 48 |
| IV.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 48 |
| V -MÉTODOS | 49 |
| V.1 DESENHO DO ESTUDO | 49 |
| V.2 LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO | 49 |
| V.3 TAMANHO DA AMOSTRA | 49 |
| V.4 PERÍODO DE COLETA DE DADOS | 50 |
| V.5 CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES | 50 |
| V.5.1 Critérios de inclusão | 50 |
| V.5.2 Critérios de exclusão | 50 |
| V.5.3 Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes | 50 |
| V.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO | 51 |
| V.6.1 Classificação das variáveis | 51 |
| V.6.2 Definição operacional e categorização das variáveis | 51 |
| V.7 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS | 58 |
| V.8 ASPECTOS ÉTICOS | 58 |
| VI RESULTADOS | 60 |
| VI.1 PRIMEIRO ARTIGO | 61 |

| | |
|--------------------------|-----|
| VI.2 SEGUNDO ARTIGO | 82 |
| VII CONSIDERAÇÕES FINAIS | 104 |

LISTA DE SIGLAS

BPN - Baixo peso ao nascimento

CAAE – Certificado de apresentação para Apreciação Ética

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

GAPP - Plano de Ação Global para a Prevenção e Controle de Pneumonia

HD – História da doença

Hib – *Haemophilus influenzae* tipo b

IgA – Imunoglobulina A

IMC - Índice de massa corpórea

IMIP - Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

IRA - Infecções respiratórias agudas

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR - *Odds Ratio*

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PCR – Proteína C reativa

PNI - Programa Nacional de Imunizações

RCP – Reação de Cadeia de Polimerase

RX - Radiografia de tórax

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria

SIH – Sistema de Informações Hospitalares

SIREVA - Sistema Regional de Vacinas

SISVAN- Sistema de Vigilância Alimentar Nutricional

SpO₂ - saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio

SpUA – *Pesquisa de antígeno urinário para Streptococcus pneumoniae*

SUS – Sistema Único de Saúde

TC - Tomografia computadorizada

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

Th1 - linfócitos T-Helper 1

UNICEF - Fundo das Nações Unidas para a Infância

UTI – Unidade de terapia intensiva

VPC-7 - Vacina pneumocócica conjugada 7-valente

VPC-10 - Vacina pneumocócica conjugada 10-valente

VSH - Velocidade de sedimentação das hemácias

VSR - Vírus sincicial respiratório

LISTA DE QUADROS

REVISÃO DA LITERATURA/ MÉTODOS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Fatores de risco que afetam a incidência das PAC em crianças menores que 5 anos em países em desenvolvimento | 26 |
| Quadro 2 – Sinais e sintomas dos critérios de classificação de gravidade de pneumonia em crianças menores de cinco anos, segundo edições da Organização Mundial de Saúde | 38 |
| Quadro 3- Classificação das variáveis | 52 |
| Quadro 4 - Definição operacional e categorização das variáveis | 53 |

PRIMEIRO ARTIGO

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Definição das variáveis investigadas em crianças hospitalizadas com pneumonia | 78 |
|--|----|

SEGUNDO ARTIGO

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Definição dos fatores de risco para pneumonia utilizados para o estudo.. | 99 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS**PRIMEIRO ARTIGO**

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Distribuição de frequência das características demográficas familiares/maternas e dados clínicos/antecedentes de 452 crianças internadas com pneumonia adquirida na comunidade – IMIP, Recife, Pernambuco, Brasil – outubro de 2010 a setembro de 2013 | 79 |
| Tabela 2– Distribuição de frequência dos dados diagnósticos, e de assistência respiratória de 452 crianças internadas com pneumonia adquirida na comunidade – IMIP, Recife, Pernambuco, Brasil – outubro de 2010 a setembro de 2013 | 80 |
| Tabela 3 – Características e preditores de evolução clínica para pneumonia de acordo com a classificação de gravidade da OMS, da presença de pneumonia complicada e de pneumonia com hipóxia entre crianças internadas com 1 mês a menores de 5 anos. Recife, 2014..... | 81 |

SEGUNDO ARTIGO

Tabela 1 - Distribuição de frequência das características sociodemográficas e clínicas das 859 crianças incluídas no estudo de caso controle para identificação de fatores de risco para pneumonia IMIP, Recife – 2010-2013 100

Tabela 2 – Distribuição de frequência e análise bivariada dos fatores relacionados à criança, com idade entre um mês e cinco anos, e o risco para adquirir pneumonia. Estudo caso- controle IMIP, Recife – 2010 a 2013 101

Tabela 3 - Distribuição de frequência e análise bivariada dos fatores sociodemográficos relacionados à criança com idade entre um mês e cinco anos e o risco para adquirir pneumonia. Estudo caso-controle, IMIP, Recife – 2010 a 2013 102

Tabela 4 – Análise multivariada de fatores de risco para pneumonia adquirida na comunidade por crianças com um mês a cinco anos de idade – Estudo caso-controle, IMIP, Recife – 2010-2013 103

APRESENTAÇÃO

O nosso estudo se inicia com a contextualização da importância das pneumonias na infância e as principais lacunas ainda existentes no conhecimento sobre o tema. Em seguida apresentamos a revisão da literatura, os métodos e técnicas empregadas para o desenvolvimento do estudo e os resultados, veiculados em dois artigos originais. Por fim, as conclusões são apresentadas e tecemos as considerações finais do estudo, com algumas recomendações.

I INTRODUÇÃO

A magnitude das pneumonias comunitárias (PAC) na infância, sobretudo nos países em desenvolvimento, mostra a necessidade da constante busca de estratégias efetivas para o controle da doença e seu manejo adequado⁽¹⁻³⁾. No Brasil, estamos atualmente vivenciando um momento epidemiológico especial, após a implantação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC-10) no calendário nacional, ocorrida em meados de 2010⁽⁴⁾. O emprego das vacinas bacterianas conjugadas produzem mudanças epidemiológicas de forma marcante e rápida, após sua introdução de forma universal em determinada população⁽⁵⁻⁷⁾.

O conhecimento do perfil epidemiológico da doença e a identificação dos fatores de risco são essenciais para o desenvolvimento de ações preventivas que visem reduzir a carga da pneumonia na infância^(1,3,8). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que ocorram 156 milhões de novos casos anuais de pneumonia em crianças menores de cinco anos, dos quais mais de 95% são em países em desenvolvimento⁽³⁾, onde a letalidade atinge até 20%^(9,10).

Apesar da grande importância da PAC na morbimortalidade na infância, vários aspectos da sua epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prevenção não estão ainda completamente esclarecidos⁽¹¹⁾. Guias de manejo atuais sobre PAC na infância,⁽¹²⁻¹⁴⁾ tanto produzidos nos países desenvolvidos ou em desenvolvimento, revelam grandes discrepâncias entre si, provavelmente pela escassez de evidências claras provenientes de estudos multicêntricos e da falta de dados padronizados⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

As PAC têm sido associadas a vários fatores de risco, os quais contribuem para o aumento da incidência e/ou gravidade da doença e podem ser inerentes à criança, ao ambiente ou ao agente etiológico. Existem referências a pelo menos 50 condições que poderiam aumentar o risco de adoecer por pneumonia⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Desnutrição, baixo peso ao nascer, ausência de aleitamento materno exclusivo nos primeiros quatro meses de vida, ausência de vacinação para sarampo nos primeiros 12 meses de vida, poluição doméstica, e aglomeração domiciliar são alguns dos fatores de risco para pneumonia com evidências mais consistentes, segundo a OMS⁽³⁾, que os classificou como “definidos”

Os fatores de risco para a PAC têm sido estudados no Brasil^(12,21,22), desde a década de 1990, entretanto o conhecimento do comportamento destes fatores após as mudanças socioeconômicas ocorridas no país nos últimos anos⁽²³⁾, associadas à expansão do calendário vacinal é uma questão importante a ser esclarecida.

Os principais agentes etiológicos das pneumonias são vírus e bactérias⁽²⁴⁾, contudo apesar dos avanços ocorridos na identificação de micro-organismos por meio de técnicas laboratoriais imunológicas altamente sensíveis, identificar o agente causal ainda é uma tarefa complexa na maioria dos casos, devido à ausência de ferramentas diagnósticas precisas, rápidas e disponíveis para o uso clínico⁽²⁵⁾.

Os vírus são agentes etiológicos frequentes, principalmente em crianças menores de um ano de idade^(26,27), com destaque para o vírus sincicial respiratório (VSR) e o vírus influenza A, cuja identificação tem se tornado mais frequente por meio da reação em cadeia da polimerase (RCP)^{(28) (29)}. Estes achados devem ser analisados com cautela, pois estas técnicas diagnósticas caracterizadas por grande sensibilidade podem identificar micro-organismos apenas colonizadores ou aqueles relacionados a infecções pregressas^(25,28).

O conhecimento de que o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) são os principais agentes bacterianos implicados na PAC em crianças vem de estudos realizados antes da introdução das vacinas conjugadas contra estes patógenos^(30,31) e ainda norteiam as diretrizes atuais para o tratamento da doença. A vacina contra o Hib é utilizada amplamente no mundo, com expressiva diminuição das pneumonias e outras doenças graves causadas por essas bactérias. No entanto ainda persiste o questionamento em relação ao papel do *H. influenzae* não tipável na morbimortalidade em crianças⁽³²⁻³⁴⁾. A vacina pneumocócica conjugada vem sendo implementada progressivamente em vários países, sendo observado declínio das doenças invasivas e de PAC, causadas pelo *S. pneumoniae*^(5,35), porém cresce a importância relativa de sorotipos não vacinais, surgindo também questões quanto à resistência bacteriana e ao aumento de complicações, como derrame pleural⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Na medida em que os estudos epidemiológicos foram demonstrando redução de morbimortalidade, outros temas passaram a chamar atenção, dentre os quais está a ocorrência da etiologia mista. A coinfeção com vírus respiratórios em até 25% dos casos de PAC bacterianas tem sido bem documentada^(27,40-43).

Diante dessa constante mudança na epidemiologia da doença, estudos estão sendo conduzidos para identificar a etiologia das PAC neste novo cenário^(15,44). A importância dos vários agentes infecciosos na PAC deve ser revista periodicamente, dando origem a novas evidências que auxiliarão a prática clínica, tanto na prevenção como no manejo da doença.

O correto diagnóstico clínico de pneumonia na infância persiste como desafio, pois um padrão ouro clinicamente aceitável ainda não foi desenvolvido, sendo a avaliação clínico-radiológica o critério diagnóstico mais utilizado na prática diária⁽⁴⁵⁾. A OMS preconiza, há mais de três décadas, a valorização da queixa de tosse associada à frequência respiratória elevada, como indicativo de pneumonia em crianças menores de cinco anos, sendo essa proposta adotada em vários países⁽¹²⁾.

Em relação à gravidade, a OMS classificava a infecção em: “pneumonia”, “pneumonia grave” e “pneumonia muito grave”⁽¹²⁾, havendo ampla utilização dessa classificação nos estudos clínicos e epidemiológicos^(46,47). Em 2013, entretanto, a OMS divulgou nova classificação, na qual há apenas duas categorias: “pneumonia e “pneumonia grave”⁽⁴⁸⁾. Nessa nova abordagem, direcionada especialmente a países com poucos recursos da África e Ásia, o achado de tiragem subcostal não é mais considerado sinal de “pneumonia grave”, com exceção da presença de retração intensa^(15,48). Se por um lado, esta medida poderá otimizar recursos, com a redução do número de internamentos, por outro é preocupante a menor sensibilidade na detecção de casos que poderiam evoluir desfavoravelmente.

Os protocolos e programas da OMS permitiram, sem dúvida, melhorar a assistência às crianças com quadro respiratório, principalmente no mundo em desenvolvimento, em locais de recursos limitados, onde exames laboratoriais e de imagem não são disponíveis⁽⁴⁹⁾. No entanto a sensibilidade e especificidade dos critérios

da OMS para diagnóstico das PAC na infância, tendo como base a taquipneia e a tiragem, têm sido consideradas insuficientes em alguns estudos^(50,51). Outros autores têm sugerido acrescentar novos sintomas como a febre, embora pareça também não alterar a sensibilidade do diagnóstico⁽⁵¹⁾.

Poderia, então, ser necessária uma reavaliação dos critérios da OMS, determinada pelas mudanças clínico-epidemiológicas decorrentes da introdução das vacinas conjugadas, associada aos avanços nos exames diagnósticos⁽¹⁵⁾.

Apesar do declínio das PAC nos países que introduziram as vacinas conjugadas, paradoxalmente, tem sido observado nos últimos anos, aumento na incidência de pneumonia complicada, caracterizada pela presença de derrame parapneumônico, empiema, pneumatocele, piopneumotórax ou pneumonia necrotizante e pela associação com sepse^(52,53). A coinfeção pela associação do vírus influenza com as bactérias tradicionalmente relacionadas à PAC parece contribuir para apresentação dessas formas clínicas o que reforça o papel protetor da vacina influenza⁽⁴²⁾. A identificação das pneumonias complicadas talvez seja mais eficiente para avaliar o prognóstico do que a utilização da classificação de gravidade da OMS^(52,54).

No diagnóstico, a radiografia de tórax é considerada a ferramenta mais importante nas pneumonias, pois confirma a suspeita clínica, avalia a extensão e a presença de complicações. Há consenso entre os guias de manejo de que este exame é dispensável apenas nas pneumonias que possam ser conduzidas ambulatorialmente⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Apesar de sua importância, a grande variabilidade no diagnóstico entre observadores^(25,55,56) e a ausência de padrão que faça a distinção entre pneumonia viral e bacteriana são limitações do método⁽⁵⁷⁾.

Na avaliação da gravidade da pneumonia, além da história clínica e do exame físico, alguns exames complementares, como a medida da saturação periférica de

hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂), devem ser empregados⁽⁵⁸⁻⁶²⁾. A oximetria de pulso é hoje referida como “o quinto sinal vital” em adultos e crianças, pois a adequada mensuração guarda estreita relação com a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial^(12,62). A constatação da hipóxia, como critério preditor de gravidade e indicador de internamento, é essencial para o manejo clínico adequado⁽¹³⁾.

Outros exames, como hemograma evidenciando leucocitose, elevação na velocidade de eritrossedimentação (VSH), aumento da proteína C reativa (PCR) e da procalcitonina têm sido utilizados como preditores de pneumonia bacteriana, embora a maioria dos guias de manejo sobre PAC na infância^(12,13,15) concordem com a pouca especificidade desses exames na diferenciação entre pneumonia bacteriana e viral^(24,45,63).

No combate à elevada morbimortalidade na infância, além do manejo adequado dos casos, são necessárias medidas de prevenção e, dentre elas, a vacinação representa uma das principais. A OMS recomenda que os programas de imunização contemplem vacinas com papel protetor contra pneumonia. As vacinas para esse fim são contra: sarampo, *pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada e pneumocócica conjugada^(7,32,33,35,68).

No Brasil, a vacina conjugada contra o Hib foi incluída no calendário oficial de imunizações em agosto de 1999^(12,69), e, em pouco tempo, houve diminuição expressiva dos casos de meningite e pneumonia associadas ao Hib no país⁽⁷⁰⁾. O uso universal da vacina pneumocócica conjugada heptavalente para as crianças menores de dois anos nos Estados Unidos, a partir 2000, mostrou redução de até 73% dos casos de pneumonia pneumocócica^(5,71). No Brasil, em 2010, foi licenciada a VPC-10, no Programa Nacional de Imunizações (PNI), sendo grande a expectativa do seu impacto nas pneumonias e doenças invasivas⁽⁷²⁾. O uso da vacina influenza no calendário do PNI era limitado à

idade de seis meses a dois anos. No calendário vacinal de 2014, o esquema foi ampliado para o uso em crianças até os cinco anos de idade⁽⁷³⁾.

É preciso enfatizar que a realidade política, econômica, demográfica e social do país sofreu grande variação nos últimos 10 anos⁽²³⁾. Houve aumento da esperança de vida e da renda per capita, especialmente nas classes de menor poder aquisitivo e menor escolarização, associado ao aumento da atenção primária à saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essas mudanças significativas, associadas à introdução da VPC-10, podem determinar mudanças no comportamento epidemiológico das PAC, aspecto que deve ser criteriosamente avaliado, inclusive em relação às modificações dos fatores de risco clássicos para pneumonia⁽⁸⁾. Conhecer os fatores de risco e o perfil epidemiológico e clínico das PAC na infância, nesse cenário foi nosso desafio.

O conhecimento dessas informações poderá contribuir para o redirecionamento de políticas públicas e programas que proporcionem medidas preventivas eficazes, levando a um melhor planejamento de estratégias de atendimento aos pacientes e gestão de recursos. Apesar das diversas revisões sistemáticas e diretrizes sobre pneumonias comunitárias na infância, ainda persistem dúvidas e sombras sobre o tema. Esperamos com este estudo contribuir na redução dessas lacunas.

II REVISÃO DA LITERATURA

II.1 EPIDEMIOLOGIA

A PAC é o principal problema de saúde pública, relacionado à morbimortalidade nos menores que cinco anos, especialmente nos países em desenvolvimento^(2,3) e nos países de alta renda é um dos motivos mais frequentes para o atendimento clínico e internação nessa faixa etária. Além disso, a pneumonia em crianças aumenta o risco de desenvolver doenças pulmonares crônicas na vida adulta⁽²⁵⁾.

De acordo com a OMS estima-se que ocorram 156 milhões de novos casos de pneumonia em crianças menores que cinco anos a cada ano no mundo, dos quais mais de 95% são em países em desenvolvimento⁽³⁾. Cerca de 7% a 13% destes progridem para doença grave, necessitando de internamento⁽⁹⁾.

A morbimortalidade da pneumonia distribui-se desigualmente, havendo elevada prevalência em países com baixa e média renda, principalmente aqueles do sudeste da Ásia e África^(1,2). Crianças que vivem em regiões remotas, onde há pobreza e fome, estão mais susceptíveis à pneumonia, acarretando grande impacto na família e também nos serviços de saúde, agravando as desigualdades já existentes^(2,75). Também foi observado que famílias de menor poder aquisitivo, têm menor acesso a serviços de saúde e retardam a procura por atendimento adequado, favorecendo o agravamento da doença e o risco de hospitalização^(18,21).

Nos países desenvolvidos, a letalidade das pneumonias é menor que 2% nos menores de cinco anos, após o período neonatal, enquanto nos países em desenvolvimento esta taxa pode atingir cinco a 10 vezes mais^(9,10).

Além das diferenças na incidência anual e da letalidade da pneumonia entre países e continentes, variando de 0,33 episódios por criança/ano na África a 0,05 episódios por criança/ano nos países desenvolvidos⁽¹⁻³⁾, há também diferenças intracontinentais e grande variabilidade dentro de um mesmo país. Por exemplo, na América do Sul, o percentual de mortes de crianças menores de cinco anos atribuíveis a pneumonia é muito mais baixa no Chile e no Uruguai (5-10%) do que na Bolívia, Peru e Guiana (15-20%)^(1,2,75).

Embora, no período entre 2000 e 2011, se tenha observado redução na mortalidade em crianças por todas as causas, inclusive por pneumonia, calcula-se que, em 2011, as PAC foram responsáveis por mais de um milhão de óbitos na população infantil do mundo, sendo que aproximadamente 80% dessas mortes ocorreram nos menores de dois anos^(1,2).

Boletim da OMS⁽³⁾, em 2008, informava que o Brasil estava entre os 15 países de maior incidência de pneumonia, com 0,11 episódios/criança/ano em menores de cinco anos, o que equivale a 1,8 milhões de casos/ano. Estas infecções respiratórias são a principal causa de óbito entre crianças de um a quatro anos, a segunda causa entre zero a um ano de idade, além de serem responsáveis por aproximadamente 10% das mortes em crianças menores de um ano^(77,78).

Estudo retrospectivo realizado em período anterior à introdução da vacina pneumocócica conjugada mostrou que houve diminuição na taxa de mortalidade por pneumonia em crianças menores de cinco anos, no período de 1991 a 2007, em todas as regiões brasileiras, entretanto maiores decréscimos foram observados apenas nas Regiões Sul e Sudeste⁽⁷⁸⁾.

As análises epidemiológicas corretas das pneumonias dependem especialmente da acurácia e qualidade das informações. A falta de recursos para coletar dados de

forma sistemática, a considerável variação dentro do mesmo país e a ausência de um padrão-ouro para o diagnóstico tornam difícil a comparação entre os diversos estudos epidemiológicos que tratam do tema, embora não haja dúvida quanto à redução da mortalidade nos últimos anos⁽²⁵⁾.

II.2 FATORES DE RISCO

As PAC têm sido associadas a cerca de 50 condições que, se presentes, podem aumentar o risco de adoecer por pneumonia⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Condições socioeconômicas desfavoráveis, idade menor que dois anos, baixo peso ao nascer, curta duração ou ausência da amamentação, desnutrição, deficiência de micronutrientes, infecções respiratórias prévias e doenças de base são alguns dos principais fatores de risco relacionados ao indivíduo^(79,80). Em relação às condições socioeconômicas do indivíduo, destacam-se as condições sanitárias e de moradia deficientes, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, vacinação incompleta, baixa renda per capita e baixo nível de instrução dos pais. Entre os fatores ambientais, sobressaem-se o fumo passivo, aglomeração familiar e poluição do ar⁽⁸¹⁾.

A OMS identificou vários fatores de risco relacionados ao hospedeiro e ao ambiente que afetam a incidência de PAC em crianças de países em desenvolvimento e os classificou, de acordo com nível de evidência, em fatores de risco definidos, prováveis e possíveis, como demonstrado no Quadro 1⁽³⁾.

Quadro 1 – Fatores de risco que afetam a incidência das PAC em crianças menores que 5 anos em países em desenvolvimento

| Fatores Definidos | Fatores Prováveis | Fatores Possíveis |
|---|---|------------------------------|
| Desnutrição (peso/idade < escore z -2) | Pais fumantes | Educação materna |
| Baixo peso ao nascer (< 2500g) | Deficiência de zinco | Creche |
| Aleitamento materno não exclusivo nos primeiros 4 meses de vida | Experiência da mãe como cuidadora | Umidade do ar |
| Ausência de vacinação | Doenças concomitantes (diarreia, doença cardíaca, asma) | Elevadas altitudes (ar frio) |
| Poluição domiciliar | | Deficiência de vitamina A |
| Aglomerção domiciliar | | Ordem de nascimento |
| | | Poluição atmosférica |

Fonte: Adaptado de Rudan et al. (2008)⁽⁹⁾

Recente revisão sistemática com meta-análise⁽⁸⁾, avaliou a qualidade da evidência e a força da associação entre 19 fatores de risco identificados e infecção respiratória inferior aguda grave em crianças menores que cinco anos. Sete fatores de risco mostraram associação significativa em análise multivariada nos estudos analisados: baixo peso ao nascer, desnutrição, poluição domiciliar, imunização incompleta com um ano de idade, HIV, aleitamento materno não exclusivo e aglomeração. Esses fatores foram classificados, do mesmo modo que a classificação da OMS, como definidos.

A idade da criança tem sido associada à incidência das infecções respiratórias, pois é observado que crianças menores que cinco anos são mais vulneráveis às PAC, especialmente as menores de 18 meses, grupo que concentra dois terços dos casos⁽⁸²⁾. Além das vias aéreas mais estreitadas, existe uma imaturidade imunológica, com deficiência na produção de anticorpos contra antígenos polissacarídicos bacterianos, dentre outras alterações, na ocorrência de doenças invasivas^(47,83).

O sexo é um fator epidemiológico importante em várias doenças, entretanto, com exceção das infecções do trato urinário, este assunto não é completamente

esclarecido. Em relação às infecções respiratórias, é observado que, enquanto as mulheres são mais afetadas por doença do trato respiratório superior, os homens apresentam maior incidência das infecções respiratórias inferiores, especialmente de PAC, que, além do mais, têm maior gravidade nesse grupo^(21,22,52).

As diferenças na susceptibilidade às infecções entre os sexos na infância estão presentes muito antes da maturação sexual⁽⁸⁴⁾. Nos primeiros anos de vida, o aumento do risco de infecção resulta do equilíbrio delicado entre a imunotolerância e a imunorreatividade. Para muitos patógenos, a maior susceptibilidade no sexo masculino pode ser explicada pela melhor resposta T helper-1 nas meninas, embora os níveis mais elevados da resposta pró-inflamatória no sexo feminino aumentem o risco da imunopatologia em algumas outras infecções. Atualmente não há consenso em relação ao sexo como fator de risco para pneumonia^(84,85).

A desnutrição proteico-calórica está diretamente ligada à pobreza⁽²²⁾. Geralmente ocorre associada à carência específica de micronutrientes e afeta vários aspectos da vida da criança, como crescimento e desenvolvimento, atividade física e resposta a doenças⁽⁸⁶⁾. Estudo demonstrou que até dois terços das crianças hospitalizadas por desnutrição têm pneumonia e apresentam elevada taxa de letalidade⁽⁸⁷⁾.

A desnutrição aumenta a susceptibilidade a infecções por levar a prejuízo de sistema imunológico, caracterizado por alterações na quantidade e função das células T, IgA secretória, produção de citocinas e sistema complemento⁽⁸⁷⁾.

Metanálise publicada em 2013, ao analisar a desnutrição como fator de risco para pneumonia, por meio de análise multivariada, detectou associação significativa entre baixo peso para idade e infecção grave, nas regiões em desenvolvimento. Não houve tal associação nos estudos realizados nos países desenvolvidos⁽⁸⁾.

Segundo estudo do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde (SISVAN), a taxa de desnutrição caiu cerca de 62% em crianças menores de cinco anos, no Brasil, entre 2003 e 2008, porém ainda representa uma questão preocupante, devido às desigualdades sociais e regionais existentes⁽⁵²⁾.

Vale ressaltar que associação entre pneumonia e desnutrição é uma via de mão dupla, em que a desnutrição tanto atua como fator de risco para aquisição de pneumonia como determina quadros mais graves, e, por sua vez, os quadros infecciosos agravam o estado nutricional, por vezes já comprometido da criança e até mesmo podem chegar a precipitar a desnutrição⁽⁸⁸⁾.

Em países em desenvolvimento, as altas taxas de baixo peso ao nascimento (BPN) decorrem do crescimento intrauterino deficiente, dando origem a recém-nascidos pequenos para idade gestacional, enquanto a prematuridade é o principal fator para o nascimento de crianças com menos de 2500 g em países desenvolvidos. O BPN está relacionado a maior risco de ter pneumonia e também de internamento por essa doença, além de determinar risco 6,4 vezes maior de morrer por pneumonia nos primeiros seis meses de vida e de 2,9 vezes, na faixa etária de seis a 12 meses^(86,89).

O desmame precoce tem sido associado a maior prevalência de pneumonia em crianças pequenas, assim como a quadros mais graves, representando maior risco para hospitalização e óbito pela doença^(19,21,89). O leite materno, por conter nutrientes adequados e vários fatores anti-infecciosos, como imunoglobulinas – especialmente a IgA - lisozima, lactoferrina, lactoperoxidase, componentes do sistema complemento, elementos celulares imunologicamente ativos, dentre outros, confere ao lactente proteção contra agravos infecciosos e previne a desnutrição⁽⁸⁶⁾.

A maior quantidade de pessoas dividindo o mesmo domicílio aumenta a transmissibilidade das infecções respiratórias, por maior contato entre os moradores. A

definição de aglomeração domiciliar é muito variável nos estudos que avaliam fatores de risco para pneumonia. Em recente metanálise⁽⁸⁾, aglomeração foi definida como a presença de mais de seis pessoas por domicílio; mais de duas pessoas dividindo o quarto da criança ou mais de duas pessoas por cômodo. Nessa metanálise, a associação entre aglomeração domiciliar e infecção respiratória grave em crianças menores que cinco anos foi significativa em todos estudos incluídos⁽⁸⁾. Outras publicações^(18,19,80) apontam que o percentual de hospitalização e óbito por pneumonia é maior nas crianças que residem em casas nas quais há aglomeração domiciliar.

O nível educacional dos pais, especialmente a escolaridade materna, tradicionalmente era inversamente relacionado à morbimortalidade por pneumonia na infância^(20,21,90,91), acreditava-se que a mãe com mais anos de escola teria presumidamente mais capacidade de cuidar melhor de seus filhos.

No entanto a associação entre educação materna deficiente e infecção respiratória baixa grave não se mostrou consistente em metanálise que englobou estudos realizados em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A maioria dos estudos que usou análise multivariada não observou tal associação⁽⁸⁾.

Há evidências de que exista relação causal entre baixas condições socioeconômicas e pneumonia, ocorrendo maior frequência de episódios de PAC em crianças pertencentes a estratos economicamente mais desfavorecidos⁽⁶⁸⁾. O nível socioeconômico atua por meio de outros fatores no desenvolvimento da pneumonia em crianças, tais como nutrição deficiente, precárias condições de moradia e sanitárias, maior exposição a situações insalubres e dificuldade de acesso a serviços de saúde, dentre outros^(8,19,20,22).

Grupos em desvantagem social são caracterizados pelo baixo nível educacional e baixo nível de renda, gerando uma situação de pobreza, o que torna as crianças inseridas

neste contexto mais vulneráveis às doenças respiratórias. O risco de hospitalização por pneumonia é três vezes maior quando a renda familiar é inferior a um salário mínimo^(76,92).

A idade materna, por estar relacionada à experiência de vida e também ao nível de escolaridade, contribui para o cuidado da criança, na identificação de sintomas, cumprimento de prescrições e orientações, além da condução de casos mais graves. Tem sido relatado que crianças cujas mães têm idade inferior 20 anos apresentam maior risco de adoecimento e morte por PAC^(19,21).

Exposição à fumaça de cigarro predispõe as crianças à infecção por meio do dano tóxico direto das células epiteliais e da supressão do sistema imunológico. A nicotina não causa apenas prejuízo ao epitélio mucociliar, mas também promove a aderência de bactérias patogênicas à superfície mucosa⁽⁹³⁾. Crianças expostas ao tabagismo tornam-se mais susceptíveis à otite média, bronquiolite, asma e pneumonia⁽⁹⁴⁾, ocorrendo maior risco quando a mãe é tabagista, em comparação com o pai⁽⁹⁵⁾. O fato de a mãe ser fumante foi mais significativo do que a quantidade de cigarros fumados na residência⁽⁹⁶⁾.

Já desde a gestação, o tabagismo acarreta inúmeros efeitos deletérios ao feto, muitos dos quais de natureza respiratória. Filhos de mães fumantes apresentam diminuição na função pulmonar, maior frequência de infecções respiratórias e maior necessidade de admissão hospitalar⁽⁹⁷⁾.

Em estudo que avaliou o tabagismo parental em crianças internadas com afecções respiratórias, observou-se que as taxas de hospitalização por pneumonia eram duas vezes maiores em crianças cujos pais eram fumantes⁽⁹⁸⁾.

Estudo realizado em Israel demonstrou que a exposição à fumaça de cigarro, foi fator de risco prevenível para admissão hospitalar por pneumonia em crianças menores

que cinco anos, sendo estimado que mais de 40.000 internamentos por pneumonia em crianças desse grupo etário poderiam ser evitados a cada ano⁽⁹⁴⁾. Associação entre exposição de fumaça de cigarro e pneumonia em crianças, entretanto, em metanálise recente, mostrou-se inconsistente⁽⁹⁶⁾.

A poluição intradomiciliar, que deriva principalmente tanto da fumaça do cigarro como da queima de combustíveis de biomassa, é um dos fatores priorizados pela OMS como causa de pneumonia^(99,100). Em regiões com condições socioeconômicas desfavoráveis, especialmente nas zonas rurais, muitas famílias queimam biomassa (lenha, carvão vegetal, resíduos de colheitas) além de querosene e carvão mineral, com a finalidade de cozinhar, iluminar e aquecer suas moradias, havendo grande exposição às substâncias tóxicas inaláveis produzidas neste processo^(101,102).

Em estudo do tipo caso-controle realizado na Índia, o uso de combustíveis diferentes dos derivados do petróleo foi significativamente associado à maior incidência de infecções agudas do trato respiratório inferior em menores que cinco anos, além do baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade materna. Não houve, porém, associação com tabagismo passivo neste estudo⁽¹⁰⁰⁾.

II.3 ETIOLOGIA

Na infância, os principais agentes das pneumonias são vírus e bactérias, variando por grupo etário. Dentre as bactérias, a mais comumente identificada em crianças com PAC é o *Streptococcus pneumoniae*^(3,9,44). Classicamente, a etiologia bacteriana muda em relação à idade do seguinte modo: até três dias após o nascimento provavelmente trata-se de pneumonia adquirida intraútero, sendo os agentes etiológicos mais prováveis o estreptococo do Grupo B, *E. Coli* e *Listeria monocytogenes*. A partir do terceiro dia, deve-se considerar *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, além dos

Gram-negativos. Entre um e três meses de vida, além do *Streptococcus pneumoniae*, os agentes da "pneumonia afebril do lactente", *Chlamydia trachomatis* e o *Ureaplasma urealyticum* devem ser lembrados. Acima dos três meses de idade, os agentes identificados são o *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (tipo b e cepas não tipáveis) e *S. aureus*. Em pré-escolares, a participação do *S. aureus* reduz-se e, inversamente, o envolvimento do *M. pneumoniae* se eleva paulatinamente a partir dos quatro a cinco anos^(12,44,45,103).

Recentemente, tem sido verificado que as infecções comunitárias por *Staphylococcus aureus* metilina-resistente estão aumentando; alguns possuindo o gene Panton-Valentine leucocidina, que tem sido associado à pneumonia necrosante, abscesso, empiema e falência respiratória⁽⁶⁷⁾.

Os vírus são a causa mais comum de PAC em crianças jovens em países desenvolvidos, sendo responsáveis por 30% a 67% dos casos, especialmente em crianças menores de um ano de idade^(26,27), embora os patógenos bacterianos sejam mais frequentemente implicados em mortes infantis por pneumonia. Em recente estudo, o pneumococo foi identificado em apenas 6% das crianças menores que dois anos de idade com diagnóstico clínico de PAC, demonstrando a importância da etiologia viral⁽³⁸⁾.

Dentre os vírus, os mais frequentes são: vírus sincicial respiratório (VSR), *Influenza A* e *B*, *Parainfluenza* 1, 2 e 3 e Adenovírus e, nos últimos anos, o *Metapneumovírus* e *Bocavirus*^(3,44).

O VSR é o principal agente viral, identificado em 15% a 40% dos casos de PAC ou de bronquiolite com admissão hospitalar, em países em desenvolvimento^(9,27). O risco é maior em crianças menores de dois anos, especialmente no primeiro ano de vida, e no sexo masculino, ocorrendo doença mais grave entre três semanas e três meses de

vida⁽⁸⁴⁾. O VSR pode causar PAC de forma isolada ou associada a outros vírus e/ou bactérias⁽⁶⁹⁾.

Outro vírus responsável por elevada morbimortalidade na PAC da infância é o *Influenza*, que causa mais que um terço das PAC virais. O diagnóstico das infecções por *Influenza* melhorou consideravelmente com a utilização da reação de cadeia polimerase. A prevenção com vacinas contra vírus *Influenza* apresenta comprovado impacto na redução das PAC^(27,40-42,104).

Vírus mais recentemente identificados, como o *Metapneumovírus* humano e o *Bocavírus*, são encontrados em até 12% e 5% dos casos, respectivamente^(26,80). Outros vírus associados à etiologia da PAC são adenovírus, rinovírus, *Varicela zoster* vírus, citomegalovírus, herpes simples e as enterovirose⁽²⁶⁾.

A possibilidade de ocorrência de etiologia mista, especialmente coinfeccão com vírus respiratórios em até 25% dos casos de PAC bacterianas, tem sido bem documentada^(27,40-42). Cada vez mais as interações virais-virais, virais-bacterianas e bacterianas-bacterianas na patogênese das infecções respiratórias são reconhecidas tanto *in vitro* como *in vivo* em seres humanos. Assim, embora os vírus possam desencadear a infecção respiratória, infecção bacteriana secundária pode ocorrer e, simplesmente, a identificação de um vírus pela reação de cadeia polimerase multiplex pode não indicar a única etiologia do quadro clínico agudo da criança⁽²⁵⁾.

Outras causas de pneumonia grave são sarampo, em regiões onde a cobertura vacinal não é adequada, *Salmonella* não tifóide em regiões da África, onde a malária é endêmica, *Klebsiella pneumoniae* em crianças desnutridas e *Pneumocystis jirovecii* e *Mycobacterium tuberculosis*, sobretudo em crianças HIV positivas^(3,12,25).

Os dois agentes bacterianos principais em crianças menores de cinco anos continuam sendo o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* tipo b -

Hib^(3,105) A pneumonia por estas bactérias pode ser prevenida mediante o uso das vacinas conjugadas específicas. As referidas vacinas têm produzido decréscimo na incidência de pneumonia, que varia entre um terço a um quinto dos casos⁽⁵⁻⁷⁾.

O pneumococo é responsável por um terço dos cinco milhões de mortes anuais por pneumonia nos países em desenvolvimento⁽¹⁰⁶⁾. As principais linhas de pesquisa envolvendo o pneumococo incluem os sorotipos relacionados às doenças invasivas e não invasivas, ao perfil de resistência à penicilina e à efetividade do emprego das vacinas conjugadas em diversos países⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

Em 1992, foi discutido um plano diretor para o desenvolvimento de uma vacina conjugada contra o *Streptococcus pneumoniae* e que fosse eficiente em crianças pequenas. O grande impacto que tinha sido demonstrado com as vacinas conjugadas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b deixou evidente que o caminho a ser seguido deveria ser semelhante^(110,111).

O projeto de Sistema Regional de Vacinas (SIREVA I) foi criado em 1994, tendo como objetivos produzir informações confiáveis da distribuição de sorotipos de pneumococo na América Latina, que subsidiassem o desenvolvimento das vacinas e de monitorar o padrão de resistência aos antimicrobianos⁽¹¹²⁾.

No Brasil, os dados do SIREVA I, referentes ao período de 1993 a 1999, encontraram em 4.858 casos de doença pneumocócica invasiva a presença de 63 sorotipos. Onze sorotipos capsulares causaram 86,2% das pneumonias. Os sorotipos com forte associação com pneumonia, na época, foram: 14 (33,1%), 1 (12%), 5 (11,2%), 6A/6B (10,5%), 23F (4,4%) e 19A (3,7%)⁽¹¹²⁾.

Posteriormente, o projeto foi ampliado sendo denominado SIREVA II com o monitoramento também de meningococos. Atualmente, quase 20 anos depois de sua criação, além dos seis países iniciais. (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México e

Uruguai), há informações de mais de 20 países sobre *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Neisseria meningitidis*, com mais de 200 artigos publicados⁽¹¹⁰⁾.

No boletim do projeto SIREVA II, publicado em 2013, em relação às cepas de pneumococos isoladas de pneumonias no Brasil, em menores que cinco anos, os sorotipos mais frequentes foram: 14 (14,2%), 3 (2,4%), 19A (9,6%), 6B (6,1%) e 23F (5,6%)⁽¹¹⁰⁾.

Assim como acontece com outros patógenos que invadem a árvore respiratória, o início da patogenicidade do pneumococo ocorre após a inalação de partículas e posterior colonização do epitélio da orofaringe e microaspirações. A coinfeção com vírus *Influenza*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* podem deixar o hospedeiro mais suscetível ao pneumococo^(42,46).

O *Haemophilus influenzae* é ainda considerado um agente frequente nos casos de pneumonia bacteriana em crianças com menos de cinco anos⁽¹⁰⁵⁾. Desde a introdução da vacina conjugada para o Hib, entretanto, o número de casos de doença invasiva e de pneumonia estão diminuindo consideravelmente e a possibilidade de esse agente etiológico em crianças com a série de vacinação completa é reduzida, embora os sorotipos não tipados devam ser lembrados na escolha da antibioticoterapia^(61,62).

II.4 DIAGNÓSTICO DAS PNEUMONIAS

A apresentação clínica da PAC é variável, podendo assumir quadros clínicos diferentes de acordo com as características do hospedeiro e, em alguns casos, dos patógenos implicados, embora não existam características clínicas que, de modo confiável, possam identificar o agente etiológico⁽¹¹³⁾.

Queixas frequentes nas crianças com pneumonia geralmente são febre, tosse e dificuldade para respirar⁽⁴⁶⁾. No exame físico do aparelho respiratório, podem estar

presentes taquidispneia, diminuição do murmúrio vesicular à ausculta pulmonar e presença de estertores finos^(113,114) No entanto geralmente os sinais e sintomas são compartilhados com outros quadros respiratórios, como asma e bronquiolite, principalmente em crianças jovens⁽¹¹⁴⁾.

Um padrão-ouro clinicamente aceitável para o diagnóstico seguro de pneumonia bacteriana ainda não foi desenvolvido, sendo a avaliação clínico-radiológica a mais utilizada na prática clínica. Revisão sistemática⁽⁴⁵⁾, em que se identificaram e categorizaram estudos que utilizaram padrões únicos ou múltiplos no diagnóstico de pneumonia bacteriana na infância, de um total de 5989 referências, foram selecionadas 256 para inclusão inicial e a seguir escolhidos 25 estudos que cumpriam todos os critérios. Onze padrões-ouro diferentes foram verificados, sendo o mais comum a hemocultura positiva, em seis estudos. A conclusão da revisão sistemática é de que existe um grupo heterogêneo de padrões-ouro, com índices de precisão muitos diferentes e, por isso, deveriam ser considerados “padrões-bronze”.

A OMS vem preconizando, há mais de três décadas, a valorização da queixa de tosse e frequência respiratória elevada, segundo parâmetro por faixa etária, como indicativo de pneumonia em crianças menores de cinco anos, por meio das Normas para Diagnóstico e Conduta de Casos de Pneumonia nos países em desenvolvimento⁽⁹⁾. Em 1990, publicou o *Programme for the Control of Acute Respiratory Infections in Children: Case Management in Small Hospitals in Developing Countries*⁽¹¹⁵⁾, reforçando que a taquipneia é o principal critério diagnóstico utilizado para identificar as crianças com pneumonia, dentre aquelas com outros quadros respiratórios. Este programa, reconhecidamente, teve impacto na mortalidade por pneumonia na infância⁽⁸²⁾.

No entanto nem sempre é consenso a questão da sensibilidade da taquipneia para diagnóstico de pneumonia. Estudo realizado nos EUA encontrou sensibilidade de apenas 34%, sugerindo que este achado talvez fosse atribuído ao fato de que a radiografia de tórax ter sido realizada de forma precoce no curso da doença⁽⁵⁰⁾.

O Ministério da Saúde do Brasil adotou e adaptou as normas da OMS, transformando-as em política pública de saúde através da ação denominada Controle das Infecções Respiratórias Agudas, desde a década de 1980, com o objetivo de promover reciclagens de médicos e treinamento dos agentes de saúde, que têm atuação nas ações básicas de saúde^(12,69). Foram estabelecidos critérios para diagnóstico, conduta e orientação nos casos de infecções respiratórias. Este programa foi continuado pela estratégia Atenção Integrada das Doenças Prevalentes da Infância - AIDPI⁽⁷⁸⁾.

Em relação à gravidade das pneumonias, até 2013, a OMS classificava-as em “pneumonia”, “pneumonia grave” e “pneumonia muito grave”⁽¹¹⁶⁾ sendo amplamente utilizada esta classificação nos estudos clínicos e epidemiológicos publicados nos últimos anos^(47,117).

Recentemente, a OMS divulgou nova classificação, na qual há apenas duas categorias: “pneumonia e “pneumonia grave”⁽⁴⁸⁾. Nessa nova abordagem, direcionada especialmente a países com poucos recursos da África e Ásia, a presença de tiragem subcostal associada à taquipneia é classificada como “pneumonia”, podendo o quadro ser conduzido ambulatorialmente, portanto o achado de tiragem subcostal não é mais sinal de “pneumonia grave”, com exceção se essa tiragem subcostal for intensa. O Quadro 2 mostra a classificação anterior e a atual de gravidade proposta pela OMS para pneumonias em crianças menores que 5 anos.

Quadro 2 – Sinais e sintomas dos critérios de classificação de gravidade de pneumonia em crianças menores de cinco anos, segundo edições da Organização Mundial de Saúde

| CLASSIFICAÇÃO | Sinais e sintomas da classificação de 2005⁽¹¹⁶⁾ | Sinais e sintomas da classificação de 2013⁽⁴⁸⁾ |
|------------------------------|---|---|
| Pneumonia | Taquipneia ≥ 60 inspirações/minuto em criança < 2 meses ≥ 50 inspirações/minuto em criança com 2 a 11 meses de idade ≥ 40 inspirações/minuto em criança com 1 a 5 anos de idade | Taquipneia ≥ 50 inspirações/minuto em criança com 2 a 11 meses de idade ≥ 40 inspirações/minuto em criança com 1 a 5 anos de idade Tiragem torácica subcostal |
| Pneumonia grave | Associação com tiragem torácica subcostal (indicação de internamento) | Tosse ou dificuldade para respirar com Saturação de oxigênio < 90% ou cianose central Cansaço respiratório grave (gemência, tiragem torácica muito grave) Sinais de pneumonia com sinais gerais de perigo (impossibilidade de mamar ou ingerir líquidos, letargia ou rebaixamento do nível de consciência, convulsões) (indicação de internamento) |
| Pneumonia muito grave | Associação com Cianose central Cansaço respiratório grave (por exemplo, flexão cefálica à inspiração) Impossibilidade de ingerir líquido (indicação de internamento) | |

II.5 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

A radiografia de tórax (RX) é considerada meio diagnóstico importante nas pneumonias, pois além do diagnóstico, avalia a extensão do processo e identifica complicações⁽⁴⁷⁾. Embora seja utilizada como padrão-ouro em alguns estudos⁽⁵⁰⁾, existe grande variabilidade no diagnóstico, tanto inter como intra-observadores⁽⁵⁵⁾.

O Departamento de Vacinas e Biológicos da OMS, com o propósito de tornar comparáveis estudos que avaliam a carga da pneumonia na infância e o impacto das vacinas conjugadas, desenvolveu um método para padronizar o diagnóstico radiológico

de pneumonia em crianças⁽¹¹⁸⁾. As definições radiográficas propostas pela OMS são consolidação, demonstrada por infiltrado alveolar, e efusão pleural como *endpoint* para pneumonia⁽⁵⁶⁾.

No entanto a definição radiológica da OMS tinha sido elaborada com o objetivo de ser mais específica para pneumonia bacteriana provável, em estudos epidemiológicos e não com o intuito de ser utilizada para fins clínicos^(47,56,92,119). Algumas publicações têm aplicado a definição no contexto clínico, sendo esta abordagem não recomendável pela baixa sensibilidade nessa situação^(47,92).

Outros autores relataram preocupações semelhantes na utilização exclusiva da padronização da OMS para o diagnóstico de pneumonia nas situações de consolidação do lobo médio e infiltrado intersticial, quando ocorrem os maiores níveis de discordância entre observadores^(45,55).

O RX de tórax é menos sensível para o diagnóstico por imagem do que a tomografia computadorizada (TC)^(25,114). Embora a TC não deva ser usada para diagnosticar a pneumonia no cenário clínico de rotina, a menor sensibilidade do RX significa que este exame não pode ser utilizado como um padrão-ouro único de diagnóstico. Alguns especialistas defendem ainda o uso do ultrassom para o diagnóstico de pneumonia, especialmente nos derrames pleurais, mas essa abordagem também não foi validada⁽²⁵⁾.

A maioria das diretrizes atuais preconiza que o RX de tórax só deve ser realizada nas crianças com indicação de internamento e naquelas com quadros complicados, recorrentes ou duvidosos^(12,13,15,104).

II.6 OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

Dados clínicos completos e alguns exames complementares, como a medida da saturação periférica da oxihemoglobina (SpO_2), devem ser empregados na avaliação da gravidade da pneumonia⁽⁵⁸⁻⁶²⁾.

A gasometria arterial é considerada padrão-ouro na avaliação da oxigenação. No entanto é método diagnóstico doloroso, invasivo e pouco disponível. Assim, a oximetria de pulso assume esse importante papel e é hoje referida como “o quinto sinal vital” em adultos e crianças^(59,62,117). Os oxímetros de pulso, além de não invasivos e baratos, permitem mensuração adequada, guardando estreita relação com a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial. Por isso, a procura de hipoxemia por meio desse equipamento deve ser estimulada, garantindo melhor diagnóstico desse distúrbio e permitindo a correta indicação de internamento e racionalização do uso do oxigênio^(12,62).

Outro aspecto de interesse diz respeito à falta de consenso na definição de hipoxemia. A OMS considera hipoxemia quando a saturação periférica de oxihemoglobina (SpO_2) é menor que 90%. Outras diretrizes⁽¹²⁾ definem a SpO_2 menor que 92% como fator determinante na indicação de internamento.

Estudos em adultos e crianças mostraram clara associação entre valores da oximetria (SpO_2), na admissão, a taxa de mortalidade em 30 dias e a admissão na UTI, determinando que a hipoxemia é fator de mau prognóstico para pneumonia e também indicação de internação para oxigenoterapia⁽⁶²⁾. Estudo evidenciou que a saturação de O_2 menor que 90% tem boa especificidade, mas baixa sensibilidade para prever resultados adversos em pacientes com pneumonia, tais como: mortalidade, derrame

pleural e outras evoluções desfavoráveis^(58,61,62). Devido a este fato da baixa sensibilidade da SpO₂ menor que 90%, alguns estudos⁽⁶²⁾ relatam que a hipoxemia deve complementar as ferramentas de pontuação da gravidade já definidas, e não substituí-las.

A maioria dos estudos ressalta a importância do diagnóstico de hipoxemia por meio da oximetria de pulso. Estudo no Nepal avaliou a prevalência de hipoxemia em crianças de dois meses a cinco anos de idade, diagnosticadas com pneumonia, com a da oximetria de pulso. Hipoxemia definida como SpO₂ menor que 90% foi identificada em 38,7% das crianças (100% nas pneumonias muito graves, 80%, nas pneumonias graves e 17%, nas pneumonias)⁽⁶¹⁾.

O diagnóstico etiológico tem apresentado grandes avanços nos últimos anos, especialmente com a identificação de vírus e bactérias pela técnica de reação em cadeia de polimerase⁽²⁵⁾, ainda que não esteja habitualmente incorporada à prática clínica^(24,44,80). Mesmo quando disponível, essa técnica pode identificar material genético de microrganismo relacionado a uma infecção recente, e não ao quadro respiratório atual ou à presença de coinfeções entre vírus-bactérias; vírus-vírus e bactérias-bactérias, tornando difícil a certeza etiológica⁽²⁵⁾.

A orientação de solicitação de hemocultura ou, na existência de derrame pleural, da cultura do líquido pleural, tem sido formalmente estimulada nas pneumonias que necessitam internamento^(12,53,69,111). Uma grande dificuldade é a baixa positividade das culturas de sangue, devido ao fato de que muitos casos de PAC são não bacterêmicos e os resultados podem ser influenciados por antibioticoterapia prévia⁽¹¹³⁾. As dificuldades para obter material do tecido infectado e a ausência de métodos confiáveis que possam, de modo rápido, informar sobre a participação dos diversos agentes, tornam difícil a determinação da etiologia de cada caso de pneumonia^(42,53). Estudos com outros

métodos diagnósticos, como a pesquisa do antígeno urinário para *Streptococcus pneumoniae* (SpUA), têm mostrado boa especificidade (95%) e sensibilidade razoável (70%-80%) em adultos, mas, em crianças, devido à ocorrência de colonização em orofaringe, perde sua importância⁽¹³⁾.

O diagnóstico etiológico das PAC portanto é ainda desafiador merecendo novas investigações, divulgação e melhoria na acessibilidade dos métodos já existentes⁽⁴⁵⁾.

As PAC podem evoluir para pneumonia complicada, definida como o desenvolvimento de derrames parapneumônicos, empiemas, pneumatoceles piopneumotorax ou pneumonias necrotizantes^(52,53). Apesar da diminuição da incidência das PAC nos países que introduziram as vacinas conjugadas, tem sido observado, paradoxalmente, um aumento na incidência de pneumonia complicada^(52,54).

A complicação mais frequente das pneumonias bacterianas é o desenvolvimento de efusão parapneumônica que ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com pneumonia bacteriana admitidas no hospital⁽⁵⁴⁾.

Recentemente, o conhecimento crescente dos fatores de virulência do agente e da resposta inflamatória do hospedeiro a cada um desses fatores, sugere que a evolução clínica dos pacientes parece não estar relacionada apenas a condições de virulência do agente etiológico⁽⁴⁴⁾. Há evidências de que a agressão bacteriana ou de seus subprodutos, não são os únicos responsáveis pela deterioração clínica dos pacientes com infecção grave, mas uma interação de fatores relacionados ao hospedeiro, como a intensidade da resposta inflamatória que desempenharia papel importante nos diferentes tipos de evolução desses indivíduos⁽¹²⁰⁾.

II.7 VACINAS

Em um esforço para reduzir a morbimortalidade por pneumonia a OMS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) elaboraram recentemente uma proposta de intervenções conhecida como o Plano de Ação Global para a Prevenção e Controle de Pneumonia (GAPP). O objetivo da proposta é combater a pneumonia com ações preventivas pela incorporação das vacinas conjugadas em diversos países e do manejo adequado dos casos⁽¹²¹⁾.

A vacinação completa consiste em uma das principais medidas de prevenção de doenças imunopreveníveis. A OMS recomenda que os programas de imunização incluam quatro vacinas para a prevenção de pneumonia, devido ao seu potencial em reduzir as mortes de menores de cinco anos: anti-sarampo, anti-pertussis, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b conjugada e anti-pneumocócica conjugada^(28,35,122).

A introdução dessas vacinas no calendário vacinal de diversos países tem contribuído na redução da incidência de pneumonia em crianças^(103,123,124). Em revisão sistemática, foi observado que a associação das vacinas anti-*Haemophilus influenzae* tipo b conjugada e antipneumocócica conjugada é uma das principais medidas de prevenção de pneumonia pois reduzem significativamente os índices de morbimortalidade⁽¹²⁵⁾.

O primeiro estudo que avaliou a efetividade da vacina contra doença pneumocócica invasiva no Brasil, foi publicado recentemente tendo encontrado proteção sorotipo-específica em 83,8% dos casos⁽⁷²⁾. Estudo ecológico publicado anteriormente⁽⁷⁴⁾, baseado em dados do Sistema de Informações Hospitalares – SUS, avaliou a redução do número total de internamentos por pneumonia em crianças menores de dois anos, após cerca de um ano da introdução da vacina pneumocócica 10

valente. O estudo incluiu cinco cidades, inclusive Recife, onde a redução dos internamentos foi de 28,4%. Nas cidades de São Paulo e Porto Alegre não se observaram reduções significativas.

Embora as vacinas sejam eficazes contra o *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b, é importante destacar que elas fornecem proteção apenas contra certos sorotipos destes patógenos. A vacina Hib tem se mostrado eficaz contra a pneumonia na população e atualmente é utilizada em mais da metade de todas as crianças nascidas no mundo inteiro⁽³³⁾. Já a vacina pneumocócica, pelo seu custo, é utilizada principalmente em países de renda mais elevada, entretanto, com apoio da UNICEF e de fundações, tem sido progressivamente incorporada em países pobres⁽⁹⁾. Se as crianças em todo o mundo recebessem o esquema completo das duas vacinas poderiam ser prevenidas mais de metade dos casos mundiais de pneumonia^(126,127).

A gripe sazonal, causada pelo vírus *Influenza*, é uma das principais causas de pneumonia em crianças. Todavia a vacina contra a influenza não é amplamente utilizada e ainda é necessário avaliar a sua efetividade em grandes populações em relação à pneumonia^(128,129).

Todas as vacinas pneumocócicas, Hib e da gripe são atualmente recomendadas pela OMS para serem administradas a crianças⁽⁶³⁾. Outros principais agentes de doenças respiratórias na infância (por exemplo, vírus sincicial respiratório, adenovírus, parainfluenza, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella spp*) não podem atualmente ser prevenidos com vacinação^(63,130).

Mesmo que as vacinas contra a pneumonia fossem disponibilizadas em programas de imunização infantil de rotina, seria necessário um sistema de vacinação eficiente e em pleno funcionamento. Globalmente, a maioria das crianças que

desenvolve pneumonia reside em países de baixa renda, muitos dos quais têm a rede de vacinação deficiente⁽¹²²⁾.

A vacina pneumocócica conjugada 7-valente (VPC7) foi licenciada em 2000 e utilizada em aproximadamente 90 países até a incorporação das novas vacinas 10 e 13 valentes. Sua composição foi baseada nos sorotipos mais frequentes naquela época, nos EUA, Canadá e alguns países da Europa⁽¹³¹⁾.

O uso da VPC-7 reduziu a incidência de pneumonia com necessidade de hospitalização e outras infecções invasivas por *Streptococcus pneumoniae* em crianças menores de dois anos, assim como o número de consultas ambulatoriais devido à pneumonia, em vários países mas este fato foi especialmente documentado nos Estados Unidos^(5,6,71,107,108).

Observou-se que após alguns anos da introdução da VPC-7, ocorreu aumento na prevalência de sorotipos não vacinais, principalmente de cepas do sorotipo 19A. O entendimento da substituição dos sorotipos circulantes de pneumococos após a introdução da vacina heptavalente foi outro fator determinante para o desenvolvimento das novas vacinas conjugadas 10 e 13 valente, ampliando a cobertura vacinal^(71,132-134). É necessário agora manter a linha de investigação com estudos que avaliem o verdadeiro impacto, riscos, benefícios e efetividade da implantação das novas vacinas^(71,108,135).

Conforme visto, vacinas como coqueluche, sarampo, Hib e pneumocócicas conjugadas têm reduzido a incidência mundial de pneumonia⁽¹²³⁾. No entanto o benefício a partir de programas de vacinação da população nem sempre é uniforme. Em relação à VPC7, por exemplo, apesar de vários estudos terem demonstrado redução nos casos de pneumonia no público alvo e até mesmo em grupos etários mais velhos⁽¹²³⁾, o impacto em outras populações foi surpreendentemente limitado.

Além da introdução das vacinas conjugadas em todos os países, a integração das intervenções não vacinais com os programas de vacinação infantil poderia ser mais custo-efetiva e sustentável do que vários programas verticais. Por exemplo, a identificação precoce dos casos de pneumonia nas crianças que procuram os serviços de vacinação em campanhas, apresentariam boa efetividade embora nem sempre seja praticado corretamente⁽¹²³⁾.

A abrangência dos inúmeros aspectos envolvidos nas pneumonias adquiridas em comunidade, bem como os desafios que envolvem desde a etiologia até o tratamento dessas doenças, têm despertado o interesse da comunidade científica pela magnitude desse problema de saúde pública, sobretudo nos países em desenvolvimento.

Apesar de todos os conhecimentos que já detemos, estes se mostram ainda infrutíferos para deter a morbidade e a mortalidade de crianças, denotando a necessidade da constante busca de estratégias efetivas para o controle da doença e seu manejo adequado.

Proceder a revisão de um tema tão abrangente deixa patente as inúmeras dúvidas e as lacunas que nos têm impossibilitado propor soluções mais objetivas para o problema das PAC. Podem-se evidenciar mais sombras que certezas, mais debates que afirmações consistentes e, em meio a tantos desafios, são ainda as vacinas que parecem oferecer as melhores possibilidades de modificar o perfil etiológico e exercer impacto epidemiológico nas pneumonias.

III HIPÓTESE

A introdução da vacina pneumocócica 10 valente conjugada no Brasil no contexto atual de transição epidemiológica e de melhoria das condições socioeconômicas pode ter determinado modificações nas características clínico-epidemiológicas e dos fatores de risco para pneumonia grave em crianças com idade entre um mês e cinco anos.

IV OBJETIVOS

IV.1 GERAL

Analisar o perfil clínico epidemiológico e investigar os fatores de risco para pneumonia grave em crianças com idade entre um mês e cinco anos, após a introdução da vacina pneumocócica 10 valente conjugada e no contexto atual de transição epidemiológica e melhoria das condições socioeconômicas no Brasil.

IV.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudo 1:

- Descrever a distribuição das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes internados com pneumonia, segundo classificação de gravidade conforme os critérios estabelecidos pela OMS.

Estudo 2

- Identificar os fatores de risco para pneumonia após a introdução da vacina pneumocócica 10 valente conjugada.

V -MÉTODOS

V.1 DESENHO DO ESTUDO

- **Estudo 1** - estudo descritivo prospectivo tipo corte transversal com componente analítico
- **Estudo 2** - estudo analítico do tipo caso-controle com casos incidentes de base hospitalar. A proporção de casos para controles foi de 1:1.

V.2 LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, hospital de ensino que atende exclusivamente usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). O IMIP é a principal referência no atendimento em pediatria de Pernambuco e atende cerca de 30% dos casos de pneumonia do estado de Pernambuco segundo dados do DATASUS de 2012. As crianças participantes do estudo foram recrutadas nas enfermarias e na UTI pediátrica do hospital.

V.3 TAMANHO DA AMOSTRA

Estudo 1 - para o estudo transversal foram analisados os pacientes com pneumonia considerados como casos do estudo caso controle

Estudo 2 - para o cálculo do tamanho da amostra do estudo caso controle utilizou-se o STATCALC do programa EpiInfo 6.04d, considerando os seguintes parâmetros: uma frequência estimada de 80% de vacinação contra pneumococos no grupo controle, poder estatístico de 90% de detectar como significativo um *Odds Ratio* (OR) igual ou maior que 2,0, com erro alfa de 5% e proporção de um caso para um controle. O tamanho amostral obtido foi 738 pacientes (369 casos e 369 controles). Esses números foram acrescidos de pelo menos 10%, por conta das possíveis perdas e foram incluídos no estudo 859 pacientes (452 casos e 407 controles).

V.4 PERÍODO DE COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados no período de outubro de 2010 a setembro de 2013.

V.5 CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

V.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas como casos crianças maiores de 29 dias e menores de cinco anos de idade, com diagnóstico clínico e radiológico de pneumonia, atendidas no serviço de urgência do IMIP e internadas na enfermaria ou na UTI pediátrica que apresentassem a caderneta de vacinação para a comprovação do uso das vacinas, durante o internamento.

Foram incluídas como controles crianças maiores de 29 dias e menores de cinco anos, internadas na enfermaria de cirurgia pediátrica para realização de cirurgias eletivas e que também tivessem a caderneta de vacinação.

V.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas as crianças que apresentavam doença de base concomitante. Dentre essas doenças, excluímos cardiopatias, pneumopatias crônicas, nefropatias, neuropatias, hemoglobinopatias, hepatopatias, imunodeficiências, fibrose cística e malformações congênitas pulmonares. Foram excluídos ainda os pacientes que apresentaram pneumonia de aquisição hospitalar.

Dentre os controles, foram excluídas as crianças que apresentaram história prévia de pneumonia.

V.5.3 Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes

A equipe de pesquisa (três estudantes de medicina, bolsistas de iniciação científica, e uma auxiliar de pesquisa – técnica de enfermagem) identificava diariamente no livro de

registro manual dos pacientes na emergência/serviço de pronto atendimento pediátrico os pacientes internados com diagnósticos de pneumonia, broncopneumonia, bronquite catarral ou derrame pleural atendidos na emergência/serviço. Uma vez identificado o setor onde estavam hospitalizadas as crianças, a equipe verificava se os pacientes preenchiam os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Após contato com os familiares/responsáveis era explicado o estudo e solicitada à participação através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Unicamente após obtenção do TCLE, as variáveis demográficas e clínicas que constavam no questionário elaborado para a pesquisa foram perguntadas aos acompanhantes das crianças. Para preenchimento dos questionários, além da entrevista com os acompanhantes, foram pesquisadas informações em prontuários, referentes aos dados clínicos do paciente. Neste mesmo dia, era identificado o mesmo número de controles de acordo com os critérios de elegibilidade. O paciente só era considerado caso após a radiografia de tórax ser submetida à avaliação por dois radiologistas do IMIP.

V.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

V.6.1 Classificação das variáveis

As variáveis foram classificadas em três categorias, a saber: de caracterização amostral de casos e controles; independentes para identificação dos fatores de risco para pneumonia adquirida na comunidade por crianças de 30 dias de vida a cinco anos, e variáveis de caracterização da pneumonia, atinente aos casos, conforme detalhamento no Quadro 3.

V.6.2 Definição operacional e categorização das variáveis

Uma vez definidas as classes de variáveis, foi estabelecida a definição de cada uma, bem como sua categorização, conforme demonstrado no Quadro 4.

Quadro 3- Classificação das variáveis

| CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA (CASOS E CONTROLES) | VARIÁVEIS INDEPENDENTES FATORES DE RISCO | CARACTERIZAÇÃO DAPNEUMONIA (CASOS) | |
|---|---|---|---|
| <p>DEMOGRÁFICAS idade sexo</p> <p>SOCIOECONÔMICAS Escolaridade paterna Escolaridade materna Saneamento básico aglomeração domiciliar rendimento mensal familiar idade materna trabalho fora de casa da genitora presença e quantitativo de irmãos na casa tabagismo na residência tabagismo pela genitora frequência à creche</p> <p>CLÍNICAS peso ao nascimento passado de prematuridade. passado de doença respiratória e alergia internamento anterior aleitamento materno avaliação nutricional: peso/idade e IMC/idade IMC/idade</p> <p>ESTADO VACINAL pneumocócica influenza tríplice viral</p> | <p>DEMOGRÁFICAS idade sexo</p> <p>SOCIOECONÔMICAS Escolaridade paterna escolaridade materna saneamento básico aglomeração domiciliar rendimento mensal familiar idade materna trabalho fora de casa da genitora presença e quantitativo de irmãos na casa tabagismo na residência tabagismo pela genitora frequência à creche</p> <p>CLINICAS peso ao nascimento passado de prematuridade. aleitamento materno avaliação nutricional: peso/idade e IMC/idade passado de doença respiratória e alergia internamento anterior</p> <p>ESTADO VACINAL pneumocócica influenza tríplice viral</p> | <p>GRAVIDADE (OMS) pneumonia pneumonia grave pneumonia muito grave</p> <p>HISTÓRIADA DOENÇA ATUAL tempo decorrido entre início dos sintomas e o primeiro atendimento sintomas e sinais à admissão tempo de duração da doença à admissão saturometria de pulso cianose frequência respiratória febre tiragem subcostal estridor batimento de asas nasais uso de oxigênio tempo de uso de oxigênio antibiótico utilizado e tempo de uso adequação da antibioticoterapia derrame pleural drenagem torácica transferência pra UTI tempo de permanência hospitalar condição de saída</p> | <p>EXAMES COMPLEMENTARES</p> <p>Interpretação dos achados da radiografia de tórax</p> <p>radiologista 1 radiologista 2</p> <p>hemocultura e cultura de liquido pleural</p> |

Quadro 4 - Definição operacional e categorização das variáveis

| | | VARIÁVEIS | DEFINIÇÃO OPERACIONAL | CATEGORIZAÇÃO |
|--|---------------------------|--------------------------------|--|--|
| DEPENDENTE | | PNEUMONIA | O diagnóstico de pneumonia foi baseado nos critérios clínicos estabelecidos pela OMS ⁽¹¹⁶⁾ e Diretrizes Brasileiras em Pneumonia Adquirida na Comunidade em Pediatria ⁽¹³⁸⁾ A pneumonia foi definida clinicamente naquelas crianças em que havia história de tosse e que ao exame clínico apresentaram taquipneia segundo parâmetros para a idade E radiografia de tórax com imagens de condensação, infiltrado intersticial ou alveolar e derrame pleural (adaptado da padronização da OMS para estudos epidemiológicos da vacina pneumocócica) ⁽¹³⁹⁾ | NOMINAL - dicotômica sim não |
| | CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA | DEMOGRÁFICAS E SÓCIOECONÔMICAS | IDADE | Variável numérica contínua expressa em meses e anos completos determinada a partir da data de nascimento do registro de nascimento ou cartão da criança, ou por informação do acompanhante. A seguir, foi categorizada em menor ou igual que 1 ano ou maior que 1 ano. |
| SEXO | | | | NOMINAL - dicotômica masculino feminino |
| ESCOLARIDADE PATERNA (GENITOR OU CUIDADOR) | | | Variável expressa em anos completos e aprovados de estudo do genitor. | ORDINAL – dicotômica Menos que 11 anos Igual ou maior que 11 anos |
| ESCOLARIDADE MATERNA | | | Variável expressa em anos completos e aprovados de estudo da genitora | ORDINAL – dicotômica Menos que 11 anos Igual ou maior que 11 anos |
| NÚMERO DE IRMÃOS | | | Variável que expressa o número de irmãos que residem no domicílio da criança, coletada como numérica discreta e categorizada em 2 grupos. | ORDINAL – dicotômica Menos que 2 irmãos 2 ou mais irmãos |
| AGLOMERAÇÃO DOMICILIAR | | | Definida como duas ou mais pessoas que dormiam no mesmo quarto do paciente. | NOMINAL – dicotômica sim não |
| FREQUÊNCIA À CRECHE | | | Variável dicotômica considerada de acordo com a resposta do responsável se a criança frequentava ou não uma creche | NOMINAL – dicotômica SimNão |
| SANEAMENTO BÁSICO | | | O escoadouro do banheiro ou sanitário de uso dos moradores dos domicílios é classificado, quanto a presença ou não da rede coletora ou fossa séptica | ORDINAL - dicotômica Sem saneamento Com saneamento |
| IDADE MATERNA | | | Variável numérica contínua de acordo com a idade cronológica referida pelo informante expressa em anos. Foi categorizada de acordo com o conceito de adolescência da OMS em menos de 19 anos e 19 anos ou mais | Duas categorias Menor que 19 anos 19 anos ou mais |
| TRABALHO FORA DA GENITORA | | | Variável categórica definida quando a genitora referia trabalhar fora do domicílio ou não.. | NOMINAL –dicotômica 1. Sim2. Não |

| | | VARIÁVEIS | DEFINIÇÃO OPERACIONAL | CATEGORIZAÇÃO | |
|---------------------------|--------------------|--|---|---|--|
| CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA | SOCIOECONÔMICAS | TABAGISMO NA RESIDÊNCIA | Variável categórica, definida pela presença ou não de tabagismo em moradores do domicílio da criança, considerando tabagismo como o uso de qualquer número de cigarros por dia. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não | |
| | | TABAGISMO DA GENITORA | Variável categórica, definida pela presença ou não de tabagismo materno. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não | |
| | | RENDA FAMILIAR MENSAL | Considerou-se como renda familiar, a quantia total de dinheiro recebida pelos moradores do domicílio, sendo convertida no salário mínimo vigente à ocasião da coleta dos dados. A variável foi coletada como quantitativa contínua e depois agrupada em 2 categorias. | ORDINAL - dicotômica 1. ≤ 1 SM 2. > 1 SM | |
| | ESTADO VACINAL | Variáveis aferidas por verificação da caderneta de vacinação da criança. Considerou-se esquema vacinal adequado ou inadequado de acordo com o calendário vacinal preconizado pelo Ministério da Saúde para a idade e o número de doses de acordo com as especificações abaixo. | | | |
| | | VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE | Consideramos como vacinadas as crianças que tiveram pelo menos duas doses no primeiro ano de vida ou uma dose após o primeiro ano de vida ⁽⁷²⁾ | NOMINAL - dicotômica Vacinado Não vacinado | |
| | | INFLUENZA | Consideramos vacinadas as crianças que, de acordo com o cartão vacinal, receberam: a) pelo menos uma dose da vacina, desde que anteriormente imunizadas na primovacinação com duas doses; b) em caso de primovacinação, a presença das duas doses. Não vacinadas foram os menores de seis meses de idade ou as maiores de seis meses, que não fizeram uso da vacina conforme descrito | NOMINAL - dicotômica Vacinado Não vacinado | |
| | | TRÍPLICE VIRAL | Em relação à tríplice viral, foram consideradas vacinadas as crianças que receberam pelo menos uma dose da vacina. | NOMINAL - dicotômica Vacinado Não vacinado | |
| | VARIÁVEIS CLÍNICAS | PESO AO NASCIMENTO | Variável numérica contínua expressa em gramas obtida do cartão de vacina ou da declaração do nascido vivo ou do prontuário médico ou ainda referida pela genitora. Categorizada em baixo peso ao nascer (<2500g) ou peso adequado ao nascimento. | NOMINAL - dicotômica Baixo peso ao nascer Peso adequado ao nascimento | |
| | | PASSADO DE PREMATURIDADE | Variável definida pela idade gestacional ao nascimento menor que 37 semanas obtida do cartão de vacina ou da declaração do nascido vivo da criança ou ainda referida pela genitora. | NOMINAL – dicotômica Sim Não | |
| | | ALEITAMENTO MATERNO | Genitora ou responsável foi indagado por quanto tempo foi mantido o aleitamento materno exclusivo, a variável foi transformada em ordinal dicotômica | ORDINAL - dicotômica Menos que 4 meses 4 meses ou mais | |
| | | PASSADO DE DOENÇA RESPIRATÓRIA E/OU ALERGIA | Variável categórica nominal obtida pelo pesquisador, definida pela presença de asma/sibilância, tosse há mais de um mês, tuberculose, eczema, rinite e outras, referida pelo responsável pela criança. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não | |
| | | INTERNAMENTO ANTERIOR | Genitora ou responsável foi indagado se o paciente já havia se internado anteriormente por qualquer causa. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não | |
| | | ESTADO NUTRICIONAL | Foi avaliado segundo o padrão de crescimento infantil da OMS -2006 ⁽¹⁴⁰⁾ a partir do cálculo do escore z. De acordo com o escore -2, a relação peso/idade foi categorizada em 2 categorias: peso baixo/peso muito baixo para a idade e peso adequado/idade. | ORDINAL -2 categorias 1. Peso adequado 2. Peso baixo e muito baixo | |

| | | VARIÁVEIS | DEFINIÇÃO OPERACIONAL | CATEGORIZAÇÃO |
|-----------------------------|----------------------------|---|---|--|
| CARACTERIZAÇÃO DA PNEUMONIA | CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE | PNEUMONIA | O diagnóstico de pneumonia foi baseado nos critérios clínicos estabelecidos pela OMS ⁽¹¹⁶⁾ e nas Diretrizes Brasileiras em Pneumonia Adquirida na Comunidade em Pediatria ⁽¹³⁸⁾ A pneumonia foi definida clinicamente naquelas crianças em que havia história de tosse e que ao exame clínico apresentaram taquipneia segundo parâmetros para a idade (≥ 60 rpm em menores de dois meses, ≥ 50 rpm em crianças com idade entre dois meses e um ano, ≥ 40 rpm entre as idades de um e quatro anos). | ORDINAL – três categorias 1. pneumonia 2. pneumonia grave 3. pneumonia muito grave |
| | | PNEUMONIA GRAVE | Critérios estabelecidos para pneumonia acrescidos de tiragem subcostal ou estridor. | |
| | | PNEUMONIA MUITO GRAVE | Critérios estabelecidos para pneumonia grave, acrescidos de incapacidade de beber, dificuldade respiratória grave (por exemplo, apneia ou movimentos involuntários da cabeça) e cianose. | |
| | HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL | TEMPO DECORRIDO ENTRE INÍCIO DOS SINTOMAS E PRIMEIRO ATENDIMENTO MÉDICO | Variável expressa em horas de acordo com o relato do responsável sobre o aparecimento dos sinais e sintomas (febre e tosse) e o tempo da primeira consulta em qualquer unidade de saúde, em seguida categorizada. | ORDINAL – quatro categorias 1. Primeiras 24 horas 2. 24 a 48 horas 3. 48 a 72 horas 4. Mais que 72 horas |
| | | HIPÓXIA | Verificação da presença de hipóxia por meio da saturimetria de pulso. Consideramos hipóxia quando o resultado obtido foi inferior a 92%. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | CIANOSE | Avaliada pelo pesquisador a presença de cianose (coloração azulada da pele e/ou mucosa) em leito ungueal ou região perioral. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | TAQUIPNEIA | A frequência respiratória, variável numérica contínua expressa em incursões por minuto, foi aferida durante a admissão da criança na emergência ou na primeira avaliação realizada pelo pesquisador. Posteriormente, esta variável foi categorizada conforme critérios para taquipneia definidos pela OMS: ≥ 60 por minuto em crianças menores de 2 meses, ≥ 50 por minuto entre crianças de 2 a 11 meses e ≥ 40 por minuto entre crianças de 12 a 59 meses. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | FEBRE À ADMISSÃO | A temperatura foi aferida em região axilar durante a admissão da criança na emergência. Considerou-se febre a temperatura axilar ≥ 37.8 ° C. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | TIRAGEM SUBCOSTAL | Variável categórica, definida pela presença (sim/não) de retração da porção inferior do tórax, durante a inspiração de acordo com o descrito no prontuário de admissão | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |

| | | VARIÁVEIS | DEFINIÇÃO OPERACIONAL | CATEGORIZAÇÃO |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------------|---|---|
| CARACTERIZAÇÃO DA PNEUMONIA | HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL | BATIMENTO DE ASAS NASAIS | Foi observado se o paciente apresentava ou não presença de batimento de asas do nariz de acordo com o descrito no prontuário de admissão. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | ESTRIDOR | Avaliado se o paciente apresentava sons respiratórios compatível com estridor na admissão de acordo com o descrito no prontuário de admissão. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | USO DE OXIGÊNIO | Verificou-se se o paciente fez uso de oxigênio suplementar em algum período durante o internamento hospitalar. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | FORMA DE ADMINISTRAÇÃO DE OXIGÊNIO | Nos pacientes que fizeram uso de oxigênio, verificou-se a forma de administração: cateter nasal, máscara de Venturi, CPAP, halo ou ventilação mecânica. | NOMINAL – 5 categorias 1. Cateter nasal 2. Máscara de Venturi 3. CPAP 4. Halo 5. Ventilação mecânica |
| | | ANTIBIÓTICO UTILIZADO | Descrição dos antibióticos prescritos. | NOMINAL 1. penicilina/ampicilina 2. penicilina/ampicilina + aminoglicosídeo 3. penicilina/ampicilina + cefalosporina 3ª geração 4. oxacilina /cefalotina + cloranfenicol 5. cefalosporina 3ª geração + oxacilina 6. cefalosporina 3ª geração 7. Outros |
| | | ADEQUAÇÃO DO ESQUEMA ANTIBIÓTICO | Foram avaliados separadamente os esquemas utilizados nos menores que 2 meses e naqueles com idade igual ou maior que 2 meses de acordo com o preconizado pela OMS ⁽¹¹⁶⁾ e nas Diretrizes Brasileiras em Pneumonia Adquirida na Comunidade em Pediatria ⁽⁷⁸⁾ . Analisamos também os esquemas utilizados naqueles pacientes com quadro de pneumonia associado ao derrame pleural segundo as Diretrizes Brasileiras em Pneumonia Adquirida na Comunidade em Pediatria ⁽¹³⁸⁾ Foi considerado adequado nos < 2 meses a associação de penicilina/ampicilina com aminoglicosídeo ou cefalosporina de terceira geração; ≥ 2 meses o uso de penicilina ou ampicilina; para a pneumonia associada ao derrame pleural considerou-se adequado penicilina/ampicilina ou oxacilina /cefalotina associado ao cloranfenicol | NOMINAL – dicotômica 1. Adequado 2. Não adequado |
| | | NECESSIDADE DE TROCA DE ANTIBIÓTICOS | Foi verificado se houve durante o internamento a troca do esquema de antibióticos inicialmente prescrito. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |

| | | VARIÁVEIS | DEFINIÇÃO OPERACIONAL | CATEGORIZAÇÃO |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------|---|--|
| CARACTERIZAÇÃO DA PNEUMONIA | HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL | PNEUMONIA COMPLICADA | Considerou-se pneumonia comunitária complicada a presença de derrame pleural com necessidade de drenagem, abscesso pulmonar, pneumatocele, pneumonia necrosante, atelectasia e sepse associada. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | DERRAME PLEURAL | A presença de derrame pleural foi verificada por 2 radiologistas de modo independente, sendo considerado derrame o achado de qualquer um dos radiologistas. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | PUNÇÃO PLEURAL | Foi verificada a realização de punção pleural com fins diagnósticos. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | DRENAGEM TORÁCICA | Nos pacientes com derrame pleural foram submetidos à drenagem pleural fechada. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | TEMPO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR | Variável obtida no prontuário como numérica discreta e a seguir categorizada. | ORDINAL – 4 categorias 1. <3 dias 2. 3f-7 dias 3. 7f- 15 dias 4. > 15 dias |
| | | TRANSFERÊNCIA PARA UTI | Verificamos se o paciente foi transferido para UTI durante o internamento. | NOMINAL – dicotômica 1. Sim 2. Não |
| | | LETALIDADE | Frequência relativa de óbitos por pneumonia durante internamento hospitalar. | Variável expressa em percentual. |
| EXAMES COMPLEMENTARES | | INTERPRETAÇÃO RADIOLÓGICA | A radiografia de tórax foi interpretada por 2 radiologistas independentes de acordo com a padronização proposta pela OMS ⁽¹³⁹⁾ para estudos epidemiológicos e adaptada para a nossa pesquisa. Consideraram-se os seguintes achados para a definição do <i>end-point</i> para pneumonia: 1. Condensação alveolar 2. Efusão pleural 3. Broncograma aéreo 4. Infiltrado intersticial e alveolar | NOMINAL – dicotômica 1. Presença de algum <i>end-point</i> por um dos dois radiologistas 2. Ausência de <i>end-point</i> pelos 2 radiologistas |

V.7 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Após registro dos dados no diário de coleta, as informações foram organizadas em planilha com o programa Excel[®] na plataforma Windows Microsoft[®] e submetidas à crítica de consistência.

Para análise estatística, empregou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences, na versão 20.0*, para a construção das distribuições de frequências absolutas e relativas das variáveis em escala nominal ou ordinal, assim como para os cálculos de contingência e de inferência, com os testes de Qui Quadrado ou exato de Fisher e teste t de *Student* todos em nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese nula de igualdade entre os grupos caso e controle.

Para análise de concordância entre radiologistas quanto aos achados pulmonares, calculou-se o coeficiente Kappa de Cohen, com interpretação padronizada⁽¹⁴¹⁾. Adicionalmente procedeu-se ao cálculo do Odds Ratio e de seu intervalo de confiança em nível de 95%, com o programa *Stata 12 SE*

Na pesquisa sobre fatores de risco para pneumonia, na análise multivariada incluíram-se as variáveis que na análise bivariada tiveram nível de significância igual ou menor que 0,20. Na análise multivariada, realizada pelo método *foreward*, admitiu-se nível de significância de 0,05.

V.8 ASPECTOS ÉTICOS

Em obediência ao que determina a Resolução nº.196 de 1996 que foi substituída pela 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira sob Protocolo nº. 1860, em 31 de agosto de

2010, registrada sob CAAE nº. 0128.0.099.000-10. Foi obtido dos pais ou responsáveis pelos pacientes a concordância em participar da pesquisa e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Esta pesquisa foi financiada pelo PRONEM/FACEPE, processo nº. 1279-4.01/10.

VI RESULTADOS

Os resultados desta tese de doutorado serão apresentados em forma de artigo científico:

Primeiro Artigo:

Características epidemiológicas e clínicas das pneumonias comunitárias graves na infância após a introdução da vacina pneumocócica 10-valente

Artigo submetido ao Jornal de Pediatria JPED ISSN 1678-4782

Fator de Impacto JCR de 2013: 0.935

Instruções aos autores encontram-se disponíveis no Anexo 3

Segundo Artigo:

Fatores de risco para pneumonia grave no nordeste do Brasil em crianças entre um mês e cinco anos de idade na era pós introdução da vacinação pneumocócica conjugada

Artigo submetido ao Bulletin of the World Health Organization

Fator de impacto ISI 5.250

Instruções aos autores encontram-se disponíveis no Anexo 4

VI.1 PRIMEIRO ARTIGO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DAS PNEUMONIAS COMUNITÁRIAS GRAVES NA INFÂNCIA APÓS A INTRODUÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA 10-VALENTE

EPIDEMIOLOGIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF SEVERE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA AFTER THE INTRODUCTION OF 10 VALENT PNEUMOCOCCAL VACCINE

Eduardo J F Lima^{1,4} – eduardojorge@imip.org.br

Maria J G Mello^{1,4} – mjuliagmello@gmail.com

Maria F P M Albuquerque² - militaofatima@gmail.com

Maria I L Lopes³ - isabellalondres@terra.com.br

George H C Serra⁴ - george.serra@live.com

Maria A Z A Lima⁴ - nanaazacche@gmail.com

Jailson B Correia¹ - jailson.correia@gmail.com

¹ – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

² – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - Fiocruz

³ – Universidade Federal de Pernambuco

⁴ – Faculdade Pernambucana de Saúde

Titulo curto: Pneumonias comunitárias na infância após a VPC-10

Conflito de interesses: nada a declarar

Instituição a que está vinculado o trabalho? Instituto de Medicina Integral Prof.

Fernando Figueira - IMIP

Endereço para correspondência

Eduardo Jorge da Fonseca Lima

Avenida 17 de Agosto, 742 – apto 2401 – Casa Forte, Recife, Pernambuco, Brasil

CEP: 52060-590

Telefone: +55(81) 9962-4965

E-mail: eduardojorge@imip.org.br

Fonte financiadora: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco –

(FACEPE) – Processo APQ nº. 1279-4.01/10

Contagem total de palavras do texto = 2.590

Contagem total de palavras no resumo = 245

Número de tabelas e figuras =4

RESUMO

A pneumonia é causa importante de morbimortalidade no Brasil apesar da ampla cobertura vacinal e melhorias socioeconômicas nos últimos anos. *Objetivo:* Descrever características epidemiológicas e clínicas das pneumonias graves adquiridas na comunidade em crianças, após a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente. *Métodos:* Estudo transversal, prospectivo envolveu menores de cinco anos, hospitalizados por pneumonia, entre outubro de 2010 e setembro de 2013, em hospital terciário. Excluíram-se recém-nascidos e crianças com comorbidades. A classificação de pneumonia seguiu os critérios clínicos e radiológicos da Organização Mundial de Saúde. Foram analisados antecedentes clínicos, avaliação nutricional, imunizações, diagnóstico, evolução e prognóstico. *Resultados:* Das 452 crianças, aproximadamente 70% eram menores de dois anos, sem diferenças entre sexos, e 10% tinham relação peso/idade menor que $-2z$. A renda familiar foi de até um salário mínimo em metade das famílias e 40% das mães tinham ensino médio completo. A adequação vacinal para influenza e vacina pneumocócica conjugada 10 valente foi aproximadamente 50%. O primeiro atendimento ocorreu após 72 horas do início dos sintomas em 42% dos casos. A pneumonia foi considerada grave ou muito grave em 83,9% dos pacientes e complicada em 23%. A letalidade global foi 1,5%. Hipóxia foi diagnosticada em 51,5 % das crianças, *Conclusão:* Houve predomínio de casos graves, com hipóxia frequente que pareceu ser melhor indicador de gravidade que a classificação da Organização Mundial de Saúde. Recomenda-se a incorporação da saturimetria periférica como “quinto sinal”, investimento na cobertura vacinal e adequação da infraestrutura hospitalar para assistência a pacientes de maior gravidade.

Palavras-chave: Infecções respiratórias; Pneumonia; Criança. Vacina Pneumocócica Conjugada Epidemiologia Descritiva.

ABSTRACT

Pneumonia is an important cause of morbimortality in Brazil, despite the extensive vaccination coverage and the socioeconomic improvement in last years. **Objective:** To describe the epidemiological and clinical characteristics of severe community-acquired pneumonia in children after the introduction of the 10 valent pneumococcal conjugate vaccine. **Methods:** A cross-sectional, prospective study included children aging less than five years, hospitalized for pneumonia between October 2010 and September 2013 in a tertiary hospital. Newborns and children with comorbidities were excluded. Pneumonia classification followed clinical and radiologic World Health Organization criteria. One has analyzed clinical history, nutritional status, immunizations, diagnosis, disease course, and prognosis. **Results:** Among 452 children, almost 70% were under two years old, with no gender differences, and 10% had weight/age ratio minor than -2z. Family income was up to one minimum salary in half the households and 40% of mothers had completed high school. The suitability of both influenza and Pneumo 10 valent vaccine schedules was around 50%. The first medical care happened later than 72 hours after the onset of symptoms in 42% of cases. Pneumonia was classified as severe or very severe in 83.9% of patients and for 23% as complicated. Global mortality was 1.5%. Hypoxia was diagnosed in 51.5% of children. **Conclusion:** There was a predominance of severe cases, with frequent hypoxia, which looked-like a better prognosis predictor than the World Health Organization classification. We recommend the incorporation of peripheral saturometry as the 'fifth signal', investment in vaccine coverage, and the adequacy of hospital infrastructure for assistance of severely affected patients.

Key words: Respiratory Tract Infections. Pneumonia. Child. Pneumococcal Conjugate Vaccine, Descriptive Epidemiology.

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) continua sendo um problema desafiador de saúde pública, apesar da incorporação de novas vacinas e de guias de manejo das pneumonias pela comunidade científica¹. A cada ano ocorrem cerca de 156 milhões de novos casos de pneumonia em crianças menores de cinco anos no mundo, com letalidade maior que 10% nos países em desenvolvimento². Em 2011, as PAC foram responsáveis por mais de um milhão de óbitos na população infantil do mundo³. O Brasil está entre os 15 países com maior incidência de pneumonia, a qual representa a principal causa de óbito entre crianças de um a quatro anos². A introdução da vacina pneumocócica 10 valente conjugada (VPC-10) no Brasil e as mudanças epidemiológicas devido à melhoria das condições socioeconômicas⁴ podem ter determinado modificações nas características clínico-epidemiológicas das pneumonias graves em crianças com idade entre um mês e cinco anos.

No combate à elevada morbimortalidade na infância, além da vacinação, é necessário identificar corretamente o caso de pneumonia e instituir o tratamento adequado, de acordo com protocolos⁵. O diagnóstico clínico de pneumonia na infância é um desafio, pois não existe um “padrão ouro” clinicamente aceitável, sendo a avaliação clínico-radiológica o critério diagnóstico mais utilizado na prática diária⁶. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a valorização da queixa de tosse e da frequência respiratória elevada como indicativos de pneumonia em crianças menores de cinco anos⁷. A radiografia de tórax, apesar de suas limitações, é a ferramenta diagnóstica de maior utilidade e está indicada nos casos em que há necessidade de internação e suspeita de complicações⁸. A medida da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) deve ser empregada na avaliação da gravidade da pneumonia⁹, pois identifica

precocemente a hipóxia e permite o uso adequado do oxigênio⁸. Outros exames, como hemograma, velocidade de eritrossedimentação (VSH), proteína C reativa (PCR) e procalcitonina não são utilizados rotineiramente, devido à baixa especificidade para o diagnóstico diferencial entre pneumonia bacteriana e viral^{6,10}

No Brasil, a vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) faz parte do calendário vacinal desde 1999, levando em pouco tempo à diminuição significativa dos casos de meningite e pneumonia associadas ao Hib¹¹. Em meados de 2010, foi implementada a VPC-10 havendo grande expectativa de seu impacto na prevalência de pneumonias e doenças invasivas¹². Mais recentemente, a cobertura vacinal contra influenza foi oferecida a crianças com idade de seis meses a dois anos, sendo estendida, em 2014, para uso naquelas até os cinco anos de idade¹³.

As modificações na realidade política, econômica, demográfica e social observadas no país nos últimos 10 anos⁴, associadas à recente introdução de novas vacinas no Programa Nacional de Imunizações do Brasil, podem ter alterado os fatores de risco e a evolução clínica das pneumonias em crianças menores de cinco anos de idade. Este estudo tem por objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas de pneumonia em crianças, neste momento de mudanças socioeconômicas e sanitárias.

MÉTODOS

Realizou-se estudo transversal, com casos incidentes de pneumonia comunitária em menores de cinco anos de idade entre outubro de 2010 a setembro de 2013. O local de estudo foi o Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), hospital-escola que atende exclusivamente a usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) localizado na cidade de Recife, região Nordeste do Brasil. No IMIP, de acordo com

dados obtidos do DATASUS para o ano de 2012, foram hospitalizados cerca de 30% dos casos de pneumonia em menores de cinco anos, do estado de Pernambuco.

Os pacientes foram recrutados na emergência/serviço de pronto atendimento pediátrico, nas enfermarias ou na unidade de terapia intensiva pediátrica da instituição. Foram excluídas crianças no período neonatal ou aquelas que não puderam comprovar o esquema vacinal, com o cartão. Além disso, foram excluídas as crianças que apresentavam doença de base concomitante (cardiopatias, pneumopatias crônicas, nefropatias, neuropatias, hemoglobinopatias, hepatopatias, diagnóstico de imunodeficiência, fibrose cística e malformação congênita pulmonar) ou que houvessem contraído pneumonia após a internação hospitalar.

O diagnóstico de pneumonia foi baseado nos critérios clínicos e radiológicos estabelecidos segundo a OMS⁵, incluindo a classificação da gravidade. O exame de imagem foi analisado por dois radiologistas, de forma independente, seguindo a padronização da OMS para estudos epidemiológicos de efetividade vacinal¹⁴. Em nosso estudo, além da condensação/infiltrado alveolar e derrame pleural, considerou-se também o infiltrado intersticial como diagnóstico radiológico de pneumonia, assinalado por no mínimo um dos radiologistas¹⁵.

Considerou-se pneumonia complicada a existência de derrame pleural que precisou de drenagem, pneumatoceles, pneumotórax, pneumonia necrosante ou ainda a associação da pneumonia com sepsis^{5,16}.

Para o diagnóstico de pneumonia com hipóxia, considerou-se a saturação periférica de hemoglobina pelo oxigênio menor que 92% e/ou a indicação de oxigenioterapia pelo médico assistente¹⁷. A adequação dos esquemas vacinais em relação à VCP-10, influenza e tríplice viral está descrita no Quadro 1.

As variáveis foram classificadas em três grupos: dados sociodemográficos da família (renda, condições sanitárias da moradia, aglomeração domiciliar, tabagismo na residência); maternos (idade, escolaridade, tabagismo e trabalho fora da residência); e da criança (sexo, idade, estado nutricional, peso ao nascer, prematuridade, internamentos anteriores, número de irmãos, frequência à creche e esquema vacinal adequado). As definições para as principais variáveis analisadas estão descritas no Quadro 1. Foram obtidos dados relacionados ao tempo decorrido entre o início de sintomas e primeiro atendimento médico, sintomas e sinais presentes na admissão, tratamento instituído, transferência para unidade de terapia intensiva e condições de saída (alta ou óbito).

Os dados foram organizados e analisados com os programas *Statistical Package for Social Sciences (SPSS®)*, na versão 21.0, e StatCalc, na versão 7.1.0.3. As variáveis em escala nominal ou ordinal foram descritas como distribuição de frequências, enquanto que a variável duração de internamento foi resumida como mediana e intervalo interquartil. Para análise de contingência, empregaram-se os testes do qui quadrado ou exato de Fisher, admitindo nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese nula.

Comparamos a distribuição de frequência das características da pneumonia classificada por gravidade pela OMS, da pneumonia complicada e da pneumonia com hipóxia segundo as variáveis idade, tempo de primeiro atendimento, presença de derrame pleural, transferência para UTI, tempo de permanência hospitalar e condições de saída (alta ou óbito).

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob Protocolo nº. 1860, registrada sob CAAE nº. 0128.0.099.000-10 e os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Após preenchimento dos critérios de elegibilidade foram analisados 452 casos consecutivos de pacientes hospitalizados por pneumonia. Na Tabela 1, estão descritos a distribuição das características demográficas familiares e maternas, bem como antecedentes e dados clínicos das crianças. Evidenciou-se que aproximadamente 70% das crianças tinham menos de dois anos de idade e que 10% apresentavam o indicador peso para idade menor que -2z. A renda mensal foi menor ou igual a um salário mínimo em metade das famílias e se observou aglomeração domiciliar em 26,1% das famílias. Em relação aos dados clínicos da criança, destacamos que a adequação vacinal para VPC-10 foi 50,4%.

Algumas das características clínicas, como classificação das pneumonias, frequência de pneumonias complicadas e de hipóxia estão apresentadas na Tabela 2.

Quanto às complicações, a efusão pleural verificada pela radiografia de tórax esteve presente em 145 (32,1%) pacientes, dos quais 88 (60,7%) foram submetidos à punção pleural e 83 (57,3%), à drenagem torácica fechada. Houve 17 (3,8%) transferências para UTI e 7 (1,5%) óbitos. A mediana do tempo de permanência hospitalar foi cinco dias, com intervalo interquartil de seis dias, sendo mais frequentes internamentos com duração menor ou igual a 7 dias.

A ampicilina foi o antimicrobiano mais utilizado (62,2%) no tratamento da pneumonia, seguido da associação ampicilina com gentamicina (7,9%). A antibioticoterapia foi modificada durante o internamento em 29,6% dos pacientes e o principal esquema utilizado nessa troca foi a substituição de ampicilina pela associação oxacilina e cloranfenicol.

Na Tabela 3, apresentam-se as associações entre características e preditores da evolução clínica da pneumonia com as três formas de sua categorização (classificação

de gravidade pela OMS, pneumonia complicada ou não complicada e pneumonia com ou sem hipóxia).

DISCUSSÃO

Para este estudo, o diagnóstico da PAC foi baseado nos critérios clínicos e radiológicos da OMS, sendo a coleta de dados iniciada seis meses após a introdução da VPC-10 no Brasil e mantida por um período de três anos. Não foram localizados estudos no nosso meio que avaliem o perfil das pneumonias após esta intervenção.

Em relação às variáveis sociodemográficas, observamos que a maioria das crianças tinha até dois anos de idade, estando de acordo com vários estudos que apontam a baixa idade como fator de risco para pneumonia, ressaltando as peculiaridades anatômicas das vias aéreas da criança e da imaturidade imunológica nessa faixa etária^{18,19}. Todavia, pelo elevado número de lactentes no estudo, grupo em que são frequentes as infecções respiratórias causadas por vírus²⁰, parte dos pacientes incluídos com diagnóstico de PAC poderiam ser quadros virais tratados como pneumonia bacteriana.

A renda familiar até um salário mínimo e pouca escolaridade materna refletem o baixo nível socioeconômico da população estudada, fatores reconhecidamente de risco para pneumonias^{18,19}. O perfil supracitado da população assistida pode ter contribuído para o retardo na busca por assistência médica, pois 42% das crianças tiveram seu primeiro atendimento em período superior a 72 horas após o início do quadro clínico. Tem sido demonstrado que o retardo na procura de atendimento médico implica em pior prognóstico da PAC²¹.

Na avaliação nutricional, utilizamos o indicador peso para idade por ser o mais frequente em estudos epidemiológicos²². Conforme visto na Tabela 1, apenas 10% das crianças internadas com pneumonia apresentavam peso baixo ou muito baixo para

idade. Embora a associação entre desnutrição e agravos infecciosos esteja bem documentada²², a maioria de nossos pacientes não era desnutrida. Esse achado pode ser atribuído às mudanças socioeconômicas ocorridas no Brasil e à melhoria dos indicadores nutricionais⁴. Em estudo de metanálise, o baixo peso para idade foi associado a infecções respiratórias inferiores graves, apenas nos países em desenvolvimento²³ e sabidamente o Brasil encontra-se em um momento de transição epidemiológica⁴.

A OMS recomenda a expansão do calendário vacinal como forma de reduzir as pneumonias na infância²⁴. No Brasil, já foi observada redução na incidência das pneumonias em crianças menores de dois anos¹², inclusive em Recife, onde essa redução foi de 28,4%, após a introdução da vacina pneumococo 10 valente.

Apesar das elevadas coberturas vacinais no país, o percentual de crianças categorizadas como não vacinadas nesse estudo merece uma reflexão, para interpretação correta. A VPC-10 foi introduzida universalmente em 2010 e é administrada até os dois anos¹². Como a amostra incluiu crianças até cinco anos de idade e a coleta de dados iniciou-se em outubro de 2010, o percentual de 50% de pacientes considerados não vacinados pode estar traduzindo, além do atraso vacinal, uma fração de crianças na faixa etária não contemplada pelas indicações do Ministério da Saúde. A mesma observação é válida para a vacina influenza, que, até 2013, só era administrada em crianças de seis meses a dois anos e apenas no período de sazonalidade.

A partir de 1990, a OMS elaborou e recomendou o algoritmo para diagnóstico presuntivo de pneumonia, com o objetivo de reduzir as taxas de morbidade e mortalidade pela doença em todo o mundo, mas especialmente nos países em desenvolvimento⁵. Apesar das críticas que são feitas à classificação da OMS para o

diagnóstico de pneumonia, optamos por esta classificação para a definição do caso, já que é utilizada pela maioria dos estudos epidemiológicos^{18,19}.

Dentre nossos pacientes, a classificação das pneumonias incluiu 81,4% graves, 2,4%, muito graves e aproximadamente 16%, como pneumonia. De acordo com a OMS e as Diretrizes Brasileiras⁵, 83,8% dos pacientes tinham indicação formal de internamento. O fato de 16% dos pacientes classificados como pneumonia “sem gravidade” terem sido internados permite considerar duas hipóteses. A classificação de gravidade da OMS, sujeita a erros de interpretação, contribuiu para tal decisão ou as condições sociais mais desfavoráveis dessas crianças justificaram a hospitalização, como recomendam as Diretrizes Brasileiras⁵.

Comparamos a classificação de gravidade das pneumonias da OMS com outras duas formas de categorizar a doença em relação à gravidade: 1) a presença ou ausência de complicações e 2) a presença ou ausência de hipóxia, como visto na Tabela 3. Foi observado que variáveis, como duração de internamento, transferência para UTI e desfecho final para óbito, foram mais frequentes em pneumonias complicadas e com hipóxia, do que naquelas classificadas pela OMS como pneumonias graves e muito graves, reforçando o achado de outros estudos, que sugerem a inadequação dos critérios adotados pela classificação da OMS para predizer quadros com pior prognóstico^{1,7}.

A hipóxia é usualmente considerada como fator determinante da hospitalização, embora não faça parte dos critérios da OMS. Apesar do custo relativamente baixo, o oxímetro de pulso ainda é inacessível em algumas regiões⁹. Estudos^{9,25} defendem a incorporação da saturimetria periférica da hemoglobina como o “quinto sinal”, afirmação com que concordamos com base em nossos achados. Sugerimos sua inclusão

na avaliação inicial da gravidade das pneumonias, porém novas pesquisas são necessárias para o esclarecimento dessa questão.

Em 2013, a OMS publicou novas diretrizes para diagnóstico de pneumonia em crianças menores de cinco anos, em regiões em desenvolvimento. Considerou que a tiragem subcostal deve constar como critério diagnóstico para pneumonias graves, exclusivamente quando intensa²⁶. Daí decorre que crianças com tiragem subcostal, anteriormente indicativa de pneumonia grave, podem ser tratadas ambulatorialmente. Se, por um lado, essa medida poderá permitir redução do número de internamentos, por outro é preocupante a menor sensibilidade na detecção de casos que podem evoluir desfavoravelmente. Nossos resultados demonstram que essa recomendação poderia ser questionada visto que a maioria dos pacientes com tiragem subcostal necessitou permanecer internada em média por quatro a seis dias.

Ainda em relação à definição do diagnóstico, optamos por utilizar além do diagnóstico clínico do pediatra, a avaliação radiológica. Os achados de consolidação e efusão pleural são considerados indicativos de pneumonia. Para definição de pneumonia radiologicamente confirmada, utilizamos as recomendações da OMS¹⁴, porém optamos por incluir o infiltrado intersticial na definição de caso. Embora controversa esta proposta da OMS¹⁴ vem sendo utilizada para estudos que avaliam a efetividade vacinal, pela elevada especificidade para pneumonia bacteriana, mas não é adequada aos propósitos clínicos^{1,6,10,15}.

Apesar do bem documentado declínio na incidência das pneumonias^{1,8}, paradoxalmente, temos verificado maior gravidade dos casos internados e maior frequência de complicações como o empiema^{1,27}. Permanece sem explicação a razão

dessa mudança, tendo sido, em parte, atribuída à emergência de sorotipos mais agressivos, não incluídos nas vacinas²⁰.

Foi alta a frequência de derrame pleural em nossa amostra, inclusive com necessidade de drenagem pleural fechada em aproximadamente 60% dos casos. Este dado é semelhante ao de recente estudo, em que o percentual de derrame pleural entre crianças internadas com pneumonia foi 27%²⁷, mas discordou de dados mais antigos²⁸ relatando menor incidência. Outro achado relevante de nosso estudo foi maior frequência de pneumonias complicadas em crianças com mais de dois anos de idade, apesar de tradicionalmente ser descrita maior susceptibilidade em crianças mais jovens. Este resultado aponta para a necessidade de estudos para esclarecer as possíveis causas^{1,29}.

Ao contrário do esperado, devido à maior gravidade dos pacientes, a menor permanência hospitalar pôde sugerir tratamento mais adequado e eficiente, baseado nas recomendações dos protocolos.

Além da caracterização clínica e epidemiológica das pneumonias em crianças menores de cinco anos, este estudo possibilitou a identificação de condutas que podem contribuir para melhor prognóstico. Dentre essas condutas estão a inclusão na rotina da saturometria na identificação de pacientes graves; o esclarecimento da população para redução do tempo de acesso ao serviço de saúde, fazendo com que o primeiro atendimento seja mais rápido; investimentos na ampliação da cobertura vacinal; melhor preparação técnica dos profissionais de saúde e adequação da infraestrutura hospitalar para assistência a pacientes de maior gravidade.

REFERÊNCIAS

1. Chang AB, Ooi MH, Perera D, Grimwood K. Improving the Diagnosis, Management, and Outcomes of Children with Pneumonia: Where are the Gaps? *Front Pediatr*. 2013 Jan;1(October):29:1-6.
2. Rudan I. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008 May;86(5):408-16.
3. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta Z a, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013 Apr;381(9875):1405-16.
4. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1778-97.
5. Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria - 2007 Pneumonias comunitárias. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):S31-S50.
6. Lynch T, Bialy L, Kellner JD, Osmond MH, Klassen TP, Durec T, et al. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: when gold is bronze. *PLoS One*. 2010 Jan;5(8):e11989-1-e11989-7.
7. Nascimento-Carvalho CM, Madhi S a, O'Brien KL. Review of guidelines for evidence-based management for childhood community-acquired pneumonia in under-5 years from developed and developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Nov;32(11):1281-2.
8. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):617-30.
9. Ginsburg AS, Gerth-Guyette E, Mollis B, Gardner M, Chham S. Oxygen and pulse oximetry in childhood pneumonia: surveys of clinicians and student clinicians in Cambodia. *Trop Med Int Health*. 2014 May;19(5):537-44.
10. Iroh Tam P-Y. Approach to common bacterial infections: community-acquired pneumonia. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):437-53.
11. Ribeiro GS, Lima JBT, Reis JN, Gouveia EL, Cordeiro SM, Lobo TS, et al. *Haemophilus influenzae* meningitis 5 years after introduction of the *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2007;25:4420-8.
12. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJC, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2013 Apr;19(4):589-97.

13. Brasil. Ministério da Saude. Informe Técnico Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza. Brasília:Ministério da Saúde; 2014. p. 1–37.
14. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva:WHO. 2001 p. 1–30.
15. Xavier-Souza G, Vilas-Boas AL, Fontoura M-SH, Araújo-Neto CA, Andrade SCS, Cardoso M-RA, et al. The inter-observer variation of chest radiograph reading in acute lower respiratory tract infection among children. *Pediatr Pulmonol.* 2013 May;48(5):464–9.
16. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011;66(Suppl 2):ii1–ii23.
17. Ginsburg AS, Gerth-Guyette E, Mollis B, Gardner M, Chham S. Oxygen and pulse oximetry in childhood pneumonia: surveys of clinicians and student clinicians in Cambodia. *Trop Med Int Health.* 2014 May;19(5):537–44.
18. Grant CC, Emery D, Milne T, Coster G, Forrest CB, Wall CR, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children. *J Paediatr Child Health.* 2012 May;48(5):402–12.
19. Wonodi CB, Deloria-Knoll M, Feikin DR, DeLuca AN, Driscoll AJ, Moïsi JC, et al. Evaluation of risk factors for severe pneumonia in children: the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl 2):S124–31.
20. Williams DJ, Shah SS. Community-Acquired Pneumonia in the Conjugate Vaccine Era. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012;1(4):314–28.
21. Rodrigues FE, Tatto RB, Vauchinski L, Leães LM, Rodrigues MM, Rodrigues VB, et al. Pneumonia mortality in Brazilian children younger than or equal to 4 years. *J Pediatr (Rio J).* 2011 Jan 17;87(2):111–4.
22. Klasen S. Poverty, undernutrition, and child mortality: some inter-regional puzzles and their implications for research and policy. *J Econ Inequal.* 2007 Mar 20;6(1):89–115.
23. Jackson S, Mathews KH, Pulanić D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013 Apr;54(2):110–21.
24. Cohen AL, Hyde TB, Verani J, Watkins M. Integrating pneumonia prevention and treatment interventions with immunization services in resource-poor countries. *Bull World Health Organ.* 2012 Apr;90(4):289–94.
25. Bewick T, Greenwood S, Lim WS. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care? *Prim Care Respir J.* 2010;19(4):378–82.

26. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2013.
27. Calado C, Nunes P, Pereira L, Nunes T, Barreto C, Bandeira T. Are there any differences in the community acquired pneumonias admitted to hospital over the past decade? *Rev Port Pneumol*. 2010;16(2):287–305.
28. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010 Jun;99(6):861–6.
29. Cardoso MRA, Nascimento-Carvalho CMC, Ferrero F, Berezin EN, Ruvinsky R, Sant'Anna CC, et al. Empyema and bacteremic pneumococcal pneumonia in children under five years of age. *J Bras Pneumol*. 2014 Jan-Feb;40(1):69–72.
30. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jan;33(Suppl 2):S140–51.

Quadro 1 – Definição das variáveis investigadas em crianças hospitalizadas com pneumonia

| | |
|---|---|
| ESCOLARIDADE MATERNA | Ensino médio incompleto (< 11 anos de estudo) Ensino médio completo (≥ 11 anos de estudo) |
| AGLOMERAÇÃO DOMICILIAR | Presença de duas ou mais pessoas que dormiam no mesmo quarto do paciente |
| SANEAMENTO BÁSICO | O escoadouro do banheiro ou sanitário de uso dos moradores dos domicílios é classificado quanto à presença ou não da rede coletora ou fossa séptica |
| IDADE MATERNA | Categorizada de acordo com o conceito de adolescência da OMS, em menos de 19 anos e 19 anos ou mais |
| TABAGISMO NA RESIDÊNCIA E TABAGISMO DA GENITORA | Presença ou não de tabagismo em moradores do domicílio e também pela presença ou não de tabagismo materno |
| RENDA FAMILIAR MENSAL | Quantia total de dinheiro recebida pelos moradores do domicílio, categorizada em: ≤ 1 salário mínimo > 1 salário mínimo |
| VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE | Consideramos como vacinadas as crianças que, no cartão vacinal, receberam pelo menos duas doses no primeiro ano de vida ou uma dose, após o primeiro ano de vida ^{20-24,30} |
| VACINA INFLUENZA | Consideramos vacinadas as crianças que, de acordo com o cartão vacinal, receberam: a) pelo menos uma dose da vacina, desde que anteriormente imunizadas na primovacinação com duas doses; b) em caso de primovacinação, a presença das duas doses. Não vacinadas foram os menores de seis meses de idade ou as maiores de seis meses, que não fizeram uso da vacina conforme descrito |
| VACINA TRÍPLICE VIRAL | Consideramos vacinadas as crianças com idade maior que 12 meses que, de acordo com o cartão vacinal, receberam pelo menos uma dose da vacina |
| BAIXO PESO AO NASCIMENTO | Variável numérica contínua expressa em gramas obtida do cartão de vacina ou da declaração do nascido vivo ou do prontuário médico ou ainda referida pela genitora. Categorizada em baixo peso ao nascer (<2500g) ou peso adequado ao nascimento. |
| PREMATURIDADE | Idade gestacional menor que 37 semanas conforme referido pela genitora e/ou acompanhante |
| ALEITAMENTO MATERNO | Genitora ou responsável foi indagado por quanto tempo foi mantido o aleitamento materno exclusivo, a variável foi transformada em ordinal dicotômica |
| INTERNAMENTO ANTERIOR | Genitora ou responsável foi indagado se o paciente já havia se internado anteriormente por qualquer causa. |
| ESTADO NUTRICIONAL: | Foi avaliado segundo o padrão de crescimento infantil da OMS ²⁵ a partir do cálculo do escore z. De acordo com o escore -2, a relação peso/idade foi categorizada em 2 categorias: peso baixo/peso muito baixo para a idade e peso adequado/idade. |

Tabela 1 – Distribuição de frequência das características demográficas familiares/maternas e dados clínicos/antecedentes de 452 crianças internadas com pneumonia adquirida na comunidade – IMIP,

Recife, Pernambuco, Brasil – outubro de 2010 a setembro de 2013

| Dados clínicos e antecedentes das crianças | Frequência absoluta N | Frequência relativa % | Características demográficas familiares/maternas | Frequência absoluta N | Frequência relativa % |
|---|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| Sexo Masculino | 234 | 51,8 | Renda familiar | | |
| | | | • ≤ 1 salário mínimo | 224 | 49,5 |
| Idade (meses) | | | • > 1 salário mínimo | 177 | 39,2 |
| • < 6 | 121 | 26,8 | • Sem informação | 51 | 11,3 |
| • 6 – 12 | 66 | 14,6 | Abastecimento de água | | |
| • 13 – 24 | 127 | 28,1 | • Sim – sem canalização | 12 | 2,7 |
| • > 24 | 138 | 30,5 | • Canalização interna | 433 | 95,8 |
| Estado nutricional peso/idade | | | • Não | 6 | 1,3 |
| • Peso adequado ($z > -2$) | 407 | 90,0 | • Sem informação | 1 | 0,2 |
| • Peso baixo/muito baixo ($z \leq -2$) | 45 | 10,0 | Saneamento básico | | |
| Baixo peso ao nascer | 47 | 11,3 | • Sim – rede coletora | 7 | 1,5 |
| Prematuridade | 36 | 8,5 | • Sim – fossa séptica | 424 | 93,8 |
| Internamentos anteriores | 88 | 18,7 | • Sim – outro tipo | 4 | 0,9 |
| Frequência à creche | 14 | 3,0 | • Não | 14 | 3,1 |
| Composição fraterna | | | • Sem informação | 3 | 0,7 |
| • Sem irmãos | 196 | 43,4 | Aglomerção familiar | | |
| • Com irmãos | 256 | 56,6 | • Sim | 118 | 26,1 |
| Um irmão | 137 | 30,3 | • Não | 322 | 71,2 |
| ≥ 2 irmãos | 119 | 26,3 | • Sem informação | 12 | 26,1 |
| Esquema vacinal Pneumococo 10-V | | | Idade materna < 19 anos | 42 | 9,4 |
| • Vacinado | 228 | 50,4 | Escolaridade materna < 11 anos de estudo | 270 | 61,6 |
| • Não vacinado | 224 | 49,6 | Trabalho materno fora de casa | | |
| Esquema vacinal vírus influenza | | | • Sim | 119 | 26,3 |
| • Vacinado | 190 | 42,0 | • Não | 329 | 72,8 |
| • Não vacinado | 262 | 58,0 | • Sem informação | 4 | 0,9 |
| Esquema vacinal tríplice viral | | | Tabagismo na residência | 140 | 30,1 |
| • Vacinado | 231 | 51,1 | ≤ 20 cigarros/dia | 47 | 23,6 |
| • Não vacinado | 221 | 48,9 | > 20 cigarros/dia | 93 | 76,4 |
| | | | Tabagismo materno | 38 | 8,4 |

Tabela 2– Distribuição de frequência dos dados diagnósticos, e de assistência respiratória de 452 crianças internadas com pneumonia adquirida na comunidade – IMIP, Recife, Pernambuco, Brasil – outubro de 2010 a setembro de 2013

| Variáveis relativas ao diagnóstico e à assistência respiratória | Frequência absoluta N | Frequência relativa % |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Classificação da pneumonia pela OMS | | |
| • Pneumonia | 73 | 16,2 |
| • Pneumonia grave | 368 | 81,4 |
| • Pneumonia muito grave | 11 | 2,4 |
| Pneumonia complicada | 102 | 22,6 |
| Tempo entre início de sintomas e primeiro atendimento médico (horas)* | | |
| • < 24 | 57 | 12,6 |
| • 24 – 48 | 92 | 20,4 |
| • 49 – 72 | 99 | 21,9 |
| • ≥ 72 | 179 | 39,6 |
| • Sem informação | 25 | 5,5 |
| Sinais /Sintomas na admissão | | |
| • Taquipneia | 452 | 100,0 |
| • Tiragem subcostal | 378 | 83,6 |
| • Sibilância | 203 | 44,9 |
| • Febre | 126 | 27,9 |
| • Gemência | 77 | 17,0 |
| • Estridor | 14 | 3,1 |
| • Cianose | 10 | 2,2 |
| • Apneia | 3 | 0,7 |
| Saturometria periférica < 92% ou uso de oxigênio | 233 | 51,5 |
| Forma de administração de oxigênio | | |
| • Máscara de Venturi | 113 | 51,6 |
| • Cateter nasal | 70 | 32,0 |
| • CPAP | 26 | 11,9 |
| • Halo | 8 | 3,6 |
| • Ventilação mecânica | 2 | 0,9 |

Tabela 3 – Características e preditores de evolução clínica para pneumonia de acordo com a classificação de gravidade da OMS, da presença de pneumonia complicada e de pneumonia com hipóxia entre crianças internadas com 1 mês a menores de 5 anos. Recife, 2014

| | | CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE - OMS | | | PNEUMONIA COMPLICADA | | | PNEUMONIA COM HIPOXIA | | |
|-------------------------|---------|----------------------------------|-----------|-------|----------------------|------------|--------|-----------------------|-----------|-------|
| | | Grave/ muito grave | Pneumonia | p | Sim | Não | p | Sim | Não | p |
| | | n(%) | n(%) | | n(%) | n(%) | | n(%) | n(%) | |
| Idade | < 1 ano | 157(83,9) | 30(16,0) | 0,94 | 11(5,9) | 176(94,1) | < 0,01 | 95(50,8) | 92(49,2) | 0,46 |
| | ≥ 1 ano | 222(83,7) | 43(12,2) | | 91(33,3) | 174(65,7) | | 124(46,8) | 141(53,2) | |
| Tempo do 1º atendimento | ≤72h, | 208(83,9) | 40(16,1) | 0,91 | 42(16,9) | 206(83,1) | < 0,01 | 125(50,4) | 123(49,6) | 0,40 |
| | >72h | 150(83,8) | 29(16,2) | | 54(30,2) | 125(69,8) | | 82(45,8) | 97(54,2) | |
| Duração do internamento | ≤ 7dias | 174(76,3) | 54(23,7) | | 8(3,5) | 220(97,5) | | 88(38,6) | 140(61,4) | |
| | >7dias | 204(91,5) | 19(8,5) | <0,01 | 93(41,7) | 130(58,3) | <0,01 | 130(58,3) | 93(41,7) | <0,01 |
| Transferência para UTI | Sim | 17(100,00) | - | | 14(82,3) | 3(17,6) | | 16(94,1) | 1(5,9) | |
| | Não | 362(83,2) | 73(16,8) | 0,08 | 88(20,2) | 347(79,8) | <0,01 | 203(46,7) | 232(53,3) | <0,01 |
| Condição de saída | Alta | 372(83,6) | 73 (16,4) | 0,60 | 99(28,7) | 346(71,3) | 0,19 | 214(48,1) | 231(51,9) | <0,01 |
| | Óbito | 7(100,0) | - | | 3(42,8) | 4 (57,1) | | 7 (100,0) | - | |
| Derrame pleural | Sim | 110(93,2) | 8(6,9) | 0,01 | - | - | | 71(60,2) | 47(39,8) | <0,01 |
| | Não | 269(80,5) | 65(19,5) | | - | - | | 148(44,3) | 186(55,7) | |
| Hipóxia | Sim | 200(91,3) | 19(8,7) | <0,01 | 66(30,1) | 153(69,9) | <0,01 | - | - | |
| | Não | 179(76,82) | 54(23,18) | | 36(15,25) | 197(84,75) | | | | |

VI.2 SEGUNDO ARTIGO

FATORES DE RISCO PARA PNEUMONIA COMUNITÁRIA EM MENORES DE CINCO ANOS NA ERA PÓS-VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA NO BRASIL

RISK FACTORS FOR COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN YOUNGER THAN 5 YEARS OLD IN POST CONJUGATED PNEUMOCOCCAL VACCINE ERA IN BRAZIL

Eduardo Jorge da Fonseca Lima^{1,4}, Maria Júlia Gonçalves Mello^{1,4}, Maria de Fátima Militão de Albuquerque², Maria Isabella Londres Lopes, ³George Henrique Cordeiro Serra⁴, Debora Ellen Pessoa Lima⁵, Jailson Barros Correia^{1,5}

¹ – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

² – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz

³ – Universidade Federal de Pernambuco

⁴ – Faculdade Pernambucana de Saúde

⁵ – Universidade de Pernambuco

Resumo

A pneumonia tem importante papel na morbimortalidade na infância. No Brasil, associada à transição epidemiológica e social, ocorreu a introdução universal da vacina pneumocócica conjugada 10 valente. **Objetivo:** Identificar fatores de risco para pneumonia na era pós-vacina pneumocócica. **Métodos:** Estudo caso-controle, prospectivo, de base hospitalar, com casos incidentes, incluiu crianças com idade entre um e 59 meses internadas em hospital terciário do nordeste do Brasil, entre outubro de 2010 a setembro de 2013. O diagnóstico de pneumonia baseou-se nos critérios da Organização Mundial de Saúde. Os controles foram pacientes do hospital-dia internados para cirurgia eletiva. Excluíram-se crianças com comorbidades. Os fatores de risco para pneumonia estavam incluídos dentre classificados pela Organização Mundial de Saúde como definidos, prováveis e possíveis. Para a análise multivariada selecionaram-se variáveis com nível de significância igual ou menor que 0,20 na bivariada. **Resultados:** O estudo envolveu 452 crianças no grupo caso e 407 no controle. A aglomeração domiciliar (OR=2,08) e a ausência da vacina para o vírus influenza (OR=3,7) foram os únicos fatores de risco para pneumonia enquanto o sexo masculino foi fator de proteção (OR=0,57). **Conclusão:** Os fatores de risco para pneumonia sofreram modificações provavelmente decorrentes da expansão do calendário vacinal e das melhorias sociais ainda insuficientes para corrigir desigualdades, identificadas pela presença da aglomeração familiar. A possível proteção oferecida pela vacina influenza precisa ser confrontada com novos estudos etiológicos. Novos fatores de risco devem ser investigados.

Palavras-chave: Fatores de Risco. Pneumonia. Crianças. Vacinas Pneumocócicas. Vacinas contra Influenza.

Abstract

Pneumonia plays an important role in children's morbidity and mortality. In Brazil, epidemiological and social changes occurred concomitantly with the universal introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. **Objective:** To identify risk factors for pneumonia in post-pneumococcal vaccination era. **Methods:** A hospital-based, prospective, case-control study, with incident cases, included children aged 1-59 months admitted at a tertiary hospital in northeastern Brazil, between October 2010 and September 2013. The diagnosis of pneumonia was based on the World Health Organization criteria. The control group consisted of patients admitted to the day-hospital ward for elective surgery. Children with any comorbidity were excluded. The risk factors for pneumonia investigated were among those classified by World Health Organization as definite, probable, and possible. For the multivariate analysis, we selected variables with significance level minor or equal to 0.20 in the bivariate analysis. **Results:** The study included 452 children to the case group and 407 to the control group. Household crowding (OR=2.08) and not having been vaccinated against the influenza virus (OR=3.7) were the only factors found to increase the likelihood of pneumonia, while being male constituted a protective factor (OR=0.57). **Conclusion:** The risk factors for pneumonia underwent changes that were probably associated with the expansion of the vaccination program and social improvements; however, these proved insufficient to overcome inequalities, given that household crowding remained a significant risk factor. The possible protection offered by the influenza vaccine needs to be evaluated against new etiological studies and risk factors not already investigated.

Key words: Risk Factors; Pneumonia; Children; Pneumococcal Vaccines; Influenza Vaccines

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é o principal problema de saúde pública, relacionado à morbimortalidade em menores de cinco anos¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que ocorram a cada ano, no mundo, 156 milhões de novos casos de pneumonia em crianças menores de cinco anos, dos quais mais de 95% são em países em desenvolvimento^{1,2}. As PAC têm sido associadas a vários fatores de risco, os quais contribuem para o aumento da incidência e/ou da gravidade da doença e podem ser inerentes à criança ou ao ambiente^{3,4}.

Crianças que vivem em regiões remotas, marcadas por pobreza e fome, estão mais susceptíveis à pneumonia^{1,5}. Também foi observado que famílias de menor poder aquisitivo têm menos acesso a serviços de saúde e retardam a procura por atendimento adequado, favorecendo o agravamento da doença e o risco de hospitalização^{1,6,7}.

Embora, no período entre 2000 e 2011, se tenha observado redução na mortalidade em crianças por todas as causas, inclusive por pneumonia, em 2011, as PAC foram responsáveis por mais de um milhão de óbitos na população infantil, sendo que aproximadamente 80% dessas mortes ocorreram em menores de dois anos de idade^{1,8}.

Na literatura, já foram listadas cerca de 50 condições que podem aumentar o risco de adoecer por pneumonia^{3,4,9}. A OMS define os fatores de risco para PAC na infância, nos países em desenvolvimento, como definidos, prováveis e possíveis². Recente revisão sistemática com metanálise¹⁰ avaliou a qualidade da evidência e a força da associação entre 19 fatores de risco e infecção respiratória inferior aguda grave em crianças menores de cinco anos. Sete fatores mostraram associação significativa nos estudos analisados: baixo peso ao nascer, desnutrição, poluição domiciliar, infecção

pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), aleitamento materno não exclusivo, aglomeração domiciliar e imunização incompleta.

Deve-se ressaltar que, nesse aspecto, no Brasil, o calendário vacinal, que já contemplava a vacina contra sarampo há mais de 40 anos, desde 1999 passou a oferecer vacinação universal contra *Hemophilus influenzae* do tipo b (Hib), o que contribuiu para a redução das pneumonias associadas ao Hib^{11,12}. A vacina pneumocócica conjugada 10 valente (VPC-10) foi implementada em 2010 e é provável que se obtenha impacto adicional na redução da incidência das PAC^{13,14}. A vacina para o vírus *Influenza*, também associada à prevenção de pneumonias¹⁵, vinha sendo oferecida, há alguns anos, às crianças com idade de seis meses a dois anos, no período de sazonalidade da doença, porém, em 2014, seu uso foi estendido para crianças até cinco anos de idade¹⁶.

Os fatores de risco para a PAC vêm sendo estudados no Brasil, há vários anos^{3,17-19}, entretanto o conhecimento do comportamento desses fatores, após as melhorias socioeconômicas ocorridas no país nos últimos anos²⁰ associadas à expansão do calendário vacinal, é uma questão que precisa ser melhor esclarecida. Este artigo tem por objetivo analisar os fatores de risco para PAC em crianças menores de cinco anos de idade, excluído o período neonatal.

MÉTODOS

Realizou-se estudo tipo caso-controle de base hospitalar, com casos incidentes e seleção de um controle para cada caso, durante o período de outubro de 2010 a setembro de 2013. O local de estudo foi o Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, hospital-escola que atende exclusivamente a usuários do Sistema Único de Saúde, localizado na cidade de Recife, Nordeste do Brasil. No IMIP, de

acordo com dados obtidos do DATASUS²¹ para o ano de 2012, foram hospitalizados cerca de 30% dos casos de pneumonia em menores de cinco anos do estado de Pernambuco.

Foram critérios de inclusão para casos e controles: crianças maiores de um mês e menores de cinco anos de idade, que tivessem a caderneta de vacinas apresentada pelos responsáveis, e excluídas as que apresentavam qualquer doença de base concomitante, como cardiopatia, malformação congênita pulmonar ou pneumopatia crônica, nefropatia, neuropatia, hemoglobinopatias, hepatopatia e diagnóstico conhecido de imunodeficiência.

Crianças, hospitalizadas nas enfermarias ou na unidade de terapia intensiva pediátrica, com diagnóstico clínico e radiológico de PAC, segundo a OMS²², foram incluídas como casos. A radiografia de tórax foi analisada por dois radiologistas de forma independente, obedecendo aos critérios da OMS para estudos epidemiológicos de efetividade vacinal²³. Considerou-se como caso quando pelo menos um deles diagnosticou pneumonia neste exame de imagem, já que não há padrão-ouro bem definido.

Visando à factibilidade do estudo, os controles foram de base hospitalar, tendo sido selecionados entre crianças saudáveis, sem história prévia de pneumonia, submetidas à cirurgia eletiva. Os controles foram recrutados, de acordo com os critérios de elegibilidade, no mesmo dia ou com no máximo três dias da alocação dos casos.

As principais variáveis do estudo estão apresentadas no Quadro 1, com as conceituações e categorizações. Os responsáveis responderam a um questionário específico. Visando diminuir os dados faltantes (*missing data*) e os vieses, a equipe de pesquisadores colheu os dados o mais precocemente possível após a hospitalização dos

casos, os quais tiveram sua evolução clínica acompanhada durante todo o período de internamento.

Para o cálculo do tamanho da amostra, consideraram-se os seguintes parâmetros: frequência estimada de 80% de vacinação VPC-10 no grupo controle; poder estatístico de 90% para detectar como significativo um *Odds Ratio* (OR) igual ou maior que dois; erro alfa de 5% e proporção de um caso para um controle. O tamanho amostral resultou em 738 pacientes (369 casos e 369 controles). Devido à possibilidade de perda de informações, esta estimativa foi acrescida de aproximadamente 10%.

As informações de casos e controles foram organizadas em planilha com o programa Excel[®], na plataforma Windows Microsoft[®], e submetidas à crítica de consistência. As variáveis foram dicotomizadas para comparação entre os grupos caso e controle. Por análise bivariada, obtiveram-se estimativas da razão de chances (*Odds Ratio*) por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher quando necessário, utilizando o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), na versão 20.0. Incluíram-se, na análise multivariada, todos os fatores que, na análise bivariada, atingiram nível de significância igual ou menor que 0,20. Na análise multivariada, realizada pelo método *forward*, admitiu-se nível de significância de 0,05.

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob Protocolo nº. 1860, registrada sob CAAE nº. 0128.0.099.000-10 e os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Participaram do estudo 859 crianças, sendo 452 casos e 407 controles. As características clínico-epidemiológicas desses pacientes estão descritas na Tabela 1. Na amostra, considerando os dois grupos, houve predomínio do sexo masculino, de

crianças maiores de um ano de idade e daquelas com estado nutricional satisfatório no momento da coleta de dados. A maioria das mães tinha menos de 11 anos de escolaridade e renda familiar de até um salário mínimo.

A Tabela 2 mostra a distribuição de frequência de variáveis relacionadas à saúde pregressa e atual da criança, comparando casos e controles, e os resultados da análise bivariada. Entre os controles, houve predomínio do sexo masculino e idade maior que um ano. Na análise bivariada, as variáveis que diferenciaram casos e controles, com significância estatística, foram idade menor de um ano, peso baixo/muito baixo para idade, história de internamento, assim como a não adequação da vacinação contra vírus *Influenza*.

Na Tabela 3, estão apresentados os resultados da análise bivariada entre fatores sociodemográficos e PAC. Todos os fatores estudados exceto a mãe trabalhar fora do domicílio tiveram significância estatística em aumentar a chance de adquirir PAC.

No modelo final da análise multivariada, apresentada na Tabela 4, permaneceu a aglomeração familiar, aumentando a chance de contrair pneumonia em duas vezes (OR = 2,08). Pertencer ao sexo masculino foi fator de proteção para PAC (OR = 0,52). Em relação à adequação vacinal, não ter feito uso da vacina contra vírus *Influenza* aumentou em 3,70 vezes a chance de pneumonia em crianças de um mês a cinco anos de idade. A VPC-10 não permaneceu no modelo final.

DISCUSSÃO

Não identificamos estudos, no Brasil, inferindo fatores de risco para PAC, em crianças menores de cinco anos, após um período de dois a três anos da introdução

universal da VPC-10¹⁴ e das mudanças sociais que ocorreram no país²⁰. No nosso estudo, identificamos como fatores de risco para pneumonia grave a aglomeração domiciliar e a ausência da vacina contra *Influenza* e, como fator de proteção, o sexo masculino.

A definição de aglomeração domiciliar é muito variável¹⁰. Consideramos aglomeração como a presença de mais de duas pessoas dormindo no mesmo quarto da criança, por ser esta uma informação mais próxima da realidade vivenciada pelos responsáveis. Assim, a permanência desse fator de risco permitiria afirmar que, mesmo após a melhoria das condições socioeconômicas, a condição de moradia deficiente pode continuar facilitando a transmissão de patógenos respiratórios. Esse resultado é concordante com estudo caso-controle³ de base hospitalar, realizado em São Paulo; com revisão nacional¹⁷, envolvendo pesquisas publicadas entre 1979 e 2004, e com recente metanálise¹⁰, publicada em 2013.

A importância do sexo como fator de risco nas PAC não é completamente esclarecida, pois não há consenso na literatura²⁴⁻²⁶. Tem sido demonstrada maior susceptibilidade do sexo masculino às infecções respiratórias baixas. A maior resistência do sexo feminino às infecções poderia ser explicada pela melhor resposta da imunidade do tipo Th1²⁵. No nosso estudo, o sexo masculino foi fator de proteção para PAC. Apesar dos resultados conflitantes na literatura, consideramos que nosso achado pode também ser atribuído a um viés de seleção dos controles, pois houve predomínio do sexo masculino nesse grupo, já que cirurgias eletivas nesta faixa etária são mais frequentes em meninos.

Para prevenção da PAC, a OMS recomenda que os programas de imunização incluam vacinas contra sarampo, coqueluche, influenza, Hib e pneumocócica conjugada^{27,28}. A maioria dos estudos tipo caso-controle foi realizada no período pré-

introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas ou em países onde essas vacinas não eram utilizadas como rotina^{9,10,19,29}. A vacina contra sarampo era utilizada como referência de imunização incompleta nos estudos de fatores de risco para PAC¹⁰:

No Brasil, houve a introdução da VPC-10 em meados de 2010, e, em 2013, estudo ecológico demonstrou redução de 27,4% no número total de casos de pneumonia em crianças menores de dois anos, em Recife¹⁴. Assim, poderia parecer preocupante o achado de uma cobertura vacinal de apenas 50% na nossa amostra. Ressaltamos que o estudo foi iniciado em outubro de 2010 e, além de atraso vacinal, uma fração dessas crianças não estava contemplada nas indicações do Ministério da Saúde que considerava a faixa etária de dois meses a dois anos de idade para uso da vacina. Na análise multivariada, o uso da VPC-10 não foi fator de proteção, como seria o esperado³⁰⁻³³, porém devem ser consideradas as características comuns a casos e controles. Em ambos os grupos, o percentual de vacinados foi semelhante e não se identificar associação significativa entre vacinação e pneumonia sugere o efeito de outros fatores comuns aos dois grupos que atuaram reduzindo a força da variável sobre o efeito final.

A ausência de vacinação contra vírus *Influenza* determinou aumento significativo de 3,7 vezes na chance de adquirir pneumonia. Ressaltamos que, até 2013 (período da coleta de dados), essa vacina era administrada a crianças de seis meses a dois anos de idade e, mesmo assim, apenas no período de sazonalidade da doença, o que justifica a baixa cobertura vacinal. Estudos, que evidenciam a proteção conferida pela vacina *Influenza* para pneumonia, referem também seu papel protetor nas coinfeções por bactérias tradicionalmente relacionadas à PAC, o que poderia justificar nosso achado^{15,34-36}.

A idade da criança tem sido classicamente associada à maior incidência das infecções respiratórias, pois é observado que crianças menores de 18 meses são mais

vulneráveis às PAC, grupo que concentra dois terços dos pacientes³⁷. Em nosso estudo, 41% dos casos eram menores de um ano. Embora na análise bivariada, aparecesse com significância estatística, ser menor de um ano não permaneceu no modelo final.

Metanálise publicada em 2013 comprovou ser a desnutrição fator de risco para pneumonia, assim como a associação significativa entre baixo peso para idade e infecção grave, nos países em desenvolvimento. No entanto, não houve tal associação nos países industrializados¹⁰. Ao constatar que apenas 10% dos casos e 5,9% dos controles apresentavam inadequação do peso para idade, pode-se admitir que o Brasil, sabidamente em transição socioeconômica, apresenta algumas características de países desenvolvidos²⁰. Outra possível explicação para esses achados é a homogeneidade entre os grupos em relação às condições socioeconômicas. Pelo fato de o peso corporal estar fortemente condicionado ao nível social¹⁷, ao agregar fatores relacionados à saúde àqueles relativos às condições sociais, a variável perdeu importância na análise⁷.

O baixo peso ao nascimento, fator que poderia ser prevenido no período pré-natal, está relacionado ao maior risco de ter pneumonia e de letalidade^{10,38}. Em nosso estudo, a prevalência do baixo peso ao nascer foi semelhante aos dados nacionais e não foi observada diferença significativa nos grupos.

O desmame precoce tem sido associado à maior prevalência de PAC, assim como à gravidade e ao óbito pela doença^{19,39,40}. O aleitamento materno exclusivo por um período de quatro a seis meses não foi diferente entre nossos grupos, tendo se situado em torno de 50%, semelhante às estatísticas da OMS para o Brasil⁴¹.

O nível educacional dos pais, especialmente a escolaridade materna, está inversamente relacionado à morbimortalidade por pneumonia na infância^{4,29,42}, pois a mãe com melhor educação presumivelmente é capaz de cuidar de seus filhos mais adequadamente. Verificar essa associação, tomando por base a conclusão do ensino

médio, foi a opção para que a escolaridade tivesse menor possibilidade de representar unicamente o iletramento funcional o qual, para os assuntos do cuidar em saúde, se equipara ao analfabetismo⁴². Tal como se observou em nosso estudo, outros autores, utilizando análise multivariada, não identificaram essa associação^{10,19,40}.

Há evidências de que exista uma relação causal entre baixas condições socioeconômicas e pneumonia, ocorrendo maior frequência de episódios de PAC em crianças pertencentes a estratos economicamente mais desfavorecidos⁴⁴. Em nosso estudo, a chance de hospitalização por pneumonia foi maior quando a renda familiar era até um salário mínimo, tal como observado por outros autores^{6,45}. Esse fator, contudo, também não permaneceu no nosso modelo final, expressando a dificuldade de avaliação de condições econômicas baseada apenas no salário, já que os programas sociais atuais no país podem interferir no ganho real.

Observamos que o percentual de mães adolescentes foi maior no grupo caso, quando comparado ao grupo controle, sugerindo maior risco para os filhos expostos, em virtude da imaturidade materna e da falta de preparo para o cuidar³. Entendemos que esta variável perdeu força na análise multivariada porque as interrelações entre os fatores socioeconômicos e a saúde são complexos.

Estudo demonstrou que a exposição à fumaça de cigarro foi um fator importante de risco prevenível para admissão hospitalar por pneumonia em crianças menores de cinco anos⁴⁶. Outras publicações ressaltam a importância desta associação^{47,48}. Em nosso estudo, tanto o tabagismo na residência como o tabagismo materno mostraram significativas diferenças de frequência entre os grupos, porém esta associação não se manteve na análise multivariada, denotando associação inconsistente¹⁰.

Os resultados da análise multivariada mostraram que, dentre os fatores sociodemográficos, apenas a aglomeração aumentou a chance de adquirir pneumonia na

comunidade, indicando que essa variável parece resumir a influência conjunta de baixa renda, baixa escolarização materna, maternidade na adolescência, o que pode levar a diferentes interpretações em estudos epidemiológicos.

Estudos caso-controle, como o nosso, são sujeitos a várias críticas relacionadas aos vieses de memória, de registro e de seleção. O fato de o delineamento ter sido prospectivo poderia diminuir a atuação destes vieses. Tivemos a preocupação com a factibilidade do estudo ao escolher controles dentre pacientes hospitalizados, e não os da comunidade. Por outro lado, dentre os pacientes hospitalizados, selecionamos os que seriam “mais saudáveis”, por isso a opção de incluir como controle, pacientes sem antecedentes de pneumonia submetidos à cirurgia eletiva em hospital-dia. Salientamos também que, na seleção dos casos, a ausência de comorbidade que favorecesse a PAC foi critério de exclusão de modo que diminuísse qualquer viés de seleção relacionado a uma doença de base.

Concluimos que houve mudanças nos fatores de risco para pneumonia grave, quando comparamos com estudos anteriores. Este fato decorre provavelmente, não apenas da expansão do calendário vacinal, mas também das melhorias sociais que ocorreram nos últimos anos, que, entretanto, ainda foram insuficientes para suprir desigualdades, como se evidenciou com a presença da aglomeração familiar. A possível proteção oferecida pela vacina influenza encontrada no estudo necessita ser confrontada com estudos etiológicos que demonstrem o verdadeiro papel deste vírus na incidência atual das pneumonias no Brasil. Também são necessários outros estudos que contemplem novos possíveis fatores de risco ainda não pesquisados na comunidade, para melhor esclarecimento dessa questão.

REFERÊNCIAS

1. Nair H, Simões E a F, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1380–90.
2. Rudan I. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):408–416.
3. Nascimento LFC, Marcitelli R, Agostinho FS, Gimenes CS. Hierarchical approach to determining risk factors for pneumonia in children. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):445–451.
4. Wonodi CB, Deloria-Knoll M, Feikin DR, et al. Evaluation of risk factors for severe pneumonia in children: the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(Suppl 2):S124–31.
5. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1):25–32.
6. Andrade ALSS de, Silva SA e, Martelli CMT, et al. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. *Cad Saude Publica*. 2004;20(2):411–21.
7. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013;3(1):1–14.
8. Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405–16.
9. Grant CC, Emery D, Milne T, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(5):402–12.
10. Jackson S, Mathews KH, Pulanić D, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2013;54(2):110–121.
11. Ribeiro GS, Lima JBT, Reis JN, et al. Haemophilus influenzae meningitis 5 years after introduction of the Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2007;25:4420–4428.
12. Ladhani S, Heath PT, Slack MPE, et al. Haemophilus influenzae serotype b conjugate vaccine failure in twelve countries with established national childhood immunization programmes. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(7):948–54.

13. Domingues CMAS, Verani JR, Renoier EIM, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med Respir Med*. 2014;2(6):464–471.
14. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):589–97.
15. Brooks WA, Goswami D, Rahman M, et al. Influenza is a major contributor to childhood pneumonia in a tropical developing country. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):216–21.
16. Brasil. Ministério da Saude. *Informe Técnico Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza*. Brasilia; 2014:1–37.
17. Goya A, Ferrari GF. Fatores de risco para morbimortalidade por pneumonia em crianças. *Rev Paul Pediatr*. 2005;23(2):99–105.
18. Victora CG, Fuchs SC, Flores JA, Fonseca W, Kirkwood B. Risk factors for pneumonia among children in a Brazilian metropolitan area. *Pediatrics*. 1994;93(6 Pt 1):977–85.
19. Fonseca W, Kirkwood BR, Victora CG, Fuchs SR, Flores JA, Misago C. Risk factors for childhood pneumonia among the urban poor in Fortaleza, Brazil: a case-control study. *Bull World Health Organ*. 1996;74(2):199–208.
20. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778–97.
21. Brasil Ministério da Saúde. *Informações de Saúde - Estatísticas Vitais e de Morbidade*. Brasilia; 2012:1–3.
22. World Health Organization. *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources*. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2005:1–399.
23. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. *Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children*. Geneva; 2001:1–30.
24. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2007;101(9):1845–1863.
25. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis*. 2014;209(Suppl 3):S120–6.

26. Ramachandran P, Nedunchelian K, Vengatesan A, Suresh S. Risk factors for mortality in community acquired pneumonia among children aged 1-59 months admitted in a referral hospital. *Indian Pediatr.* 2012;49(11):889–95.
27. Cohen AL, Hyde TB, Verani J, Watkins M. Integrating pneumonia prevention and treatment interventions with immunization services in resource-poor countries. *Bull World Health Organ.* 2012;90(4):289–94.
28. Qazi S, Weber M, Boschi-Pinto C, Cherian T. *Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia (GAPP): report of an informal consultation.* La Mainaz; 2007:1–31.
29. Onyango D, Kikuvu G, Amukoye E, Omolo J. Risk factors of severe pneumonia among children aged 2-59 months in western Kenya: a case control study. *Pan Afr Med J.* 2012;13:45–58.
30. Palmu A a, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9862):214–22.
31. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(Suppl 2):S140–51.
32. Simonsen L, Taylor RJ, Young-xu Y. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Infants on Pneumonia and Influenza Hospitalization and Mortality in All Age Groups in the United States. *MbioASMORG.* 2011;2(1):1–10.
33. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369(2):155–63.
34. Clara W, Armero J, Rodriguez D, et al. Estimated incidence of influenza-virus-associated severe pneumonia in children in El Salvador, 2008-2010. *Bull World Health Organ.* 2012;90(10):756–63.
35. Klugman, KP;Chien,YW;Madhi S. Pneumococcal pneumonia and influenza:A deadly combination. *Vaccine.* 27(Suppl 3):c9–c14.
36. Dawood FS, Fry AM, Muangchana C, et al. A method for estimating vaccine-preventable pediatric influenza pneumonia hospitalizations in developing countries: Thailand as a case study. *Vaccine.* 2011;29(26):4416–21.
37. Kirkwood BR, Gove S, Rogers S, Lob-Levyt J, Arthur P, Campbell H. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 1995;73(6):793–8.

38. Barsam FJBG, Borges GSD, Severino AB a, de Mello LM, da Silva AS, Nunes A a. Factors associated with community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents aged 6 months to 13 years old. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):493–9.
39. Lamberti LM, Zakarija-Grković I, Fischer Walker CL, et al. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13(Suppl 3):S18.
40. César JA, Victora CG, Barros FC, Santos IS, Flores JA. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study. *BMJ*. 1999;318(7194):1316–20.
41. World Breastfeeding Trends Initiative. *The State of Breastfeeding in 33 Countries - Tracking Infant and Young Child Feeding Policies and Programmes Worldwide*. Dehli: BPNI/IBFAN Asia; 2010:1–104.
42. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet*. 2006;368(9541):1048–50.
43. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 2012;12:80.
44. Fontoura M-SH, Matutino a R, Silva CC, et al. Differences in evolution of children with non-severe acute lower respiratory tract infection with and without radiographically diagnosed pneumonia. *Indian Pediatr*. 2012;49(5):363–9.
45. Thörn LKAM, Minamisava R, Nouer SS, Ribeiro LH, Andrade AL. Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2011;11:180–189.
46. Suzuki M, Thiem VD, Yanai H, et al. Association of environmental tobacco smoking exposure with an increased risk of hospital admissions for pneumonia in children under 5 years of age in Vietnam. *Thorax*. 2009;64(6):484–9.
47. Kum-Nji P, Meloy L, Herrod HG. Environmental tobacco smoke exposure: prevalence and mechanisms of causation of infections in children. *Pediatrics*. 2006;117(5):1745–54.
48. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr*. 2009;168(8):897–905.

Quadro 1 – Definição dos fatores de risco para pneumonia utilizados para o estudo

| | |
|---|--|
| ESCOLARIDADE MATERNA | Ensino médio incompleto (< 11 anos de estudo) Ensino médio completo (≥ 11 anos de estudo) |
| AGLOMERAÇÃO DOMICILIAR | Definida como duas ou mais pessoas que dormiam no mesmo quarto do paciente |
| SANEAMENTO BÁSICO | O escoadouro do banheiro ou sanitário de uso dos moradores dos domicílios é classificado, quanto à presença ou não da rede coletora ou fossa séptica |
| IDADE MATERNA | Foi categorizada de acordo com o conceito de adolescência da OMS em menos de 19 anos e 19 ou mais anos |
| TABAGISMO NA RESIDÊNCIA E TABAGISMO DA GENITORA | Presença ou não de tabagismo em moradores do domicílio e também pela presença ou não de tabagismo materno |
| RENDA FAMILIAR MENSAL | Quantia total de dinheiro recebida pelos moradores do domicílio, categorizada em: ≤ 1 salário mínimo vigente no período e > 1 salário mínimo |
| VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE | Consideramos como vacinadas as crianças que de acordo com o cartão vacinal, tiveram pelo menos duas doses no primeiro ano de vida ou uma dose após o primeiro ano de vida ²⁰⁻²⁴ |
| VACINA INFLUENZA | Consideramos vacinadas as crianças que, de acordo com o cartão vacinal, receberam: a) pelo menos uma dose da vacina, desde que anteriormente imunizadas na primovacinação com duas doses; b) em caso de primovacinação, a presença das duas doses. As crianças consideradas não vacinadas foram as menores de seis meses de idade ou as maiores de seis meses, que não fizeram uso da vacina conforme descrito entre as vacinadas. |
| PESO AO NASCIMENTO | Variável numérica contínua, expressa em gramas, obtida do cartão de vacina, da declaração do nascido vivo, do prontuário médico ou ainda referida pela genitora. Categorizada em baixo peso ao nascer (<2500 g) ou peso adequado ao nascimento |
| ALEITAMENTO MATERNO | Informação de tempo de manutenção de aleitamento materno exclusivo dada por genitora ou responsável. A variável foi transformada em ordinal dicotômica |
| PASSADO DE DOENÇA RESPIRATÓRIA E/OU ALERGIA | Variável categórica nominal obtida pelo pesquisador, definida pela presença de asma/sibilância, tosse há mais de um mês, tuberculose, eczema, rinite e outras alergias, referidas pelo responsável pela criança |
| INTERNAMENTO ANTERIOR | Informação confirmatória fornecida pela genitora ou responsável de internamento anterior por qualquer causa |
| ESTADO NUTRICIONAL | Foi avaliado segundo o padrão de crescimento infantil da OMS ²⁵ , a partir do cálculo do escore z, considerando peso baixo/peso muito baixo para a idade quando igual ou menor que -2z, ou peso adequado/idade quando maior que -2z |

Tabela 1 - Distribuição de frequência das características sociodemográficas e clínicas das 859 crianças incluídas no estudo de caso controle para identificação de fatores de risco para pneumonia IMIP, Recife – 2010-2013

| Variáveis | Categorização | Total |
|--|---------------------------|------------|
| Sexo | Feminino | 359 (41,8) |
| | Masculino | 500 (58,2) |
| Idade | ≥ 1 ano | 590 (68,7) |
| | < 1 ano | 269 (31,3) |
| Peso ao nascer* | ≥ 2500g | 697 (87,1) |
| | < 2500g | 103 (12,9) |
| Aleitamento exclusivo (4-6 meses) † | Não | 420 (48,9) |
| | Sim | 436 (51,1) |
| Estado nutricional peso/idade | Adequado (> -2z) | 787 (91,6) |
| | Baixo/muito baixo (≤ -2z) | 72 (8,4) |
| Renda familiar ‡ | > 1 salário mínimo | 378 (47,8) |
| | ≤ 1 salário mínimo | 412 (52,2) |
| Idade da mãe ¶ | ≥ 19 anos | 796 (93,0) |
| | < 19 anos | 60 (7,0) |
| Escolaridade materna (anos de estudo / ensino médio) § | ≥ 11 anos | 364 (43,3) |
| | < 11 anos | 477 (56,7) |

Legenda: não havia dados de *- peso ao nascer de 59 (6,9%) crianças †- aleitamento materno de 3 (0,3%) crianças
‡- renda de 69 (8,0%) famílias ¶ - idade de 3 (0,3%) mães § - escolaridade de 18 (2,1%) mães

Tabela 2 – Distribuição de frequência e análise bivariada dos fatores relacionados à criança, com idade entre um mês e cinco anos, e o risco para adquirir pneumonia. Estudo caso- controle IMIP, Recife – 2010 a 2013

| Variáveis | | Casos (n=452) n (%) | Controles (n=407) n (%) | p | OR | IC95% |
|-------------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------------------|------------------|------|-----------|
| Sexo | Feminino | 218 (48,2) | 141 (34,6) | <0,01 | 0,57 | 0,43-0,76 |
| | Masculino | 234(51,8) | 266(65,4) | | | |
| Idade | ≥ 1 ano | 266(58,8) | 324 (79,6) | <0,01 | 2,73 | 1,99-3,75 |
| | < 1 ano | 186(41,2) | 83(20,4) | | | |
| Peso ao nascer* | ≥ 2500g | 368(88,7) | 329(85,5) | 0,21 | 0,75 | 0,49-1,16 |
| | < 2500g | 47 (11,3) | 56(14,5) | | | |
| Prematuridade† | Não | 387(91,5) | 349(89,3) | 0,34 | 0,77 | 0,47-1,27 |
| | Sim | 36(8,5) | 42(10,7) | | | |
| Doença respiratória /alergia prévia | Não | 408 (90,3) | 374(91,9) | 0,47 | 1,22 | 0,74-2,01 |
| | Sim | 44(9,7) | 33(8,1) | | | |
| Internamento anterior‡ | Não | 360(81,3) | 355 (87,2) | 0,02 | 1,57 | 1,06-2,33 |
| | Sim | 83(18,7) | 52(12,8) | | | |
| Aleitamento exclusivo (4-6 meses)¶ | Não | 228 (50,5) | 192 (47,2) | 0,43 | 1,12 | 0,85-1,48 |
| | Sim | 224 (49,5) | 212 (52,8) | | | |
| Estado nutricional peso/idade | (> -2z) | 407(90,0) | 383(94,1) | 0,04 | 1,76 | 1,02-3,04 |
| | (≤ -2z) | 45(10,0) | 24(5,9) | | | |
| Vacina Pneumo 10 | Vacinado | 228(50,4) | 225(55,3) | 0,18 | 1,21 | 0,92-1,60 |
| | Não vacinado | 224(49,6) | 182(44,7) | | | |
| Vacina vírus influenza | Vacinado | 190 (42,0) | 289 (71,0) | < 0,01 | 3,38 | 2,52-4,53 |
| | Não vacinado | 262 (58,0) | 118 (29,0) | | | |

Legenda: não havia dados de *- peso ao nascer de 59 (6,9%) crianças † prematuridade de 45 (5,2%) crianças ‡ - internamento anterior de 9 (1,0%) crianças ¶- aleitamento exclusivo de 3 (0,3%) crianças

Tabela 3 - Distribuição de frequência e análise bivariada dos fatores sociodemográficos relacionados à criança com idade entre um mês e cinco anos e o risco para adquirir pneumonia. Estudo caso-controle, IMIP, Recife – 2010 a 2013

| Variáveis | | Casos (n=452) n (%) | Controles (n=407) n (%) | p | OR | IC95% |
|---|-----------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|------|-----------|
| Renda familiar * | > 1 SM | 177 (44,1) | 201 (51,7) | | | |
| | ≤ 1 SM | 224 (55,9) | 188 (48,3) | 0,04 | 1,35 | 1,01-1,81 |
| Aglomeração domiciliar (> 2 pessoas no quarto da criança) † | Não | 322 (73,2) | 320 (86,5) | | | |
| | Sim | 118 (26,8) | 50 (13,5) | <0,01 | 2,35 | 1,60-3,44 |
| Idade da mãe ‡ | ≥19 anos | 407 (90,6) | 389 (95,6) | | | |
| | <19 anos | 42 (9,4) | 18 (4,4) | <0,01 | 2,23 | 1,22-4,10 |
| Escolaridade materna (anos de estudo / ensino médio) ¶ | ≥ 11 anos | 168 (38,4) | 196 (48,6) | | | |
| | < 11 anos | 270 (61,6) | 207 (51,4) | <0,01 | 1,52 | 1,11-2,02 |
| Tabagismo na residência | Não | 313 (69,2) | 321 (78,9) | | | |
| | Sim | 139 (30,8) | 86 (21,1) | <0,01 | 1,66 | 1,20-2,29 |
| Mãe tabagista | Não | 414 (91,6) | 391 (96,1) | | | |
| | Sim | 38 (8,4) | 16 (3,9) | <0,01 | 2,24 | 1,19-4,27 |
| Mãe trabalha fora ^f | Não | 329 (73,4) | 305 (75,0) | | | |
| | Sim | 119 (26,6) | 102 (25,0) | 0,673 | 1,08 | 0,79-1,49 |

Legenda: não havia dados de *- renda de 69 (8,0%) famílias †- aglomeração em 49 (5,7%) domicílios

‡ - idade de 3 (0,3%) mães ¶ - escolaridade de 18 (2,1%) mães ^f - trabalho fora de 4 (0,5%) mães

Tabela 4 – Análise de regressão logística multivariada de fatores de risco para pneumonia adquirida na comunidade por crianças com um mês a cinco anos de idade – Estudo caso-controle, IMIP, Recife – 2010-2013

| Variáveis no modelo | Odds-Ratio | erro-padrão | z | p(z) | IC95% |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------|----------|-----------------|--------------|
| Aglomeración domiciliar | 2,08 | 0,41 | 3,72 | <0,01 | 1,41 – 3,06 |
| Sexo masculino | 0,52 | 0,08 | -4,20 | <0,01 | 0,38 – 0,70 |
| Não vacinação contra vírus Influenza | 3,70 | 0,38 | 8,39 | <0,01 | 2,72 – 5,02 |
| Constante | 0,87 | 0,11 | -1,07 | 0,29 | 0,67 – 1,12 |

VII CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pneumonias comunitárias, apesar serem tema de estudos em diversos países e se constituírem uma das prioridades da OMS, persistem exercendo grande impacto na morbimortalidade da infância, apontando para grandes lacunas no conhecimento que perpassam a epidemiologia, a etiologia, os diagnósticos clínico e radiológico, além dos aspectos sobre tratamento e prevenção.

Era provável que as mudanças verificadas no perfil socioeconômico da população brasileira, com melhoria de vida caracterizada por aumento da escolaridade, programas sociais e emergenciais, melhoria do acesso à saúde refletissem modificações nas doenças infecciosas tradicionais da infância, como as PAC. Essas modificações poderiam ser ainda mais relevantes a partir da ampliação do calendário vacinal com introdução de novas vacinas como a pneumocócica conjugada 10-valente e a vacina contra vírus *Influenza*.

Esse somatório de fatores constituiu uma oportunidade ímpar para evidenciar possíveis mudanças nas características clínicas, no perfil epidemiológico e, sobretudo, nos fatores de risco das PAC.

No primeiro artigo, realizamos a descrição do comportamento das características clínicas e epidemiológicas da pneumonia em menores de cinco anos, após a introdução da vacina pneumocócica 10-valente. Embora tenha sido um estudo descritivo, de base hospitalar, em que não houve a intenção de verificar redução de incidência da doença ou mudanças no perfil etiológico e associação a fatores de risco, várias outras questões de relevância foram abordadas.

Em primeiro lugar foi possível comprovar que as mudanças socioeconômicas do país se fizeram presentes nas famílias dos pacientes pesquisados. As residências, em sua

maioria, dispunham de água encanada e saneamento básico. O estado nutricional pareceu estar melhor já que apenas 10% das crianças internadas por PAC apresentavam peso para idade menor que escore z -2. Mesmo assim tais modificações se mostraram ainda insuficientes no que concerne às PAC. As condições de moradia se mantinham precárias, mantendo a aglomeração familiar como fator de risco reconhecido de transmissão de patógenos respiratórios. Quando comparados com estudos anteriores, nossos resultados apontaram para melhora do nível de escolaridade materna, porém ainda mais frequente até o nível fundamental, já que ao considerarmos a escolarização por período de 11 anos (nível médio) foi inexpressiva. Um grande contingente de mães se mantinha com baixa capacidade de compreender orientações médicas e de cuidar adequadamente de seus filhos. Seriam necessários maiores investimentos para que os indicadores atingissem níveis de países desenvolvidos, capazes de contribuir para a redução das PAC.

O questionamento da validade da proposta de classificação da OMS para gravidade das pneumonias merece reflexão e propostas de mudanças, com incorporação de novos indicadores, como a hipóxia. Além disso, o perfil das pneumonias atuais, com aumento na incidência de complicações, especialmente o derrame pleural, requer novas abordagens na assistência dessas crianças. Apesar de tais ressalvas, se pôde comprovar o benefício do seguimento adequado dos protocolos institucionais e dos guias de tratamento foi verificado ao se constatar que o tempo de internamento restringiu-se a menos de uma semana, na maioria dos casos, sem que fosse necessária adoção de antibióticos de amplo espectro.

Ao admitir a possibilidade de as modificações socioeconômicas do País poderem interferir positivamente na prevenção e na identificação das PAC, buscou-se

complementar as constatações clínicas e epidemiológicas com a investigação dos fatores de risco nessa nova era.

No segundo artigo, estudamos o comportamento dos principais fatores de riscos reconhecidos para pneumonia. Os fatores de risco para PAC vêm sendo estudados no Brasil, há muitos anos, entretanto em períodos anteriores às melhorias sociais e econômicas do País como também à implantação da VPC-10. Dessa feita, a importância deste estudo, o primeiro no País (salvo melhor juízo) que aborda esta questão após a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas de uso universal, foi contribuir para um melhor entendimento do problema, além de fornecer dados importantes para o planejamento de ações voltadas à prevenção da pneumonia.

Identificar a relação de possíveis fatores de risco e proteção com as PAC, não é tarefa fácil, visto que, no processo saúde-doença, existem várias condições que não são completamente esclarecidas. Os fatores de risco inicialmente verificados na análise bivariada não foram diferentes dos encontrados por vários autores no período anterior à introdução da vacina pneumocócica conjugada, destacando-se o tabagismo domiciliar e materno, a baixa escolaridade materna, associação com baixo peso para idade e história prévia de internamento. Todavia, na análise multivariada, os fatores de risco que persistiram foram a presença da aglomeração domiciliar e a ausência de vacinação contra vírus *Influenza*, achados que apenas corroboraram que a análise multivariada, ao associar variáveis, minimiza as interferências existentes entre elas, de forma que fatores isolados perdem penetrância. Associada a essas características das análises multivariadas, há que se considerar que uma das grandes desvantagens do estudo caso-controle é a dificuldade de escolher o melhor grupo controle.

Ao optarmos por controles hospitalares, com vistas à factibilidade do estudo, admitindo serem mais saudáveis aqueles que seriam submetidos à cirurgia eletiva

ambulatorial, é possível termos contribuído para viés de seleção, pelo maior número de crianças do sexo masculino. Dessa feita, ao submeter os dados à análise multivariada, o sexo masculino apresentou-se como fator de proteção, acendendo a polêmica já existente sobre a interferência do sexo na prevalência das PAC.

A verificação que a falta da vacina contra o vírus influenza foi fator de risco para pneumonia é um dado importante, que leva a outras reflexões tanto do papel deste vírus como possível agente etiológico de pneumonia primária, mas sobretudo seu papel na coinfeção com outros agentes.

No transcurso desta pesquisa, fomos construindo algumas premissas com aplicabilidade clínica, dentre as quais merecem menção:

- ✓ A incorporação da saturimetria na rotina do atendimento de crianças com PAC. A presença de hipóxia mostrou-se melhor preditor de gravidade que o uso da classificação da OMS;
- ✓ O aumento da presença de pneumonias complicadas especialmente com efusão pleural, apontou para a necessidade de maior vigilância dessa complicação e de seu manuseio adequado;
- ✓ Admitir a necessidade de investigar novos fatores de risco ainda não aventados, já que a era da VPC-10 pode estar a modificar o perfil etiológico e mesmo epidemiológico das PAC.
- ✓ A sugestão que novos estudos direcionados para verificar o papel do vírus como agente etiológico das PAC e da proteção oferecida pela vacina do vírus *Influenza* na proteção das pneumonias através de estudos de efetividade tipo caso controle na comunidade.

REFERÊNCIAS

1. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta Z a, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;381(9875):1405–16.
2. Nair H, Simões E a F, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2013;381(9875):1380–90.
3. Rudan I. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull. World Health Organ.* 2008;86(5):408–16.
4. Brasil. Ministério da Saude. I Informe Técnico da Vacina Pneumocócica 10-valente (conjugada). Brasília: Ministério da Saúde. 2010:2–18.
5. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on the Incidence of Pneumonia in Hospitalized Children after Five Years of Its Introduction in Uruguay. *PLoS One* 2014;9(6):e98567.
6. Simonsen L, Taylor RJ, Young-xu Y. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Infants on Pneumonia and Influenza Hospitalization and Mortality in All Age Groups in the United States. *MbioASMORG.*2011;2(1):1-10.
7. Madhi S A, Whitney CG, Nohynek H. Lessons learned from clinical trials evaluating pneumococcal conjugate vaccine efficacy against pneumonia and invasive disease. *Vaccine* 2008;26(Suppl 2):B9–B15.
8. Jackson S, Mathews KH, Pulanić D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis. *Croat. Med. J.* 2013;54(2):110–21.
9. Rudan I, O’Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J. Glob. Health* 2013;3(1):010401.
10. Lantto M, Renko M, Uhari M. Changes in infectious disease mortality in children during the past three decades. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32(9):e355–9.
11. De Martino M, Chiappini E. Pneumonia in children: more shadows than lights. *Acta Paediatr. Suppl.* 2013;102(465):1–3.
12. Management DI, Society D. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria - 2007 Pneumonias comunitárias. 2007;33(1):31–49.

13. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011 Oct;66(Suppl 3):1-23.
14. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53(7):617–30.
15. Nascimento-Carvalho CM, Madhi S a, O'Brien KL. Review of guidelines for evidence-based management for childhood community-acquired pneumonia in under-5 years from developed and developing countries. *Journal Brasileiro de Pneumologia, Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32(11):1281–2.
16. Berti E, Galli L, de Martino M, Chiappini E. International guidelines on tackling community-acquired pneumonia show major discrepancies between developed and developing countries. *Acta Paediatr. Suppl.* 2013;102(465):4–16.
17. Newman RE, Hedican EB, Herigon JC, Williams DD, Williams AR, Newland JG. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 2012;129(3):e597–604.
18. Nascimento LFC, Marcitelli R, Agostinho FS, Gimenes CS. Análise hierarquizada dos fatores de risco para pneumonia em crianças. *J Bras Pneumol.* 2004;30(5):445–51.
19. Grant CC, Emery D, Milne T, Coster G, Forrest CB, Wall CR, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children. *J. Paediatr. Child Health* 2012;48(5):402–12.
20. Wonodi CB, Deloria-Knoll M, Feikin DR, DeLuca AN, Driscoll AJ, Moïsi JC, et al. Evaluation of risk factors for severe pneumonia in children: the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54(Suppl 2):S124–31.
21. Fonseca W, Kirkwood BR, Victora CG, Fuchs SR, Flores JA, Misago C. Risk factors for childhood pneumonia among the urban poor in Fortaleza, Brazil: a case-control study. *Bull. World Health Organ.* 1996;74(2):199–208.
22. Victora CG, Fuchs SC, Flores JA, Fonseca W, Kirkwood B. Risk factors for pneumonia among children in a Brazilian metropolitan area. *Pediatrics* 1994;93(6 Pt 1):977–85.
23. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011;377(9779):1778–97.
24. Iroh Tam P-Y. Approach to common bacterial infections: community-acquired pneumonia. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013;60(2):437–53.

25. Chang AB, Ooi MH, Perera D, Grimwood K. Improving the diagnosis, management, and outcomes of children with pneumonia: where are the gaps? *Front. Pediatr.* 2013 Oct;1:29.
26. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377(9773):1264–75.
27. Clara W, Armero J, Rodriguez D, de Lozano C, Bonilla L, Minaya P, et al. Estimated incidence of influenza-virus-associated severe pneumonia in children in El Salvador, 2008-2010. *Bull. World Health Organ.* 2012;90(10):756–63.
28. Williams DJ, Shah SS. Community-acquired pneumonia in the conjugate vaccine era. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2012;1(4):314–28.
29. Manikam L, Lakhanpaul M. Epidemiology of community acquired pneumonia. *Paediatr. Child Health (Oxford).* 2012;22(7):299–306.
30. Fuchs SC, Fischer GB, Black RE, Lanata C. The burden of pneumonia in children in Latin America. *Paediatr. Respir. Rev.* 2005;6(2):83–7.
31. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000;19(3):187–95.
32. Baqui AH, El Arifeen S, Saha SK, Persson L, Zaman K, Gessner BD, et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine on prevention of pneumonia and meningitis in Bangladesh children: a case-control study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007;26(7):565–71.
33. Ojo LR, O’Loughlin RE, Cohen AL, Loo JD, Edmond KM, Shetty SS, et al. Global use of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Vaccine* 2010;28(43):7117–22.
34. Ladhani S, Heath PT, Slack MPE, McIntyre PB, Diez-Domingo J, Campos J, et al. Haemophilus influenzae serotype b conjugate vaccine failure in twelve countries with established national childhood immunization programmes. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010;16(7):948–54.
35. Patrzalek M, Albrecht P, Sobczynski M. Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010;29(7):787–92.
36. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr.* 2010;99(6):861–6.

37. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect. Dis.* 2005;5(2):83–93.
38. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(2):155–63.
39. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014;33 Suppl 2(1):S140–51.
40. Ranganathan SC, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr. Clin. North Am.* 2009;56(1):135–56, xi.
41. Klugman K. Pneumococcal pneumonia and influenza: a deadly combination. *Vaccine* 2009;27S:c9–c14.
42. Williams DJ, Hall M, Brogan T V, Farris RWD, Myers AL, Newland JG, et al. Influenza coinfection and outcomes in children with complicated pneumonia. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011;165(6):506–12.
43. Bezerra PGM, Britto MCA, Correia JB, Duarte M do CMB, Fonceca AM, Rose K, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One* 2011;6(4):e18928.
44. Gilani Z, Kwong YD, Levine OS, Deloria-Knoll M, Scott JAG, O'Brien KL, et al. A literature review and survey of childhood pneumonia etiology studies: 2000-2010. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54 Suppl 2:S102–8.
45. Lynch T, Bialy L, Kellner JD, Osmond MH, Klassen TP, Durec T, et al. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: when gold is bronze. *PLoS One* 2010;5(8):e11989.
46. 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(4):701–7.
47. Puumalainen T, Quiambao B, Abucejo-Ladesma E, Lupisan S, Heiskanen-Kosma T, Ruutu P, et al. Clinical case review: a method to improve identification of true clinical and radiographic pneumonia in children meeting the World Health Organization definition for pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2008;8:95.
48. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. Geneva: World Health Organization. 2013:1-483.
49. Ayieko P, English M. Case management of childhood pneumonia in developing countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007;26(5):432–40.

50. Wingerter SL, Bachur RG, Monuteaux MC, Neuman MI. Application of the World Health Organization Criteria to Predict Radiographic Pneumonia in a US-based Pediatric Emergency Department. *The Ped Infect Dis J.* 2012;31(6):561–4.
51. Cardoso M-RA, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, Alves FM, Cousens SN. Adding fever to WHO criteria for diagnosing pneumonia enhances the ability to identify pneumonia cases among wheezing children. *Arch. Dis. Child.* 2011;96(1):58–61.
52. Amorim PG, Morcillo AM, Tresoldi AT, Fraga A de MA, Pereira RM, Baracat ECE. Fatores associados às complicações em crianças pré-escolares com pneumonia adquirida na comunidade. *J. Bras. Pneumol.* 2012;38(5):614–21.
53. Martín AA, Moreno-Pérez D, Miguélez SA, Gianzo JAC, García MLG, Murua JK, et al. [Aetiology and diagnosis of community acquired pneumonia and its complicated forms]. *An. Pediatr. (Barc).* 2012;76(3):162.e1–18.
54. Yu J, Salamon D, Marcon M, Nahm MH. Pneumococcal serotypes causing pneumonia with pleural effusion in pediatric patients. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49(2):534–8.
55. Xavier-Souza G, Vilas-Boas AL, Fontoura M-SH, Araújo-Neto CA, Andrade SCS, Cardoso M-RA, et al. The inter-observer variation of chest radiograph reading in acute lower respiratory tract infection among children. *Pediatr. Pulmonol.* 2013;48(5):464–9.
56. Ben Shimol S, Dagan R, Givon-Lavi N, Tal A, Aviram M, Bar-Ziv J, et al. Evaluation of the World Health Organization criteria for chest radiographs for pneumonia diagnosis in children. *Eur. J. Pediatr.* 2012;171(2):369–74.
57. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr. Int.* 2009;51(1):91–6.
58. Bewick T, Greenwood S, Lim WS. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care? *Prim. Care Respir. J.* 2010;19(4):378–82.
59. Ginsburg AS, Gerth-Guyette E, Mollis B, Gardner M, Chham S. Oxygen and pulse oximetry in childhood pneumonia: surveys of clinicians and student clinicians in Cambodia. *Trop. Med. Int. Health* 2014;19(5):537–44.
60. Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, Patel A, Fox LM, Tuan TA, et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics* 2006;118:e1822–30.
61. Basnet S, Adhikari RK, Gurung CK. Hypoxemia in children with pneumonia and its clinical predictors. *Indian J. Pediatr.* 2006;73:777–81.

62. Gupta V, Woodhead M. Oxygen saturation and pneumonia: a complement to current practice or another burden for the GP? *Prim. Care Respir. J.* 2010;19(4):301–3.
63. Rowan-Legg A, Barrowman N, Shenouda N, Koujok K, Le Saux N. Community-acquired lobar pneumonia in children in the era of universal 7-valent pneumococcal vaccination: a review of clinical presentations and antimicrobial treatment from a Canadian pediatric hospital. *BMC Pediatr.* 2012;12:133.
64. Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam R a, Qazi S a, Bhutta Z a. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch. Dis. Child.* 2014 Jan 25. [Epub ahead of print].
65. Queen MA, Myers AL, Hall M, Shah SS, Williams DJ, Auger K a, et al. Comparative effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 2014;133(1):e23–9.
66. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Feb;33(2):136–42.
67. Smith MJ, Kong M, Cambon A, Woods CR. Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2012;129(5):e1326–33.
68. Thörn LK, Minamisava R, Nouer SS, Ribeiro LH, Andrade AL. Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil. *BMC Infect Dis.* 2011 Jun 22;11:180.
69. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigilância Epidemiológica de Pneumonias no Brasil.* São Paulo: Secretaria de Vigilância em Saúde. 2007:1–27.
70. Ribeiro GS, Lima JB, Reis JN, Gouveia EL, Cordeiro SM, Lobo TS, Pinheiro RM, Ribeiro CT, Neves AB, Salgado K, Silva HR, Reis MG, Ko AI. Haemophilus influenzae meningitis 5 years after introduction of the Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine.* 2007 May 30;25(22):4420–8.
71. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int. J. Infect. Dis.* 2010;14(3):e197–209.
72. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir. Med.* 2014;2(6):464–71.

73. Brasil. Ministério da Saude. Informe Técnico Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza. Brasília: 2014.
74. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJC, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2013;19(4):589–97.
75. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect. Dis.* 2002;2(1):25–32.
76. Andrade ALSS de, Silva SA e, Martelli CMT, Oliveira RM de, Morais Neto OL de, Siqueira Júnior JB, et al. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. *Cad. Saude Publica* 20(2):411–21.
77. Ferrer APS, Sucupira ACSL, Grisi SJFE. Causes of hospitalization among children ages zero to nine years old in the city of São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(1):35–44.
78. Rodrigues FE, Tatto RB, Vauchinski L, Leães LM, Rodrigues MM, Rodrigues VB, et al. Pneumonia mortality in Brazilian children younger than or equal to 4 years. *J. Pediatr. (Rio. J)*. 2011;87(2):111–4.
79. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Risk factors of community-acquired pneumonia in children. *Eur. Respir. J.* 2010;36(5):1221–2.
80. Bulkow LR, Singleton RJ, DeByle C, Miernyk K, Redding G, Hummel KB, et al. Risk factors for hospitalization with lower respiratory tract infections in children in rural Alaska. *Pediatrics* 2012;129(5):e1220–7.
81. Barsam FJBG, Borges GSD, Severino AB a, de Mello LM, da Silva AS, Nunes A a. Factors associated with community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents aged 6 months to 13 years old. *Eur. J. Pediatr.* 2013;172(4):493–9.
82. Kirkwood BR, Gove S, Rogers S, Lob-Levyt J, Arthur P, Campbell H. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a systematic review. *Bull. World Health Organ.* 1995;73(6):793–8.
83. Palmu A a, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013;381(9862):214–22.
84. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J. Infect. Dis.* 2014;209 Suppl:S120–6.

85. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2007 Sep;101(9):1845-63.
86. Passanha A, Cervato-mancuso AM, Elisabeth M, Pinto M, Memp S. Elementos protetores do leite materno na prevenção de doenças gastrintestinais. *Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Hum.* 2010; 20(2): 351-360
87. Goya A, Ferrari GF. Fatores de risco para morbimortalidade por pneumonia em crianças. *Rev Paul Pediatría* 2005;23(2);99-105.
88. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011;8(4):1174–205.
89. Lamberti LM, Zakarija-Grković I, Fischer Walker CL, Theodoratou E, Nair H, Campbell H, et al. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13(Suppl 3):S18.
90. Onyango D, Kikuvi G, Amukoye E, Omolo J. Risk factors of severe pneumonia among children aged 2-59 months in western Kenya: a case control study. *Pan Afr. Med. J.* 2012;13:45.
91. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006;368(9541):1048–50.
92. Fontoura M-SH, Matutino a R, Silva CC, Santana MC, Nobre-Bastos M, Oliveira F, et al. Differences in evolution of children with non-severe acute lower respiratory tract infection with and without radiographically diagnosed pneumonia. *Indian Pediatr.* 2012;49(5):363–9.
93. Kum-Nji P, Meloy L, Herrod HG. Environmental tobacco smoke exposure: prevalence and mechanisms of causation of infections in children. *Pediatrics* 2006;117(5):1745–54.
94. Suzuki M, Thiem VD, Yanai H, Matsubayashi T, Yoshida L-M, Tho LH, et al. Association of environmental tobacco smoking exposure with an increased risk of hospital admissions for pneumonia in children under 5 years of age in Vietnam. *Thorax* 2009;64(6):484–9.
95. Pereira EDB, Torres L, Macêdo J, Medeiros MMC Efeitos do fumo ambiental no trato respiratório inferior de crianças com até 5 anos de idade *Rev. Saúde Pública,* 2000;34(1):39–43.
96. Greenberg D, Givon-Lavi N, Broides A, Blancovich I, Peled N, Dagan R. The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* carriage in children and their mothers. *Clin. Infect. Dis.* 2006;42(7):897–903.

97. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur. J. Pediatr.* 2009;168(8):897–905.
98. Cinar N, Dede C, Cevahir R, Sevimli D. Smoking status in parents of children hospitalized with a diagnosis of respiratory system disorders. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2010;10(4):319–22.
99. Bruce N, Perez-padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries : a major environmental and public health challenge. *Bulletin World Health Org*, 2000;78(9):1078-92.
100. Ramesh Bhat Y, Manjunath N, Sanjay D, Dhanya Y. Association of indoor air pollution with acute lower respiratory tract infections in children under 5 years of age. *Paediatr. Int. Child Health* 2012;32(3):132–5.
101. Zar HJ, Ferkol TW. The global burden of respiratory disease-impact on child health. *Pediatr. Pulmonol.* 2014;49(5):430–4.
102. Mortimer K, Gordon SB, Jindal SK, Accinelli R a, Balmes J, Martin WJ. Household air pollution is a major avoidable risk factor for cardiorespiratory disease. *Chest* 2012;142(5):1308–15.
103. Nohynek H, Madhi S, Grijalva CG. Childhood bacterial respiratory diseases: past, present, and future. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(10 Suppl):S127–32.
104. Neuman MI, Hall M, Hersh AL, Brogan T V, Parikh K, Newland JG, et al. Influence of hospital guidelines on management of children hospitalized with pneumonia. *Pediatrics* 2012;130(5):e823–30.
105. Theodoratou E, Johnson S, Jhass A, Madhi S a, Clark A, Boschi-Pinto C, et al. The effect of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality. *Int. J. Epidemiol.* 2010;39 (Suppl 1):i172–85.
106. Dagan R. Latin American Pneumococcal Disease Conference: prevention now and in the future. Foreword. *Vaccine* 2009;27 (Suppl 3):C1–2.
107. Dagan R. The impact of pneumococcal conjugate vaccines on otitis media-can we extrapolate to pneumonia? *Vaccine* 2008;26 (Suppl 2):B16–8.
108. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(7):918–24.
109. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène J-P, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(4 Suppl):S66–76.

110. Washington DC, Sanitaria V, Internacionales RS. Informe Regional de SIREVA II , 2011 : Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de. 2012;
111. Washington DC, Sanitaria V, Internacionales RS. Informe Regional de SIREVA II , 2009 : Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Haemophilus influenzae* y. 2010;:1–306.
112. Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, Brandileone MC de C, Brandão AP, et al. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(9):e265–70.
113. Chiappini E, Venturini E, Galli L, Novelli V, de Martino M. Diagnostic features of community-acquired pneumonia in children: what’s new? *Acta Paediatr. Suppl.* 2013;102(465):17–24.
114. Scott JAG, Wonodi C, Moisi JC, Deloria-Knoll M, DeLuca AN, Karron R a, et al. The definition of pneumonia, the assessment of severity, and clinical standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54 Suppl 2(Suppl 2):S109–16.
115. World Health Organization. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries. A manual for Doctors and other Senior Health Workers. Programme for the Control of Acute Respiratory Infections. Geneva: World Health Organization. 1990 (Reprinted in 1994). 1-76.
116. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
117. Modi P, Mark Munyaneza RB, Goldberg E, Choy G, Shailam R, Sagar P, et al. Oxygen saturation can predict pediatric pneumonia in a resource-limited setting. *J. Emerg. Med.* 2013;45(5):752–60.
118. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators ’ Group Department of Vaccines. 2001;
119. Sigauque B, Roca A, Bassat Q, Morais L, Quintó L, Berenguera A, et al. Severe pneumonia in Mozambican young children: clinical and radiological characteristics and risk factors. *J. Trop. Pediatr.* 2009;55(6):379–87.
120. Steel HC, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:490346.

121. Qazi S, Weber M, Boschi-Pinto C, Cherian T. Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GAPP): technical consensus statement. *La Mainaz: World Health Organization*. 2007:1-31.
122. Dagan R. New insights on pneumococcal disease: what we have learned over the past decade. *Vaccine* 2009;27(Suppl 3):C3–5.
123. Cohen AL, Hyde TB, Verani J, Watkins M. Integrating pneumonia prevention and treatment interventions with immunization services in resource-poor countries. *Bull. World Health Organ*. 2012;90(4):289–94.
124. Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum. Dev.* 2013;89 Suppl 3:S49–52.
125. Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, Sanderson C, Theodoratou E, et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(2):e31239.
126. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374(9693):893–902.
127. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374(9693):903–11.
128. Dawood FS, Fry AM, Muangchana C, Sanasuttipun W, Baggett HC, Chunsuttiwat S, et al. A method for estimating vaccine-preventable pediatric influenza pneumonia hospitalizations in developing countries: Thailand as a case study. *Vaccine* 2011;29(26):4416–21.
129. Brooks WA, Goswami D, Rahman M, Nahar K, Fry AM, Balish A, et al. Influenza is a major contributor to childhood pneumonia in a tropical developing country. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010;29(3):216–21.
130. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Serotype coverage of invasive and mucosal pneumococcal disease in Israeli children younger than 3 years by various pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(4):277–82.
131. Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AGCS, de Melker HE, Schouls LM, Hak E, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2010;16(5):816–23.
132. Hausdorff WP, Dagan R. Serotypes and pathogens in paediatric pneumonia. *Vaccine* 2008;26 Suppl 2:B19–23.
133. Dagan R. Serotype replacement in perspective. *Vaccine* 2009;27 Suppl 3:C22–4.

134. Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, et al. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol. Infect.* 2011;:1–11.
135. Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Rev. Vaccines* 2010;9(3):229–36.
136. Arturo A, Rica C, Brasil NC. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), publicado en sitio web de SLIPE el 8 de Septiembre del 2010 Comité de Infecciones Respiratorias de la Sociedad.
137. Pacheco AJ, Souza RDP, Prado TCDM, Garcia JAD, Sousa YC Utilização de Antimicrobianos para o Tratamento de Infecções Respiratórias em Crianças Atendidas em uma Instituição de Saúde do Estado de Minas Gerais, *Rev Ciências Saude.* 2011;1(5):1-8.
138. Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria - 2007 Pneumonias comunitárias. *J. Bras. Pneumol.* 2007;33(1):S31–S50.
139. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva: 2001.
140. Brasil. Ministério da Saude. Incorporação da curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde de 2006 e 2007 no SISVAN. Brasília: 2007.
141. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam. Med.* 2005;37(5):360–3.

APÊNDICES

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO PARA CASOS

“FATORES DE RISCO PARA INTERNAMENTO DE PNEUMONIA NA INFÂNCIA: UM ESTUDO CASO CONTROLE.”

| | |
|-----------------------|--|
| Etiqueta do paciente. | Preenchimento exclusivo dos organizadores. Código do Formulário: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
|-----------------------|--|

- DADOS PESSOAIS -

Data da coleta de dados: ____/____/_____
 Data da admissão no IMIP: ____/____/_____
 HD da admissão: _____
 Data de nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: M F
 Telefone(s): Residencial / Trabalho: (____) _____ / (____) _____
 Celular: (____) _____ / (____) _____ / (____) _____
 Endereço (Caso houver alteração): _____

- CONTROLE DA PESQUISA -

Critérios iniciais de inclusão:

A) *Verificou se a idade está entre 30 dias e menores de 5 anos?*

Sim Não

B) *Verificou se o diagnóstico de admissão na emergência é pneumonia, ou broncopneumonia, ou derrame pleural, ou bronquite catarral, ou infecção respiratória?*

Sim Não

Critérios iniciais de exclusão:

A) *Doença de base concomitante:*

Sim / Especificar: _____ Não

→ Caso o paciente apresente as seguintes doenças, excluí-lo do estudo:

Cardiopatias, nefropatias, neuropatias, hemoglobinopatias, hepatopatias, imunodeficiência, fibrose cística, malformações congênitas graves e pneumopatia crônica.

B) *Paciente apresenta pneumonia de aquisição hospitalar:*

- Sim → excluir do estudo
 Não → seguir estudo

O paciente participará da pesquisa?

- Sim Não. Não preencheu os critérios de inclusão. Não. Preencheu critérios de exclusão
 Não. Houve recusa de familiares.

→ Caso sim, assinar o TCLE e continuar o preenchimento do formulário.

Variáveis Demográficas

Peso: _____ **Estatura:** _____ **IMC:** _____

Z score (preenchimento pelos alunos): Peso/Idade: _____ Estatura/Idade: _____ IMC: _____

Percentil:

Peso/Idade: _____ Estatura/Idade: _____ IMC: _____

1. Classificação inicial do Estado Nutricional (preenchimento pelos alunos):

- | | | |
|--|--|---|
| 1.1 Peso: | 1.2 Estatura: | 1.3 IMC: |
| <input type="checkbox"/> 1 Adequado | <input type="checkbox"/> 1 Adequada | <input type="checkbox"/> 1 Eutrofia |
| <input type="checkbox"/> 2 Elevado | <input type="checkbox"/> 2 Baixa | <input type="checkbox"/> 2 Obesidade |
| <input type="checkbox"/> 3 Baixo | <input type="checkbox"/> 3 Muito Baixa | <input type="checkbox"/> 3 Sobrepeso/Risco de sobrepeso |
| <input type="checkbox"/> 4 Muito Baixo | | <input type="checkbox"/> 4 Magreza |
| | | <input type="checkbox"/> 5 Magreza Acentuada |

2. Número de pessoas totais que residem no domicílio: _____;

- 1 Até 4 pessoas; 2 5 ou 6 pessoas; 3 7 ou mais pessoas; 4 Sem informação

3. Número de cômodos da casa: _____

- 1 cômodo; 2 ou 3 cômodos; 4 ou mais cômodos; Sem informação.

4. Número de pessoas que dormem no mesmo dormitório da criança (incluindo o paciente): _____

- 1 pessoa; 2 pessoas; 3 pessoas; 4 ou mais pessoas; Sem informação.

5. Número e idade dos irmãos: não tem irmãos Caso sim, n°: _____

Idade dos irmãos: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

6. Aglomeração domiciliar (A partir de 4 pessoas dormindo no mesmo cômodo):

Sim; Não; Sem informação.

7. Habitação possui abastecimento de água? Se sim, de que tipo?

Não; Sim, sem canalização; Sim, com canalização externa; Sim, com canalização interna;

Sem informação.

8. Habitação possui esgotamento básico? Se sim, de que tipo?

Não; Sim, outro fora rede coletora ou fossa séptica; Sim, rede coletora; Sim, fossa séptica;

Sem informação.

9. O paciente frequenta creche ?

Sim; Não; Sem informação.

10. Caso afirmativa assinalada for “sim”:**10.1. Há quanto tempo frequenta essa instituição? _____**

< 6 meses; > 6 meses.

10.2. Quantas horas por dia fica nessa instituição? _____

< 6 horas; > 6 horas.

11. Renda familiar mensal em reais: _____

Abaixo de 1 SM; 1 SM; Até 2 SM; Acima de 3 SM; Sem informação.

12. Idade materna: _____

Até 19 anos; Entre 20 e 25 anos; Entre 26 e 34 anos; Acima de 35 anos;

Sem informação.

13. Nível de escolaridade materna:

Alfabetizada; Não alfabetizada; Sem informação.

14. Caso a afirmativa assinalada anteriormente for “alfabetizada”, especificar:

Última série cursada com êxito: _____

Ensino fundamental incompleto Ensino fundamental completo;

Ensino médio incompleto; Ensino médio completo;

Ensino superior incompleto; Ensino superior completo; Sem informação.

15. A mãe trabalha fora?

Sim Não → Ocupação materna: _____

16. Nível de escolaridade paterna:

Alfabetizado; Não alfabetizado; Sem informação.

17. Caso a afirmativa assinalada anteriormente for alfabetizado, especificar anos de estudo:

Última série cursada com êxito: _____

- Ensino fundamental incompleto; Ensino fundamental completo;
 Ensino médio incompleto; Ensino médio completo;
 Ensino superior incompleto; Ensino superior completo; Sem informação.

18. Tabagismo na residência:

Sim; Não. Quem fuma: _____

19. Caso afirmativa assinalada for “ Sim”, quantos cigarros por dia na residência?

- Menos de 20 cigarros / dia na residência; Mais de 20 cigarros / dia na residência.

Antecedentes pessoais:

20. Peso ao nascimento:

- Abaixo de 2500 g; Acima de 2500g; Sem informação.

21. Prematuridade (menos de 37 semanas de idade gestacional):

- Sim; Não; Sem informação.

22. Doença de base concomitante:

- Sim →Especificar: _____ Não

23. História anterior de doença respiratória e de alergia: Não

- Asma/Sibilância/Chiado no peito; Tosse há mais de um mês;
 Tuberculose; Eczema; Rinite; Outras.

24. Internamento anterior:

- Sim →Motivo de internamento: _____ Não; Sem informação.

25. Antecedentes mórbidos familiares: Não

- Asma; Tuberculose; Outras doenças respiratórias; Sem informação.

26. Aleitamento materno:

- Não; Exclusivo; Misto; Sem informação.

27. Caso a afirmativa assinalada for “exclusivo”, esse período foi:

- Até o 1 mês; Entre 1 mês e 4 meses; Entre 4 a 6 meses; Sem informação.

28. Estado vacinal, verificado com cartão de vacinação:

- Sim; Não.

29. Caso afirmativa assinalada for “não”, refere esquema completo para idade?

- Sim; Não.

30. BCG: Sim →Data da dose: ___/___/_____ Não

30.1. Marca vacinal da BCG: Sim Não

31. Pólio30.1 Sim → Data da 1ª dose: _____ Não30.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não30.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não30.4 Sim → Data da 4ª dose: _____ Não**32. Tetra (DPT + Hib)**31.1 Sim → Data da 1ª dose: _____ Não31.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não31.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não31.4 Sim → Data do reforço DPT: _____ Não**33. Tríplice viral**32.1 Sim → Data da 1ª dose: _____ Não32.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não**34. Pneumo Conjugada 10-valente**33.1 Sim → Data da 1ª dose: _____ Não33.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não33.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não33.4 Sim → Data da 4ª dose: _____ Não**35. Hepatite B**34.1 Sim → Data da 1ª dose : _____ Não34.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não34.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não**36. Rotavírus**35.1 Sim → Data da 1ª doses: _____ Não35.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não**37. Influenza**36.1 Sim → Data das doses: _____ Não36.2 Sim → Data da 2ª dose : _____ Não36.2 Sim → Data da 3ª dose : _____ Não**38. Meningococo C**37.1 Sim → Data da 1ª dose : _____ Não37.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não37.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não

→ RECONFERIR OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.

Variáveis Clínicas**39. Tempo decorrido entre o início do sintoma e o primeiro atendimento médico realizado:**

- Primeiras 24 horas; Entre 24-48 horas; Entre 48-72 horas; Acima de 72 horas;
 Sem informação.

40. Tempo de duração da doença até a admissão no IMIP: _____ dias**41. Frequência respiratória aferida à admissão na emergência, ou enfermaria, ou no momento da inclusão do protocolo: _____**

- 41.1 Crianças menores de 2 meses: > 60 por minuto < 60 por minuto;
 41.2 Crianças de 2 a 11 meses: > 50 por minuto < 50 por minuto;
 41.3 Crianças de 12 a 59 meses: > 40 por minuto < 40 por minuto.

42. Tiragem:

- Sim; Não; Sem informação.

43. Estridor:

- Sim; Não; Sem informação.

44. Cianose:

- Sim; Não; Sem informação.

45. Dispneia:

- Sim; Não; Sem informação.

46. Gemência:

- Sim; Não; Sem informação.

47. Sibilância:

- Sim; Não; Sem informação.

48. Apnéia:

- Sim; Não; Sem informação.

49. Febre na admissão: Qual temperatura? _____

- Sim; Não; Sem informação.

50. Realizou saturimetria na admissão?

- Sim, abaixo de 92% Sim, acima de 92% Não Sem informação.

51. Uso de oxigênio:

- Sim Não.

51.2 Sob que forma:

- Cateter nasal Mascara de Venturi Cpap nasal Halo Ventilação mecânico

52. Existência de derrame pleural.

- Sim Não

52.1 Caso sim, foi puncionado? Sim Não

52.2 Caso sim, foi drenado? Sim Não

Classificação da pneumonia:

53. Pneumonia

Sim; Não.

54. Pneumonia grave:

Sim; Não.

55. Pneumonia muito grave:

Sim; Não.

56. **Pneumonia complicada (Pneumonia complicada aqueles pacientes que durante o diagnóstico ou tratamento de pneumonia apresente derrame pleural que necessite de drenagem torácica, abscesso pulmonar, septicemia).**

Sim; Não.

Quadro 2 - Classificação clínica da gravidade de pneumonias em crianças de 2 meses a 5 anos segundo a OMS (2005).

| Sinal ou sintoma | Classificação |
|---|-----------------------|
| Cianose central | Pneumonia muito grave |
| Dificuldade respiratória grave (por exemplo, movimentos involuntários da cabeça) | Pneumonia muito grave |
| Incapacidade de beber | Pneumonia muito grave |
| Tiragem subcostal | Pneumonia grave |
| Respiração rápida ≥ 60 rpm em < 2 meses ≥ 50 rpm de 2 meses a 1 ano ≥ 40 rpm de 1 a 4 anos | Pneumonia |
| Esterbores crepitantes à ausculta pulmonar | Pneumonia |
| Nenhum dos sinais | Não é pneumonia |

rpm: respirações por minuto.

Registro de tratamento:

Antibióticos: Ampicilina, Penicilina cristalina, Clorafenicol, Cefalotina, Oxacilina, Ceftriaxona, Vancomicina.

57. Uso de antibióticos: 1 Sim; 2 Não;

58. Antibiótico 1: _____

→ data de início: __/__/____ ; data de término: __/__/____ Tempo de uso: ____ dias

59. Antibiótico 2: _____

→ data de início: __/__/____ ; data de término: __/__/____ Tempo de uso: ____ dias

60. Antibiótico 3: _____

→ data de início: __/__/____ ; data de término: __/__/____ Tempo de uso: ____ dias

61 Antibiótico 4: _____

→ data de início: __/__/____ ; data de término: __/__/____ Tempo de uso: ____ dias

62. Antibiótico 5: _____

→ data de início: __/__/____ ; data de término: __/__/____ Tempo de uso: ____ dias

63. Antibiótico 6: _____

→ data de início: __/__/____ ; data de término: __/__/____ Tempo de uso: ____ dias

64. Houve necessidade de troca de antibiótico para outro esquema?

Sim; Não; Sem informação.

Esquema anterior: _____.

Esquema modificado: _____.

Alterações radiológicas:**Avaliação pelo pesquisador/pediatra:****65. Consolidação:**

Sim; Não.

66. Visualizado broncograma aéreo?

Sim; Não.

67. Infiltrado intersticial

Sim; Não.

68. Presença de efusão pleural?

Sim; Não.

69. Conclusão:

- End-point pneumonia (consolidação ou efusão pleural ou infiltrado parênquimatoso);
- Outros infiltrados;
- Não consolidação, não efusão pleural, não infiltrado.

Avaliação pela radiologia:**70. Consolidação:**

Sim; Não.

71. Visualizado broncograma aéreo?

Sim; Não.

72. Infiltrado intersticial

Sim; Não.

73. Presença de efusão pleural?

Sim; Não.

74. Conclusão:

- End-point pneumonia (consolidação ou efusão pleural ou infiltrado parênquimatoso);
- Outros infiltrados;
- Não consolidação, não efusão pleural, não infiltrado.

Variáveis Relacionadas aos Agentes Bacterianos**75. Foi pedido hemograma na admissão:**

Sim; Não.

Resultado: _____

76. Foi colhido hemocultura:

Sim; Não.

77. Caso a resposta for “sim”, o resultado foi:

Positivo; Negativo.

78. Caso a resposta for “positivo”, qual agente etiológico identificado?

Hib; *Haemophilus* não tipificável; *S. pneumoniae*; Bactérias Gram negativos;
 S. aureus; Outros.

79. Antibiograma:

Sim; Não

80. Sorotipagem:

Sim Resultado: _____; Não.

81. Foi realizado cultura de liquido pleural:

Sim; Não.

82. Caso a resposta for “sim”, o resultado foi:

Positivo; Negativo.

83. Caso a resposta for “positivo”, qual agente etiológico identificado?

Hib; *Haemophilus* não tipificável; *S. pneumoniae*;
 Bactérias Gram negativos; *S. aureus*; Outros.

Desfecho final**84. Transferência para UTI:**

Sim; Não.

85. Condição de saída:

Alta; Óbito.

86. Tempo de duração do internamento hospitalar:

Até 3 dias; 3 a 7 dias; Mais de 7 dias;
 Mais de 15 dias; Sem informação.

APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO PARA CONTROLES

“FATORES DE RISCO PARA INTERNAMENTO DE PNEUMONIA NA INFÂNCIA: UM ESTUDO CASO CONTROLE.”

| | |
|-----------------------|---|
| Etiqueta do paciente. | Preenchimento exclusivo dos organizadores. Código do Formulário: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> |
|-----------------------|---|

- DADOS PESSOAIS -

Data da coleta de dados: ____/____/_____
 Data da admissão no IMIP: ____/____/_____
 HD da admissão: _____
 Data de nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: M F
 Telefone(s): Residencial / Trabalho: (____) _____ / (____) _____
 Celular: (____) _____ / (____) _____ / (____) _____
 Endereço (Caso houver alteração): _____

- CONTROLE DA PESQUISA -

Critérios iniciais de inclusão:

C) *Verificou se a idade está entre 30 dias e menores de 5 anos?*

Sim Não

D) *Verificou se o diagnóstico de admissão na emergência é pneumonia, ou broncopneumonia, ou derrame pleural, ou bronquite catarral, ou infecção respiratória?*

Sim Não

Critérios iniciais de exclusão:

C) *Doença de base concomitante:*

Sim / Especificar: _____ Não

→ Caso o paciente apresente as seguintes doenças, excluí-lo do estudo:

Cardiopatias, nefropatias, neuropatias, hemoglobinopatias, hepatopatias, imunodeficiência, fibrose cística, malformações congênitas graves e pneumopatia crônica.

D) *Paciente apresenta pneumonia de aquisição hospitalar:*

- Sim → excluir do estudo
 Não → seguir estudo

O paciente participará da pesquisa?

- Sim Não. Não preencheu os critérios de inclusão. Não. Preencheu critérios de exclusão
 Não. Houve recusa de familiares.

→ Caso sim, assinar o TCLE e continuar o preenchimento do formulário.

Variáveis Demográficas

Peso: _____ **Estatura:** _____ **IMC:** _____

Z score (preenchimento pelos alunos): Peso/Idade: _____ Estatura/Idade: _____ IMC: _____

Percentil:

Peso/Idade: _____ Estatura/Idade: _____ IMC: _____

1. Classificação inicial do Estado Nutricional (preenchimento pelos alunos):

- | | | |
|--|--|---|
| 1.1Peso: | 1.2Estatura: | 1.3 IMC: |
| <input type="checkbox"/> 1 Adequado | <input type="checkbox"/> 1 Adequada | <input type="checkbox"/> 1 Eutrofia |
| <input type="checkbox"/> 2 Elevado | <input type="checkbox"/> 2 Baixa | <input type="checkbox"/> 2 Obesidade |
| <input type="checkbox"/> 3 Baixo | <input type="checkbox"/> 3 Muito Baixa | <input type="checkbox"/> 3 Sobrepeso/Risco de sobrepeso |
| <input type="checkbox"/> 4 Muito Baixo | | <input type="checkbox"/> 4 Magreza |
| | | <input type="checkbox"/> 5 Magreza Acentuada |

2. Número de pessoas totais que residem no domicílio: _____;

- 1 Até 4 pessoas; 2 5 ou 6 pessoas; 3 7 ou mais pessoas; 4 Sem informação

3. Numero de cômodos da casa: _____

- 1 cômodo; 2 ou 3 cômodos; 3 4 ou mais cômodos; 4 Sem informação.

4. Número de pessoas que dormem no mesmo dormitório da criança (incluindo o paciente): _____

- 1 pessoa; 2 pessoas; 3 pessoas; 4 ou mais pessoas; 5 Sem informação.

5. Número e idade dos irmãos: não tem irmãos Caso sim, n°: _____

Idade dos irmãos: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

6. Aglomeração domiciliar (A partir de 4 pessoas dormindo no mesmo cômodo):

- Sim; Não; Sem informação.

7. Habitação possui abastecimento de água? Se sim, de que tipo?

Não; Sim, sem canalização; Sim, com canalização externa; Sim, com canalização interna;

Sem informação.

8. Habitação possui esgotamento básico? Se sim, de que tipo?

Não; Sim, outro fora rede coletora ou fossa séptica; Sim, rede coletora; Sim, fossa séptica;

Sem informação.

9. O paciente frequenta creche ?

Sim; Não; Sem informação.

10. Caso afirmativa assinalada for “sim”:**10.1. Há quanto tempo frequenta essa instituição? _____**

< 6 meses; > 6 meses.

10.2. Quantas horas por dia fica nessa instituição? _____

< 6 horas; > 6 horas.

11. Renda familiar mensal em reais: _____

Abaixo de 1 SM; 1 SM; Até 2 SM; Acima de 3 SM; Sem informação.

12. Idade materna: _____

Até 19 anos; Entre 20 e 25 anos; Entre 26 e 34 anos; Acima de 35 anos;

Sem informação.

13. Nível de escolaridade materna:

Alfabetizada; Não alfabetizada; Sem informação.

14. Caso a afirmativa assinalada anteriormente for “alfabetizada”, especificar:

Última série cursada com êxito: _____

Ensino fundamental incompleto Ensino fundamental completo;

Ensino médio incompleto; Ensino médio completo;

Ensino superior incompleto; Ensino superior completo; Sem informação.

15. A mãe trabalha fora?

Sim Não → Ocupação materna: _____

16. Nível de escolaridade paterna:

Alfabetizado; Não alfabetizado; Sem informação.

17. Caso a afirmativa assinalada anteriormente for alfabetizado, especificar anos de estudo:

Última série cursada com êxito: _____

- Ensino fundamental incompleto; Ensino fundamental completo;
 Ensino médio incompleto; Ensino médio completo;
 Ensino superior incompleto; Ensino superior completo; Sem informação.

18. Tabagismo na residência:

Sim; Não. Quem fuma: _____

19. Caso afirmativa assinalada for “ Sim”, quantos cigarros por dia na residência?

- Menos de 20 cigarros / dia na residência; Mais de 20 cigarros / dia na residência.

Antecedentes pessoais:

20. Peso ao nascimento:

- Abaixo de 2500 g; Acima de 2500g; Sem informação.

21. Prematuridade (menos de 37 semanas de idade gestacional):

- Sim; Não; Sem informação.

22. Doença de base concomitante:

- Sim →Especificar: _____ Não

23. História anterior de doença respiratória e de alergia: Não

- Asma/Sibilância/Chiado no peito; Tosse há mais de um mês;
 Tuberculose; Eczema; Rinite; Outras.

24. Internamento anterior:

- Sim →Motivo de internamento: _____ Não; Sem informação.

25. Antecedentes mórbidos familiares: Não

- Asma; Tuberculose; Outras doenças respiratórias; Sem informação.

26. Aleitamento materno:

- Não; Exclusivo; Misto; Sem informação.

27. Caso a afirmativa assinalada for “exclusivo”, esse período foi:

- Até o 1 mês; Entre 1 mês e 4 meses; Entre 4 a 6 meses; Sem informação.

28. Estado vacinal, verificado com cartão de vacinação:

- Sim; Não.

29. Caso afirmativa assinalada for “não”, refere esquema completo para idade?

- Sim; Não.

30. BCG: Sim →Data da dose: ___/___/____ Não

30.1. Marca vacinal da BCG: Sim Não

31. Pólio30.1 Sim → Data da 1ª dose: _____ Não30.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não30.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não30.4 Sim → Data da 4ª dose: _____ Não**32. Tetra (DPT + Hib)**31.1 Sim → Data da 1ª dose: _____ Não31.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não31.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não31.4 Sim → Data do reforço DPT: _____ Não**33. Tríplice viral**32.1 Sim → Data da 1ª dose: _____ Não32.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não**34. Pneumo Conjugada 10-valente**33.1 Sim → Data da 1ª dose: _____ Não33.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não33.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não33.4 Sim → Data da 4ª dose: _____ Não**35. Hepatite B**34.1 Sim → Data da 1ª dose : _____ Não34.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não34.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não**36. Rotavírus**35.1 Sim → Data da 1ª doses: _____ Não35.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não**37. Influenza**36.1 Sim → Data das doses: _____ Não36.2 Sim → Data da 2ª dose : _____ Não36.3 Sim → Data da 3ª dose : _____ Não**38. Meningococo C**37.1 Sim → Data da 1ª dose : _____ Não37.2 Sim → Data da 2ª dose: _____ Não37.3 Sim → Data da 3ª dose: _____ Não

ANEXO – Aprovação do Projeto pelo comitê de Ética em Pesquisa

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica




COPIA

DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 1860 intitulado **“Fatores de risco para internamento por pneumonia na infância: um estudo caso-controle”** apresentado pelo pesquisador **Eduardo Jorge da Fonseca Lima** foi **APROVADO COM DEPENDÊNCIA** pelo Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em 31 de agosto de 2010, e tendo o pesquisador respondido posteriormente às solicitações exigidas, o projeto foi aprovado em definitivo.

Recife, 14 de setembro de 2010.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei. 9851 de 08/11/67
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei. 8013 de 14/05/64
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550
PABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
www.imip.org.br