



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE



**FREQUÊNCIA DE BACTEREMIA EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS APÓS A IMPLEMENTAÇÃO UNIVERSAL
DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10-
VALENTE**

Caroline Campos Vilas Boas

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2015

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

V697 Vilas Boas, Caroline Campos.
Frequência de bacteremia em pacientes pediátricos após a
implementação universal da vacina pneumocócica conjugada 10-valente. –
2015.

88 f.: il.

Orientador: Prof. Dr^a. Cristiana M. Nascimento-Carvalho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade
de Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Salvador, 2015.

1. Bacteriemia. 2. Streptococcus pneumoniae. 3. Pediatria. I. Nascimento-
Carvalho, Cristiana M. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de
Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.157



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE**



**Frequência de bacteremia em pacientes pediátricos
após a implementação da vacina pneumocócica
conjugada 10-valente**

Caroline Campos Vilas Boas

Profssora-Orientadora: Cristiana M. Nascimento-Carvalho

Dissertação apresentada ao Colegiado do
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal da Bahia,
como pré-requisito obrigatório para obtenção do
grau de Mestre em Ciências da Saúde

Salvador (Bahia), 2015

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros:

- Prof. Aroldo Prohmann de Carvalho, Doutor em Pediatria pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Professor Associado III do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.
- Profa. Maria do Socorro Fontoura, Doutora em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia – UFBA.
- Profa. Nanci Ferreira da Silva, Doutora em Ciências da Saúde, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP.
- Profa. Cristiana M. Nascimento-Carvalho, Doutora em Medicina e Saúde e Livre Docente em Infectologia Pediátrica, Universidade Federal da Bahia – UFBA. (Suplente)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais pelo amor que me dedicaram e pelos valores e educação que me concederam. Aos meus irmãos sempre próximos e apoiando minhas decisões. Ao meu marido pela paciência, compreensão e dedicação.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Bolsa de mestrado e iniciação científica pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES

AGRADECIMENTOS

Ao grupo Pneumopac onde iniciei trabalhos de pesquisa na Faculdade de Medicina da Bahia.

À Dra. Ticianá Vilar, com quem iniciei a pesquisa.

Às Dra. Ana Luiza Vilas-Boas, Dra. Juliana Oliveira e Dra. Ângela Vasconcelos por toda ajuda e contribuição à conclusão deste trabalho.

À Dra. Cristiana Maria Nascimento-Carvalho, minha orientadora, pela oportunidade, pelos ensinamentos, pela compreensão e por não me deixar desistir.

ÍNDICE

INDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	5
II.1. GERAL	5
II.2. ESPECÍFICOS	5
III. INTRODUÇÃO.....	6
IV. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
IV.1 Bacteremia	9
IV.2 Febre sem sinais de localização e Bacteremia oculta	10
IV.3 Pneumococo e introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente	12
V. CASUÍSTICA E MÉTODOS	14
VI. ARTIGO.....	18
VII. RESULTADOS.....	36
VIII. DISCUSSÃO	47
IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO	52
X. CONCLUSÕES	53
XI. SUMMARY	54
XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
XIII. ANEXOS	62
XIII.1 Anexo 1	63
XIII.2. Anexo 2	68
XIII.3. Anexo 3	70
XIII.4. Anexo 4.....	81

INDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

FIGURA

Figura 1. Curva ROC – Número de neutrófilos jovens para bacteremia.....	45
Figura 2. Box Plot - Número de neutrófilos jovens das crianças com Infecção Respiratória Aguda com e sem bacteremia.	45
Figura 3. Curva ROC – Índice de neutrófilos jovens por neutrófilos totais para bacteremia.....	46

TABELA

Tabela 1. Frequência dos pacientes do grupo de estudo estratificado por faixa etária... 36	36
Tabela 2. Frequência das doenças crônicas debilitantes apresentadas por 111 casos de pacientes pediátricos em que a hemocultura foi coletada no momento inicial do atendimento.	37
Tabela 3. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Infecção Respiratória Aguda (n=388).	41
Tabela 4. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Febre Sem Sinais de Localização (n=78).	42
Tabela 5. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Celulite (n=66).	42
Tabela 6. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Infecção Intestinal (n=23).	43
Tabela 7. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Infecção do Trato Urinário (n=10).	43
Tabela 8. Frequência de bacteremia por síndrome clínica em crianças atendidas entre abril/2011 e abril/2012.	44
Tabela 9. Frequência de bacteremia por faixa etária em crianças atendidas entre abril/2011 e abril/2012.	44

I. RESUMO

FREQUÊNCIA DE BACTEREMIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS APÓS A IMPLEMENTAÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10-VALENTE.

Introdução: Bacteremia significa a presença de bactérias circulantes no sangue, sendo considerada uma situação grave. O quadro pode se iniciar com febre, devendo o médico diferenciar entre os pródromos de doença benigna autolimitada e de uma doença bacteriana grave. **Objetivo:** Estimar a frequência de bacteremia em pacientes pediátricos da comunidade, em Salvador, após a implementação universal da vacina pneumocócica conjugada 10-valente. **Métodos:** Estudo de corte transversal retrospectivo realizado no serviço de Pediatria do Complexo Hospital Professor Edgard Santos, entre 11/abril/2011 e 10/abril/2012. Identificamos, no livro de registro do laboratório de bacteriologia, todos os pacientes com idade ≤ 18 anos que tiveram hemocultura coletada no momento inicial do atendimento. Após revisão dos respectivos prontuários, quando foram coletados dados clínicos e demográficos, foram incluídos os casos procedentes da comunidade. **Resultados:** Foram eleitos 570 pacientes, cuja idade variou entre 12 dias e 18 anos, mediana 2 anos, sendo que 52,6% eram do sexo masculino. Havia 8 (1,4%) pacientes com idade menor ou igual a 28 dias (recém-nascidos), 41 (7,2%) com idade entre 29 e 90 dias (pequenos lactentes), 295 (51,8%) com idade entre 3 e 36 meses e 226 (39,6%) com idade maior que 36 meses. A hemocultura foi positiva em 22 (3,8%) casos, sendo *Streptococcus pneumoniae* (n=3; 0,5%) a bactéria patogênica mais frequentemente isolada. As demais bactérias isoladas foram: *Haemophilus* (n=2; 0,4%), meningococo, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus*

agalactiae e *Acinetobacter baumannii* (n=1; 0,2% cada). Dois casos de bacteremia pneumocócica pertenciam a faixa etária entre 3 e 36 meses e um caso tinha mais de 36 meses de vida, o que significa 0,7% de bacteremia pneumocócica no primeiro grupo e 0,4% de bacteremia pneumocócica no segundo grupo. **Conclusão:** A frequência de bacteremia pneumocócica foi inferior a descrita na literatura na era anterior a vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

II. OBJETIVOS

II.1. GERAL

Estimar a frequência de bacteremia em crianças atendidas da comunidade em um serviço pediátrico na cidade de Salvador, após a implementação universal da vacina conjugada pneumocócica 10-valente

II.2. ESPECÍFICOS

II.2.1. Descrever a frequência das bactérias identificadas no grupo de estudo em geral e por síndrome clínica;

II.2.2. Identificar os fatores preditores associados com bacteremia.

III. INTRODUÇÃO

Bacteremia significa a presença de bactérias viáveis no sangue (Campos et al, 1994). Os microorganismos presentes no sangue circulante são uma ameaça para todos os órgãos do corpo, podendo ter conseqüências graves, como choque, insuficiência de múltiplos órgãos, coagulação intravascular disseminada. Assim as bacteremias são consideradas situações graves, sendo sua detecção precoce e identificação importantes (Forbes et al, 2007).

Febre é o motivo pelo qual grande parte dos atendimentos em emergência, na faixa etária pediátrica, são realizados, sendo que a maioria destes atendimentos é de indivíduos com idade inferior a 3 anos (Baraff et al., 1993). Muitos episódios febris com duração < 7 dias são decorrentes de doenças infecciosas benignas auto-limitadas, a exemplo da rinofaringite e da faringoamigdalite de etiologia viral, da roséola infantum, ou de doenças bacterianas de curso favorável como a otite média e a faringoamigdalite. No entanto, algumas doenças bacterianas graves apresentam-se inicialmente apenas com febre e, se não tratadas adequadamente, poderão ocasionar elevadas taxas de morbidade e letalidade, a exemplo da sepse, meningite, pneumonia, pielonefrite, infecções ósteo-articulares (Powell, 2000). Um desafio na Pediatria é diferenciar pródromos de processos febris de uma doença benigna autolimitada, daqueles que podem ter como causa uma doença bacteriana grave (Machado et al, 2009)

Um número relativo de espécies bacterianas provoca a vasta maioria das bacteremias em crianças normais. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* estão entre os agentes etiológicos mais comumente associados a

bacteriemia oculta bem como sepse grave. *Staphylococcus aureus*, espécies de Salmonella e estreptococos do grupo A também são patógenos que podem ser isolados a partir de culturas de sangue em crianças que normalmente têm doença moderada ou grave. Espécies entéricas gram-negativas podem causar bacteremia em associação com pielonefrite ou infecção intestinal. (Baltimore & Bogue, 2002)

Entre os pacientes imunocompetentes com idade entre 3 e 36 meses, o risco de bacteremia oculta varia de 1,6% a 11%, sendo maior em crianças com temperaturas mais altas e o agente mais freqüente é pneumococo (85%). Neste grupo etário, o manejo será direcionado conforme a presença de toxemia ou o nível de temperatura (Klein, 2002).

A partir de 2010, no Brasil, começaram a ser incluídas no calendário básico de vacinação disponível na rede pública de saúde as vacinas pneumocócica conjugada 10-valente e a anti-meningocócica conjugada do sorogrupo C. Nos doze primeiros meses da implementação, foram disponibilizadas para as crianças menores de dois anos, passando em 2011 para o calendário de imunizações específicos para os menores de 1 ano (Ministério da Saúde, 2010).

A grande maioria dos dados sobre doença pneumocócica no Brasil advém do isolamento do *S. pneumoniae* em culturas de líquido de pacientes com meningite (Brandileone et al, 2006). Em locais onde a vacina pneumocócica conjugada já foi implantada a nível universal, a frequência das bacteremias decresceu para 1% (Hsiao et al, 2006). Um estudo recente do grupo Kaiser Permanente, investigando crianças vacinadas, identificou que a frequência de bacteremia em lactentes jovens com idade entre 1 semana e 3 meses foi 2,2% (Greenhow et al, 2012). Nos países em que o uso universal das vacinas conjugadas para *H. influenzae* e *S. pneumoniae* foi implantado,

situação na qual o Brasil se encontra a partir do ano de 2010, a frequência de bacteremia oculta em pacientes com febre caiu drasticamente, variando entre 0% e 0,74% (Chancey & Jhaveri, 2009).

Esse projeto integra uma das ações com vistas à vigilância do impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na detecção de doença bacterêmica em pacientes na faixa etária pediátrica.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1 Bacteremia

Bacteremia significa a presença de bactérias viáveis no sangue (Campos et al, 1994). Bacteremia oculta é presença de bactérias na cultura do sangue, de um paciente sem história, exames físico ou laboratoriais sugestivos de infecção bacteriana (Slater & Krug, 1999). Os microorganismos presentes no sangue circulante podem ser uma ameaça para todos os órgãos do corpo, podendo ter conseqüências graves, como choque, insuficiência de múltiplos órgãos, coagulação intravascular disseminada. Assim as bacteremias são consideradas situações graves, sendo sua detecção precoce e identificação importantes (Forbes et al, 2007; Slater & Krug, 1999).

Crianças pequenas, especialmente recém-nascidos e menores de 3 meses, têm o sistema imunológico ainda imaturo, sendo o exame físico inespecífico (Avner & Beker, 2002), com o risco de doença bacteriana grave de 12% (Harper, 2004). Atribui-se este risco em crianças com idade entre 3 e 36 meses a imaturidade na produção de IgG para opsonizar os antígenos polissacarídeos. Nesses pacientes com bacteremia por *H. influenzae* tipo b, resolução espontânea é incomum (<5%) e nos casos de bacteremia por pneumococo a resolução espontânea ocorre em 30% a 40% dos casos. Neste grupo etário, o manejo será direcionado conforme a presença de toxemia ou o nível de temperatura (Klein, 2002).

IV.2 Febre sem sinais de localização e Bacteremia oculta

Crianças de 3 a 36 meses são responsáveis por 50 % das consultas em pronto atendimento pediátrico, dentre as quais 15 a 25% são para avaliação de doenças febris (ACEP, 2003; Haper, 2004). Em geral, a causa da febre é identificada na avaliação inicial após anamnese e exame físico detalhados (Machado et al, 2009). No entanto, em 20% dos casos o foco da infecção não é identificado, sendo esta situação classificada como Febre Sem Sinais de Localização (FSSL) (ACEP, 2003; Machado et al, 2009). FSSL é a ocorrência de febre com menos de 7 dias de duração, cuja história e exame físico não revelaram o foco da infecção (Machado et al, 2009). Muitos episódios febris com duração menor que sete dias são decorrentes de doenças infecciosas benignas autolimitadas de etiologia viral ou doenças bacterianas de prognóstico favorável como otite média e a faringoamigdalite (Harper, 2004). No entanto, algumas doenças bacterianas graves apresentam-se inicialmente com febre e se não tratadas adequadamente, poderão ocasionar elevadas taxas de morbidade e letalidade, a exemplo da sepse, meningite, pneumonia, infecção do trato urinário, artrite séptica, osteomielite, celulite e bacteremia oculta (Powell, 2000; Machado et al, 2009).

Entre pacientes imunocompetentes com idade entre 3 e 36 meses, o risco de bacteremia oculta varia de 1,6 a 11%, sendo maior em crianças com temperaturas mais altas e os agentes mais frequentes são o pneumococo (85%), *Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo e Salmonella, na ausência do uso de vacinas conjugadas polissacarídicas. (Klein, 2002). Nos países em que o uso universal das vacinas conjugadas para *H. influenzae* e *S. pneumoniae* foi implantado, situação na qual o Brasil se encontra a partir do ano 2010, a frequência de bacteremia oculta em pacientes com febre caiu drasticamente, variando entre 0 e 0,74% (Chancey & Jhaveri, 2009).

A contagem de leucócitos está associada com o aumento no risco de bacteremia quando seus valores são menores que cinco mil ou maiores que quinze mil; entretanto, um terço das crianças com bacteremia tem entre cinco mil e quinze mil leucócitos totais. A relação entre número total de neutrófilos jovens e neutrófilos totais quando maior que 0,2 pode está relacionada a doença bacteriana grave (Sur et al, 2007).

O manejo da criança com febre sem sinais de localização é bastante discutido por diversos autores, havendo ainda alguma dificuldade em definir um fluxograma para manejo destes pacientes. Para crianças até 36 meses, é levado em consideração a presença de toxemia e a temperatura. As crianças sem toxemia, quando menores de trinta dias de vida, deverão ser internadas, colhido hemograma, hemocultura, sumário de urina, urocultura, líquido e radiografia de tórax e iniciar antibioticoterapia empírica. Crianças sem toxemia, entre 1 e 3 meses de idade, deverão ter o hemograma e sumário de urina colhidos, se for determinado baixo risco, antitérmico e observação com reavaliação diária; se houver alto risco, internação, hemocultura, urocultura, líquido e radiografia de tórax, devendo ser iniciada antibioticoterapia empírica. Crianças sem toxemia, entre 3 e 36 meses de idade, se temperatura menor ou igual a trinta e nove graus Celsius, deve ser prescrito antitérmico e deverá ser reavaliada diariamente; se temperatura maior que trinta e nove graus Celsius, deve ser colhido sumário de urina e urocultura. Se leucocitúria maior ou igual a cem mil unidades por mililitro, tratar para infecção do trato urinário; se menor que cem mil unidades por mililitro, colher hemograma. Hemograma normal ou leucócitos menor que vinte mil ou neutrófilos menor que dez mil indica reavaliação diária. Leucócitos maior que vinte mil ou neutrófilos maior que dez mil, hemocultura e radiografia de tórax. Radiografia alterada, tratar pneumonia. Radiografia normal é igual a risco de bacteremia oculta, iniciar

antibioticoterapia e reavaliar diariamente até resultado de culturas. Se a criança ao exame físico já apresenta toxemia, independente da idade, deverá ser internada, colher hemograma, hemocultura, sumário de urina, urocultura, líquido, radiografia de tórax e iniciar antibioticoterapia empírica. A criança com baixo risco para infecção bacteriana é aquela previamente saudável, nascido a termo e sem complicações durante hospitalização no berçário, sem aparecia toxêmica e sem evidência de infecção bacteriana ao exame físico, sem doença crônica. Laboratorialmente, considera-se baixo risco contagem de leucócitos entre cinco mil e quinze mil, contagem absoluta de neutrófilos jovens menor que mil e quinhentos, sedimento urinário com menos de 10 leucócitos por campo ou microscopia de fezes com menos que cinco leucócitos por campo nas crianças com diarreia. (Dagan et al, 1985; Machado et al, 2009)

IV.3 Pneumococo e introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente

As infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b predominavam sobre as hemoculturas positivas de crianças febris na década de 1980, sendo que após a vacinação universal, esse agente foi quase que erradicado como causador de doenças (Ishimine, 2007; Lee et al, 1998; Alpern et al, 2000), emergindo então o *Streptococcus pneumoniae*, passando a representar 83 a 92% das hemoculturas positivas nas emergências pediátricas norte-americanas (Ishimine, 2007; Toltziz et al, 2005).

Streptococcus pneumoniae (pneumococo) é um dos principais agentes etiológicos da pneumonia bacteriana, septicemia e meningite em crianças em todo o mundo, sendo responsável por cerca de oitocentas mil mortes por ano em crianças menores de cinco

anos. No Brasil, a meningite pneumocócica é a segunda principal causa de meningite bacteriana, especialmente em crianças menores de um ano (Grando et al, 2015; dos Santos et al, 2013).

No Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente foi introduzida no calendário de vacinação infantil do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI/MS) em 2010, com recomendação de 3 doses, dada aos dois, quatro e seis meses de idade, com reforço entre os 12 e 15 meses. Nos primeiros doze meses da implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente, o governo disponibilizou a vacina para todas as crianças menores de 2 anos. A aprovação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente foi inicialmente baseada em estudos com a vacina pneumocócica conjugada 7-valente, como recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Mesmo com a tendência em queda da meningite pneumocócica, nos últimos anos no Brasil, a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente levanta outras perspectivas de controle da doença pneumocócica, sendo o Brasil o precursor na aplicação desta vacina em seu sistema público de saúde. (Grando et al, 2015; dos Santos et al, 2013).

Em estudos nacionais que acompanharam crianças com meningite pneumocócica no Brasil, mostrou-se uma redução de 50% na taxa de incidência e 69% na taxa de mortalidade, comparando 2012 com 2007. As crianças entre 6 meses e um ano de idade apresentaram as maiores reduções nas taxas, de 73% na incidência e 85% na mortalidade. Os resultados são semelhantes em outros países após introdução da vacina pneumocócica conjugada 7-valente, onde a incidência de doença pneumocócica invasiva diminuiu em 56%, 69% e 82% na América do Norte, Austrália e Europa, em crianças menores de 2 anos (Grando et al, 2015).

V. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Esse foi um estudo de corte transversal retrospectivo realizado no Serviço de Pediatria do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Brasil, entre 11 de abril de 2011 e 10 de abril de 2012. A amostra foi constituída por pacientes provenientes da comunidade, na faixa etária pediátrica e que tiveram hemocultura coletada no momento do atendimento inicial no hospital (critério de inclusão).

Foi implantado um sistema de vigilância para monitorizar, por meio da revisão diária do livro do laboratório de bacteriologia, a solicitação e coleta de hemocultura nas crianças que foram atendidas. Na medida em que foram identificados casos elegíveis, as fichas de atendimento clínico foram revisadas, momento em que informações demográficas, clínicas e epidemiológicas foram coletadas e registradas em formulário padronizado e pré-definido. Resultados de hemograma, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, sumário de urina e estudo do líquido foram coletados do banco de dados do laboratório do hospital. A interpretação da radiografia de tórax registrada pelo pediatra que atendeu o paciente foi coletada do prontuário.

No laboratório de bacteriologia do Complexo-Hospital Universitário Professor Edgard Santos, o sangue coletado para realização de hemocultura foi imediatamente inoculado (0,5–4,0 ml) em 20 ml de BHI suplementado e incubado no aparelho Bact/Alert da Organon, a 35°C, durante 7 dias. Sempre que o aparelho sinalizava um resultado positivo, o meio era submetido à subcultura em ágar-Columbia, com 5% de sangue de carneiro, e em ágar-chocolate, incubados a 35°C e em 5% CO₂, por 18-24

horas. A identificação das bactérias seguiu os métodos padronizados (Murray et al., 2007).

Para a análise, foram definidas febre como temperatura axilar maior ou igual a 37,5°C (El-Radhi & Barry, 2006); taquipnéia como frequência respiratória maior ou igual a 60 incursões por minuto em crianças com idade inferior a 2 meses, frequência respiratória maior ou igual a 50 incursões por minuto em crianças com idade entre 2 e 11 meses, frequência respiratória maior ou igual a 40 incursões por minuto em crianças com idade entre 12 e 59 meses (WHO, 2008) ou frequência respiratória maior ou igual a 30 em crianças com idade a partir de 60 meses (Nascimento-Carvalho, 2001). O programa Anthro, versão 1,02 e 3,22 (CDC e OMS) foi usado para realizar a avaliação nutricional seguindo os parâmetros do Centro Nacional para Estatística da Saúde nos Estados Unidos (WHO, 2009). Foi calculado o z-score para o índice peso para idade para os pacientes com idade até 10 anos incompletos e foi considerado baixo peso para idade, z-scores inferiores a -2, muito baixo peso para idade z-score inferior a -3, peso elevado para a idade z-score superior a 2. O índice de massa corporal (peso/idade²) foi usado para avaliação nutricional de pacientes com idade acima de 10 anos, sendo considerado magreza acentuada z-score menor que -3, magreza z-score entre -3 e -2, eutrofia z-score maior ou igual a -2 e menor ou igual a 1, sobrepeso z-score maior que 1 e menor ou igual a 2, obesidade z-score maior que 2 e menor ou igual a 3, obesidade grave z-score maior que 3 (WHO, 2006).

O diagnóstico de cada caso foi estabelecido com base na sintomatologia referida, dados do exame físico e resultados laboratoriais encontrados, sem interferência do diagnóstico do pediatra assistente. Foram considerados casos com Febre Sem Sinais de Localização aqueles pacientes que tinham como queixa ou achado único de exame

físico febre, com duração menor que 7 dias. Infecção Respiratória Aguda foi considerada em todos os pacientes com sintomas de via respiratória como tosse, coriza, espirro, obstrução nasal, dispneia, piado, taquipnéia, aleteo nasal, crépito, sibilo, tiragem, estridor ou presença de infiltrato ou condensação na radiografia de tórax interpretada pelo pediatra assistente. Para os pacientes com Infecção Respiratória Aguda, os casos foram classificados em Infecção de Vias Aéreas Inferiores quando os pacientes apresentavam taquipneia, crépito, cianose, tiragem, sibilo, aleteo ou condensação ou infiltrado na radiografia de tórax realizada na avaliação inicial. Celulite foi definida pela presença de edema localizado mais sinais flogísticos. Infecção Intestinal foi definida como presença de diarreia podendo está acompanhada de febre ou vômitos. Infecção do Trato Urinário foi definida como presença de febre e/ou queixas urinárias e alteração no sumário de urina. No sumário de urina foram considerados para diagnóstico a presença de numerosas bactérias ou piócitos ou nitrito positivo.

Para a realização do hemograma, o sangue foi coletado em tubos com anticoagulante, momento em que foi homogeneizado. O hemograma foi feito num analisador automatizado de células com contagem por impedância elétrica (CELL-DYN Ruby). Se o equipamento detectava alguma anormalidade, ou seja, se as células estavam fora do padrão de referência, era feita a conferência por um técnico, por meio de esfregaço sanguíneo do paciente. Após a confirmação da irregularidade na leitura da lâmina, o laudo era liberado; do contrário, o exame era processado novamente.

O cálculo do tamanho da amostra levou em consideração: a frequência esperada de bacteremia para as crianças com hemocultura coletada (1%), considerando intervalo de confiança de 90%, largura total de 15%, sendo então estimado que 550 pacientes seriam estudados. Os dados coletados foram digitados e analisados no programa SPSS.

Para descrição, foram calculadas as proporções das variáveis categóricas e as medidas de tendência central e dispersão para as medidas contínuas. Para comparação de proporções, foram utilizados o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme o mais apropriado. Para comparação de variáveis contínuas, foram empregados o teste t de Student ou o Mann Whitney U, de acordo com a distribuição das variáveis. Foi utilizado o índice de neutrófilos jovens, considerando número absoluto de neutrófilos jovens no numerador e número absoluto de neutrófilos totais no denominador. A variável de resultado foi bacteremia. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo foram calculados. A curva ROC foi realizada sendo bacteremia a variável dependente (variável de resultado). Foram variáveis preditoras os dados demográficos, clínicos e de hemograma.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia (CEP-FMB).

VI. ARTIGO

“Frequência de bacteremia em pacientes pediátricos após a implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente” *Jornal de Pediatria* [Artigo submetido 10/08/2015, vide Normas de Publicação no ANEXO 3 e comprovantes de aceitação no ANEXO 4].

Fator de impacto: 1,194

**Frequência de bacteremia em pacientes pediátricos após a implementação da
vacina pneumocócica conjugada 10-valente**

Bacteremia em pacientes pediátricos

Caroline C. Vilas Boas¹, Ticiania S. Vilar², Cristiana M. Nascimento-Carvalho³

¹Médica, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA; carcvb@hotmail.com, <http://lattes.cnpq.br/4541625298163277>

²Médica, residente de pediatria, Hospital Santo Antonio, Salvador, BA; ticivilar@hotmail.com, <http://lattes.cnpq.br/8571189915553920>

³Professora associada livre-docente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA; nascimentocarvalho@hotmail.com, <http://lattes.cnpq.br/8882444793123454>

Caroline C. Vilas Boas participou da coleta dos dados, digitou os dados, participou da análise e escreveu o artigo; Ticiania S. Vilar participou da coleta e digitação dos dados e interpretação dos resultados; Cristiana M. Nascimento-Carvalho desenhou o estudo, supervisionou a coleta e digitação dos dados, fez a análise dos dados e contribuiu para o aprimoramento do artigo.

Declaração de conflito de interesses: nada a declarar

Correspondência:

Caroline C. Vilas Boas

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia,
Universidade Federal da Bahia.

Largo do Terreiro de Jesus, s/n, Centro Histórico, CEP 40025-010, Salvador, BA

E-mail: carcvb@hotmail.com Tel: 71-8888-2039

Fonte financiadora: Bolsa de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal
de Nível Superior – CAPES

Contagem total de palavras do texto: 1875

Contagem total de palavras do resumo: 197

Número de tabelas: 2

Resumo

Objetivo: Estimar a frequência de bacteremia em crianças atendidas da comunidade em um serviço pediátrico, após a implementação universal da vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

Métodos: Corte transversal retrospectivo, onde foram incluídos pacientes da faixa etária pediátrica advindos da comunidade que tiveram hemocultura colhida no atendimento inicial num serviço de pediatria público, entre abril de 2011 e abril de 2012.

Resultados: No total, foram incluídos 570 pacientes. A mediana da idade foi 2 anos (intervalo interquartil 9,4 meses – 5 anos); 295 (51,8%) tinham idade entre 3 e 36 meses e 226 (39,6%) tinham idade maior de 36 meses. A hemocultura foi negativa em 548 (96,1%) casos, sendo *Streptococcus pneumoniae* (n=3; 0,5%) a bactéria patogênica mais frequentemente isolada. As demais bactérias isoladas foram: *Haemophilus* (n=2; 0,4%), meningococo, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae* e *Acinetobacter baumannii* (n=1; 0,2% cada). Dois casos de bacteremia pneumocócica pertenciam a faixa etária entre 3 e 36 meses e um caso tinha mais de 36 meses de vida, o que significa 0,7% de bacteremia pneumocócica no primeiro grupo e 0,4% de bacteremia pneumocócica no segundo grupo.

Conclusão: A frequência de bacteremia pneumocócica foi inferior a descrita na literatura na era anterior a vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

Palavras-Chave: bacteremia, pediatria, pneumococo.

Abstract

Objective: To estimate the frequency of bacteremia among children Who come from the community to be seen at a pediatric unit, after the universal implementation of pneumococcal conjugate vaccine 10.

Methods: A retrospective cross-sectional study, included pediatric patients coming from the community who had blood cultures collected upon the initial care in a public pediatric unit, between April 2011 and April 2012.

Results: Overall, 570 patients were enrolled. The median age was 2 years (interquartile range 9.4 months – 5 years); 295 (51.8%) were aged between 3 and 36 months and 226 (39.6%) were aged above 36 months. Blood cultures were negative in 548 (96.1%) cases, and *Streptococcus pneumoniae* (n = 3, 0.5%) was the most frequently isolated pathogenic bacteria. The other recovered bacteria were: *Haemophilus* (n = 2; 0.4%), meningococcus, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae* and *Acinetobacter baumannii* (n = 1, 0.2% each). Two cases of pneumococcal bacteremia were aged between 3 and 36 months and one case was above 36 months-old. That is, the frequency of pneumococcal bacteremia in the former group was 0.7% and in the latter group was 0.4%.

Conclusion: The frequency of pneumococcal bacteremia was lower than the one reported in the literature in the era before the pneumococcal conjugate vaccine 10.

Keywords: bacteremia, pediatrics, pneumococcus.

Introdução

Bacteremia significa a presença de bactérias viáveis no sangue [1]. Os microorganismos presentes no sangue circulante são uma ameaça para todos os órgãos do corpo, podendo ter conseqüências graves, como choque, insuficiência de múltiplos órgãos, coagulação intravascular disseminada. Assim as bacteremias são consideradas situações graves, sendo sua detecção e identificação importantes [2].

Febre é o motivo pelo qual grande parte dos atendimentos em emergência, na faixa etária pediátrica, são realizados, sendo que a maioria destes atendimentos é de indivíduos com idade inferior a 3 anos [3]. Muitos episódios febris com duração < 7 dias são decorrentes de doenças infecciosas benignas auto-limitadas, a exemplo da rinofaringite e da faringoamigdalite de etiologia viral, da roséola infantum, ou de doenças bacterianas de curso favorável como a otite média e a faringoamigdalite. No entanto, algumas doenças bacterianas graves apresentam-se inicialmente apenas com febre e, se não tratadas adequadamente, poderão ocasionar elevadas taxas de morbidade e letalidade, a exemplo da sepse, meningite, pneumonia, pielonefrite, infecções ósteo-articulares [4]. Um desafio na Pediatria é diferenciar pródromos de processos febris de uma doença benigna autolimitada, daqueles que podem ter como causa uma doença bacteriana grave [5].

A partir de 2010, no Brasil, foi incluída no calendário básico de vacinação disponível na rede pública de saúde a vacina pneumocócica conjugada 10-valente [6]. Esse projeto integra uma das ações com vistas à vigilância do impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na detecção de doença bacterêmica em pacientes na faixa etária pediátrica.

Foram objetivos desse estudo estimar a frequência de bacteremia em crianças atendidas da comunidade em Pronto Atendimento Pediátrico na cidade de Salvador, além de descrever a frequência das bactérias identificadas no grupo de estudo em geral e por síndrome clínica.

Casuística e Métodos

Estudo de corte transversal retrospectivo, realizado no serviço de pediatria do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia, constituído por pacientes da faixa etária pediátrica advindos da comunidade que tiveram hemocultura coletada no atendimento inicial, sendo este o critério de inclusão, no período entre abril de 2011 e abril de 2012.

Foi implantado um sistema de vigilância para monitorizar, por meio da revisão diária do livro do laboratório de bacteriologia, a solicitação e coleta de hemocultura nas crianças que foram atendidas. Na medida em que foram identificados casos elegíveis, as fichas de atendimento clínico foram revisadas, momento em que informações demográficas, clínicas e epidemiológicas foram coletadas e registradas em formulário padronizado e pré-definido. Resultados das hemoculturas e sumário de urina foram coletados do banco de dados do laboratório do hospital. A interpretação da radiografia de tórax registrada pelo pediatra que atendeu o paciente foi coletada do prontuário.

O diagnóstico de cada caso foi estabelecido com base na sintomatologia referida, dados do exame físico e resultados laboratoriais encontrados, sem interferência do diagnóstico do pediatra assistente. Foram considerados casos com Febre Sem Sinais de Localização aqueles pacientes que tinham como queixa ou achado único de exame físico febre, com duração menor que sete dias. Infecção Respiratória Aguda foi

considerada em todos os pacientes com sintomas de via respiratória como tosse, coriza, espirro, obstrução nasal, dispneia, piado, taquipneia, aleteo nasal, crépito, sibilo, tiragem, estridor ou presença de infiltrato ou condensação na radiografia de tórax interpretada pelo pediatra assistente. Para os pacientes com Infecção Respiratória Aguda, os casos foram classificados em Infecção de Vias Aéreas Inferiores quando os pacientes apresentavam taquipneia, crépito, cianose, tiragem, sibilo, aleteo ou condensação ou infiltrado na radiografia de tórax realizada na avaliação inicial. Celulite foi definida pela presença de edema localizado juntamente com sinais flogísticos. Infecção Intestinal foi definida como presença de diarreia podendo estar acompanhada de febre ou vômitos. Infecção do Trato Urinário foi definida como presença de febre e/ou queixas urinárias e alteração no sumário de urina. No sumário de urina foram considerados para diagnóstico a presença de numerosas bactérias ou piócitos ou nitrito positivo.

O cálculo do tamanho da amostra levou em consideração: a frequência esperada de bacteremia para as crianças com hemocultura coletada (1%), considerando intervalo de confiança de 90%, largura total de 15%, portanto 550 pacientes deveriam ser estudados. Os dados coletados foram digitados e analisados no programa SPSS. Para descrição, foram calculadas as proporções das variáveis categóricas e as medidas de tendência central e dispersão para as medidas contínuas. Para comparação de variável categórica foi utilizado teste exato de Fisher e para comparação de variável contínua foi utilizado o Mann Whitney U em função da distribuição não paramétrica.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia (CEP-FMB).

Resultados

No período do estudo, hemocultura foi coletada de 833 pacientes com idade menor ou igual a 18 anos no hospital em que esse estudo foi realizado. Desses, 218 (26,2%) tiveram a hemocultura coletada após a admissão, ou seja, durante a hospitalização, 30 (3,6%) foram transferidos de outro hospital e 15 (1,8%) não tiveram os seus prontuários localizados para verificação da procedência. A hemocultura desses 15 pacientes foi negativa. Desta forma, esse grupo de estudo foi constituído por 570 pacientes em que a idade variou entre 12 dias e 18 anos, com mediana igual a 2 anos (intervalo interquartil 9,4 meses – 5 anos), sendo que 52,6% eram do sexo masculino. Havia 8 (1,4%) pacientes com idade menor ou igual a 28 dias (recém-nascidos), 41 (7,2%) com idade entre 29 e 90 dias (pequenos lactentes), 295 (51,8%) com idade entre 3 e 36 meses e 226 (39,6%) com idade maior que 36 meses.

Infecção Respiratória Aguda foi o diagnóstico mais frequente (n=388; 68,0%), seguida por Febre sem Sinais de Localização (n=78; 13,7%), Celulite (n=66; 11,6%), Infecção Intestinal (n=23; 4,0%), Infecção do Trato Urinário (n=10; 1,8%) e outros diagnósticos (n=5; 0,9%). Dos pacientes com Infecção Respiratória Aguda, 250 (64,4%) apresentavam comprometimento das vias aéreas inferiores, sendo assim considerados casos de Infecção das Vias Aéreas Inferiores enquanto que 138 (35,6%) não apresentavam comprometimento das vias aéreas inferiores, sendo assim considerados casos de Infecção das Vias Aéreas Superiores. Dos 250 casos de Infecção das Vias Aéreas Inferiores, 192 (76,8%) tiveram radiografia de tórax realizada, sendo a mesma considerada alterada em 115 casos (60%): 58 (50,4%) apresentavam infiltrado pulmonar e 57 (49,6%) apresentavam condensação.

A hemocultura foi negativa em 548 (96,1%) casos, sendo *Streptococcus pneumoniae* (n=3; 0,5%) a bactéria patogênica mais frequentemente isolada. Estafilococo coagulase-negativo foi identificado em 13 (2,3%) hemoculturas nas quais foi considerado contaminante, pois todos os pacientes tiveram o isolamento realizado em apenas uma amostra e estavam fora da faixa etária do período neonatal. As demais bactérias isoladas foram: *Haemophilus* (n=2; 0,4%), meningococo, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae* e *Acinetobacter baumannii* (n=1; 0,2% cada). Tivemos então frequência de 1,57% de bacteremia. A Tabela 1 apresenta as bactérias isoladas do sangue por síndrome clínica. Nenhum episódio de bacteremia foi detectado entre os pacientes com Celulite, Infecção do Trato Urinário ou Outros Diagnósticos. Dois casos de bacteremia pneumocócica pertenciam a faixa etária entre 3 e 36 meses e um caso tinha mais de 36 meses de vida, o que significa 0,7% de bacteremia pneumocócica no primeiro grupo e 0,4% de bacteremia pneumocócica no segundo grupo. A Tabela 2 apresenta as bactérias isoladas do sangue por faixa etária.

A comparação da idade (1,1 [0,4-5,5] versus 2 [0,8-5,0] anos; p=0,7) e do sexo (77,8% versus 52,2% para meninos; p=0,2) nas crianças com ou sem hemocultura positiva não apresentou diferença estatisticamente significativa.

As nove crianças que tiveram hemocultura positiva foram tratadas com antibiótico.

Discussão

Este estudo apresentou a frequência de bacteremia em pacientes da faixa etária pediátrica advindos da comunidade, no período pós implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Pouco mais da metade dos pacientes estavam na

faixa etária de 3 a 36 meses, sendo este o principal grupo a ser beneficiado com a implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente no Brasil.

Em um estudo realizado em Utah entre 1993 e 1999 [7], no período anterior ao uso das vacinas conjugadas, mostrou 11,4% de bacteremia em pacientes com diagnóstico de pneumonia comunitária não complicada, sendo 10,9% das hemoculturas positivas por *S. Pneumoniae*. Um estudo em Boston [8], também anterior a introdução das vacinas conjugadas, analisou 708 hemoculturas, apresentando 4.37% de bacteremia. Outro estudo com 1202 hemoculturas coletadas [9], de crianças entre 3 e 36 meses, após introdução da vacina conjugada *H. influenzae* tipo b, mostrou 3% de bacteremia oculta, sendo *S. pneumoniae* o organismo mais prevalentes (84%). No atual estudo, apresentamos frequência de bacteremia de 1,57%.

No estudo Northern California Kaiser Permanente foi descrita queda da doença invasiva por pneumococo em menores de 5 anos de 54 a 70 casos/100000 pessoas/ano para 9,5 casos/100000 pessoas/ano, havendo declínio de doença invasiva por pneumococo por todos os sorotipos, não apenas os cobertos pela vacina pneumocócica conjugada 7-valente [10]. Wilkinson et al., em 2009, avaliaram 8413 hemoculturas colhidas de crianças com febre sem sinais localizatórios com idade de 3 a 36 meses vacinadas contra pneumococo e evidenciaram positividade de 0,26% (3 a 12 meses), 0,17% (12 a 24 meses) e 0,52% (24 a 36 meses) [11]. Houve ainda, diminuição de 25% de doença invasiva por pneumococo em crianças maiores de 5 anos, surtindo efeito rebanho [12, 13 e 14]. No Brasil, um estudo realizado com pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo a partir de Janeiro de 2006 a setembro de 2012, um total de 259 pacientes foram diagnosticados com a doença pneumocócica invasiva e as estirpes de *S. pneumoniae* foram isolados a partir do fluido

cerebrospinal (36), fluido pleural (24), e sangue (199); 178 isolados no período pré-implantação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente e 81 no período pós-implantação. Houve um declínio de 20,3 para 3,97 casos / 1000 pessoas em crianças com <2 anos de idade ($p = 0,0012$) após a introdução de vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Um declínio não significativo foi observado em crianças de 2 a <15 anos de idade [15]. No atual estudo, 2 casos de hemocultura positiva para pneumococo (0,7%) pertenciam a faixa etária de 3 a 36 meses e um caso (0,4%) maior de 36 meses, demonstrando queda na frequência do pneumococo a partir de isolados de crianças advindas da comunidade.

É importante notar as limitações desse estudo visto que informações sobre o estado vacinal de cada paciente incluído não foi conhecido. No entanto, a cobertura vacinal da vacina pneumocócica 10-valente foi reconhecida como mais de 90% no público alvo, no período em que esse estudo foi realizado [16], o que nos permite supor que a maioria dos nossos casos tinham recebido essa vacina. Ademais, não foi determinado o sorotipo das cepas isoladas de pneumococo. Contudo, a escolha dos sorotipos contemplados na vacina pneumocócica conjugada 10-valente levou em consideração a frequência dos sorotipos, tendo sido escolhidos os mais prevalentes. A expectativa no Brasil foi de prevenção de 75,7% dos sorotipos circulantes [17]. Diante disso, a não determinação dos sorotipos isolados nesse estudo pode ter superestimado a ocorrência de doença pneumocócica invasiva prevenível por vacina, pois é possível especular que alguma das três cepas isoladas não tenha sorotipo contemplado na vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

Em conclusão, encontramos uma frequência de bacteremia pneumocócica no grupo etário beneficiado pela implementação universal da vacina pneumocócica 10-

valente inferior às frequências relatadas na literatura antes da disponibilidade das vacinas pneumocócicas conjugadas. Tal achado sugere impacto dessa vacinação na redução da doença bacterêmica em crianças procedentes da comunidade.

Referências

1. Campos JM, McNamara AM, Howard BJ. Clinical and Pathogenic Microbiology. 2th edition. USA: Mosby; 1994. Specimen collection and Processing. In Howard BJ, Keiser JF, Smith TF, Weissfield AS, Tilton RC. Editors; pp. 11.213–42.
2. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 12th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2007. p. 779.
3. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken Jr GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Ann Emerg Med 1993;22:1198-210.
4. Powell KR. Fever without a focus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000, p.742-44.
5. Machado BM, Cardoso DM, de Paulis M, Escobar AM, Gilio AE. Fever without source: evaluation of a guideline. J Pediatr (Rio J) 2009;85:426-32.
6. Brasil. Ministério da Saúde. SUS oferece duas novas vacinas para seis milhões de crianças, 01 de fevereiro de 2010. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=1450&CO_NOTICIA=11080> Acesso em: 13 Ago 2014.
7. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis. 2002;34:434-40.
8. McGowan JE Jr, Bratton L, Klein JO, et al. Bacteremia in febrile children seen in a “walk-in” pediatric clinic. N Engl J Med. 1973;288:1309 –12.

9. Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, et al. Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:512–17.
10. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use heptavalente pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:485-9.
11. Wilkinson M, Bullock B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med.* 2009;16:220-5.
12. Inshimine P. The evolving approach to the Young child Who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:1087-115.
13. Toltz P, Jacobs MR. The epidemiology of childhood pneumococcal disease in the United States in the era of conjugate vaccine use. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19:629-45.
14. Klein JO. Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:584-8.
15. dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine.* 2013;31:6150-54.

16. Hirose TE, Maluf EM, Rodrigues CO. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile preand post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:130-5.

17. Menezes AP, Campos LC, Santos MS, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000–2007. *Vaccine*. 2011;29:1139–44.

Tabela 1. Frequência de bacteremia por síndrome clínica em crianças atendidas entre abril/2011 e abril/2012

Síndrome Clínica	Número de casos	Bactérias isoladas
Infecção Respiratória Aguda		
Alta	138	-
Baixa	250	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=3) <i>Haemophilus</i> (n=2) <i>Neisseria meningitidis</i> (n=1) <i>Streptococcus agalactiae</i> (n=1)
Febre Sem Sinais de Localização	78	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=1)
Infecção Intestinal	23	Estreptococo viridans (n=1)

Tabela 2. Frequência de bacteremia por faixa etária em crianças atendidas entre abril/2011 e abril/2012

Faixa etária	N (%)	Bactérias isoladas
≤ 28 dias	8 (1,4)	-
29 – 90 dias	41 (7,2)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (n=1)
3 – 36 meses	295 (51,8)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=2) <i>Neisseria meningitidis</i> (n=1) Estreptococo viridans (n=1)
> 36 meses	226 (39,6)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=1) <i>Haemophilus</i> (n=2) <i>Acinetobacter baumannii</i> (n=1)

VII. RESULTADOS

No período do estudo, hemocultura foi coletada de 833 pacientes com idade menor ou igual a 18 anos no hospital em que esse estudo foi realizado. Desses, 218 (26,2%) tiveram a hemocultura coletada após a admissão, ou seja, durante a hospitalização, 30 (3,6%) foram transferidos de outro hospital e 15 (1,8%) não tiveram os seus prontuários localizados para verificação da procedência. A hemocultura desses 15 pacientes foi negativa.

Desta forma, esse grupo de estudo foi constituído por 570 pacientes em que a idade variou entre 12 dias e 18 anos, com mediana igual a 2 anos (intervalo interquartil 9,4 meses – 5 anos), sendo que 52,6% eram do sexo masculino. 391 (68,6%) pacientes necessitaram de hospitalização. A tabela 1 apresenta a frequência dos pacientes por faixa etária.

Tabela 1. Frequência dos pacientes do grupo de estudo estratificado por faixa etária.

Faixa etária	Frequência n (%)
≤ 28 dias (recém-nascidos)	8 (1,4)
29 a 90 dias (pequenos lactentes)	41 (7,2)
3 a 36 meses	295 (51,8)
> 36 meses	226 (39,6)

Dos 519 pacientes com dados antropométricos disponíveis, 515 tinham idade inferior a 10 anos, entre os quais foi detectado peso adequado para a idade (n=430;

83,5%), peso elevado para idade (n=33; 6,5%), baixo peso e muito baixo peso para idade (n=26; 5% para cada). Dos 4 pacientes com idade maior ou igual a 10 anos, 3 (75%) eram eutróficos e 1 (25%) tinha magreza extrema. Doença crônica debilitante foi apresentada por 111 casos (19,5%), tendo sido as mais frequentes doença falciforme (31,5%), síndrome genética (11,7%) e neuropatia (10,8%). A tabela 2 apresenta as frequências das doenças crônicas.

Tabela 2. Frequência das doenças crônicas debilitantes apresentadas por 111 casos de pacientes pediátricos em que a hemocultura foi coletada no momento inicial do atendimento.

Doença crônica debilitante	Frequência n (%)
Doença falciforme	35 (31,5)
Síndrome genética	13 (11,7)
Neuropatia	12 (10,8)
Hepatopatia	11 (9,9)
Asma	10 (9)
Gastropatia	7 (6,3)
HIV	5 (4,5)
Nefropatia	5 (4,5)
Cardiopatia	4 (3,6)
Dermatopatia	3 (2,7)
Fibrose cística	3 (2,7)
ARJ	1 (0,9)
Esferocitose	1 (0,9)
Vasculopatia	1 (0,9)

Informação sobre o uso prévio de antibiótico para tratamento da doença atual estava disponível para 402 casos (70,5%), dos quais 103 (25,6%) referiram ter usado antibiótico, que foram Amoxicilina (n=55; 53,4%), Cefalosporina (n=23; 22,3%), Amoxicilina com Clavulanato (n=9; 8,7%), Penicilina (n=8, 7,8%), Macrolídeo (n=5; 4,9%), Sulfametoxazol-Trimetoprim (n=2; 1,9%) e Rifampicina (n=1; 1%).

As queixas clínicas mais frequentes foram febre (80,5%), tosse (53,5%), vômito (25,6%), coriza (22,8%) e dispneia (21,4%). Os seguintes sinais de gravidade foram descritos: tiragem sub-costal (7,4%), aleteo nasal (1,6%), toxemia (1,4%), estridor (0,5%) e cianose (0,4%). Nenhum paciente apresentou convulsão. Foram também detectados no exame físico crépitos (17,0%), petéquias (1,9%) e sinais de irritação meníngea (0,9%). Infecção Respiratória Aguda foi o diagnóstico mais frequente (n=388; 68,0%), seguida por Febre sem Sinais de Localização (n=78; 13,7%), Celulite (n=66; 11,6%), Infecção Intestinal (n=23; 4,0%), Infecção do Trato Urinário (n=10; 1,8%) e outros diagnósticos (n=5; 0,9%). Dos pacientes com Infecção Respiratória Aguda, 250 (64,4%) apresentavam comprometimento das vias aéreas inferiores, sendo assim considerados casos de Infecção das Vias Aéreas Inferiores enquanto que 138 (35,6%) não apresentavam comprometimento das vias aéreas inferiores, sendo assim considerados casos de Infecção das Vias Aéreas Superiores. Dos 250 casos de Infecção das Vias Aéreas Inferiores, 192 (76,8%) tiveram radiografia de tórax realizada, sendo a mesma considerada alterada em 115 casos (60%): 58 (50,4%) apresentavam infiltrado pulmonar e 57 (49,6%) apresentavam condensação. As tabelas 3, 4, 5, 6 e 7 apresentam a frequência de dados clínicos por diagnóstico.

A hemocultura foi positiva em 22 (3,8%) casos, sendo *Streptococcus pneumoniae* (n=3; 0,5%) a bactéria patogênica mais frequentemente isolada. Estafilococo coagulase-

negativo foi identificado em 13 (2,3%) hemoculturas nas quais foi considerado contaminante pois todos os pacientes tiveram o isolamento realizado em apenas uma amostra e estavam fora da faixa etária do período neonatal. As demais bactérias isoladas foram: *Haemophilus* (n=2; 0,4%), meningococo, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae* e *Acinetobacter baumannii* (n=1; 0,2% cada). Tivemos então frequência de 1,57% de bacteremia. A Tabela 8 apresenta as bactérias isoladas do sangue por síndrome clínica. Nenhum episódio de bacteremia foi detectado entre os pacientes com Celulite, Infecção do Trato Urinário ou Outros Diagnósticos. Dois casos de bacteremia pneumocócica pertenciam a faixa etária entre 3 e 36 meses e um caso tinha mais de 36 meses de vida, o que significa 0,7% de bacteremia pneumocócica no primeiro grupo e 0,4% de bacteremia pneumocócica no segundo grupo. A Tabela 9 mostra resultado das hemoculturas por faixa etária.

Não houve diferença na leucometria total dos pacientes com hemocultura positiva ou negativa (12.100 [Intervalo interquartil: 6.950-15.250] vs. 11.000 [7.900-14.900], p= 0,9). No entanto, presença de neutrófilos jovens foi mais frequente nos pacientes com bacteremia quando esses foram comparados com os pacientes sem bacteremia (100% vs. 40%; p<0,001). Diferença semelhante foi encontrada quando essa mesma comparação foi realizada entre os pacientes com Infecção Respiratória Aguda (100% vs. 41%, p = 0,002). Considerando todos os pacientes, o número de neutrófilos jovens foi maior (mediana [intervalo interquartil]: 325 [275-1.106]) para crianças com hemocultura positiva do que para crianças com hemocultura negativa (mediana [intervalo interquartil]: 0 [0-259]) (p<0,001). Quando essa última comparação foi realizada entre as crianças com diagnóstico de Infecção Respiratória Aguda, a diferença estatisticamente significativa também foi encontrada (325 [302-1442] versus 0 [0-288],

$p=0,002$). O valor preditivo do número de neutrófilos jovens para bacteremia foi avaliado pela curva ROC, tendo se encontrado que a área sob a curva foi 0,8114 (Intervalo de Confiança 95%: 0,73934-0,88349), $p = 0,04$. O número 242 neutrófilos jovens foi considerado o ponto de corte com sensibilidade de 100% e especificidade de 73,5%, valor preditivo negativo 100%, valor preditivo positivo 6,5%. A curva ROC está apresentada na Figura 1. Na Figura 2 estão representadas as medianas e respectivo intervalo interquartil do número de neutrófilos jovens das crianças com Infecção Respiratória Aguda com e sem bacteremia. Calculamos o índice de Neutrófilos jovens considerando no numerador o número total de neutrófilos jovens e no denominador o número total de neutrófilos. Esse índice foi significativamente mais alto nas crianças com hemocultura positiva (0,061 [0,0286 – 0,257] versus 0 [0 – 0,0338] - $p<0,001$). Ao realizarmos a curva ROC (Figura 3) a área sob a curva foi 0,8613 (Intervalo de Confiança 95%: 0,76 – 0,96), tendo-se encontrado o valor 0,0606 como o ponto de corte com melhor desempenho (sensibilidade 71,43%, especificidade 83,86%), com valor preditivo negativo 99,4% e valor preditivo positivo de 6,74%.

A comparação da idade (1,1 [0,4-5,5] versus 2 [0,8-5,0] anos; $p=0,7$) e do sexo (77,8% versus 52,2% para meninos; $p=0,2$) nas crianças com ou sem hemocultura positiva não apresentou diferença estatisticamente significativa. No entanto, entre as crianças com hemocultura positiva 22,2% tinham infecção por HIV enquanto que entre as crianças com hemocultura negativa 0,5% tinham infecção por HIV, o que foi estatisticamente significativo ($p=0,002$). Em relação a outros exames laboratoriais, não houve diferença estatisticamente significativa quando o VHS e a proteína C reativa foram comparados em relação as crianças terem ou não hemocultura positiva. No total, seis crianças foram submetidas a punção lombar e a mesma foi normal em todas.

Dos 391 pacientes hospitalizados, 298 (76,2%) tiveram alta após ter melhorado do quadro clínico apresentado na admissão, 91 (23,3%) foram transferidos para outra unidade hospitalar e 2 (0,5%) evoluíram para óbito, ambos com hemocultura negativa. Em relação ao tratamento farmacológico, 425 (74,6%) fizeram uso de antitérmico, 396 (69,5%) receberam antibiótico, 199 (34,9%) fizeram uso de hidratação parenteral, 173 (30,4%) receberam broncodilatador, 140 (24,6%) receberam corticosteroides e 53 (9,3%) oxigênio. As nove crianças que tiveram hemocultura positiva foram tratadas com antibiótico. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada na frequência dos itens do tratamento.

Tabela 3. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Infecção Respiratória Aguda (n=388).

Dados Clínicos n(%)
História
Febre 326 (84)
Tosse 305 (78,6)
Coriza 130 (39,5)
Cansaço 122 (31,4)
Vômito 105 (27,1)
Obstrução nasal 76 (19,6)
Exame Físico
Taquipneia 139/313 (44,4)
Febre 324 (42)
Tiragem 98 (25,3)
Sibilo 98 (25,3)
Crépito 97 (25)

Tabela 4. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Febre Sem Sinais de Localização (n=78).

Dados Clínicos n (%)
História
Febre 68 (87,2)
Vômitos 20 (25,6)
Cefaleia 11 (14,1)
Exame Físico
Febre 34/64 (53,1)
Palidez 6 (7,7)
Irritabilidade 4 (5,1)
Petéquias 3 (3,8)
Sinais Meníngeos 2 (2,6)

Tabela 5. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Celulite (n=66).

Dados Clínicosn (%)
História
Febre 37 (56,1)
Lesões de pele 34 (51,5)
Edema 27 (40,3)
Exame Físico
Edema 66 (100)
Febre 16/58 (27,6)
Palidez 6 (9,1)

Tabela 6. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Infecção Intestinal (n=23).

Dados Clínicos n (%)
História
Diarreia 23 (100)
Febre 19 (82,6)
Vômitos 12 (52,2)
Exame Físico
Febre 5/19 (26,3)
Palidez 4 (17,4)
Petéquia 2 (8,7)

Tabela 7. Frequência de dados clínicos dos pacientes diagnosticados com Infecção do Trato Urinário (n=10).

Dados Clínicosn (%)
História
Febre 9 (90,0)
Alteração Urinária 6 (60,0)
Vômitos 3 (30,0)
Dor abdominal 3 (30,0)
Exame Físico
Febre 2/9 (22,2)
Palidez 1 (10)

Tabela 8. Frequência de bacteremia por síndrome clínica em crianças atendidas entre abril/2011 e abril/2012.

Síndrome Clínica	Número de casos	Bactérias isoladas
Infecção Respiratória Aguda		
Alta	138	-
Baixa	250	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=3) <i>Haemophilus</i> (n=2) <i>Neisseria meningitidis</i> (n=1) <i>Streptococcus agalactiae</i> (n=1)
Febre Sem Sinais de Localização	78	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=1)
Infecção Intestinal	23	<i>Estreptococos viridans</i> (n=1)

Tabela 9. Frequência de bacteremia por faixa etária em crianças atendidas entre abril/2011 e abril/2012.

Faixa etária	N (%)	Bactérias isoladas (% por grupo)
≤ 28 dias	8 (1,4)	-
29 – 90 dias	41 (7,2)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (n=1, 2%)
3 – 36 meses	295 (51,8)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=2; 0,7%) <i>Neisseria meningitidis</i> (n=1; 0,3%) Estreptococo viridans (n=1; 0,3%)
> 36 meses	226 (39,6)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=1; 0,4%) <i>Haemophilus</i> (n=2; 0,88%) <i>Acinetobacter baumannii</i> (n=1; 0,4%)

Figura 1. Curva ROC – Número de neutrófilos jovens para bacteremia.

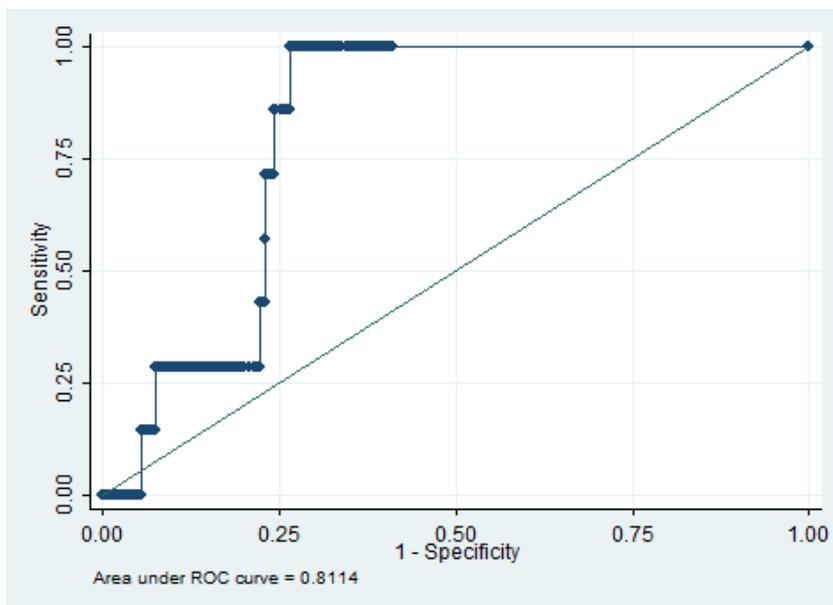


Figura 2. Box Plot - Número de neutrófilos jovens das crianças com Infecção Respiratória Aguda com e sem bacteremia.

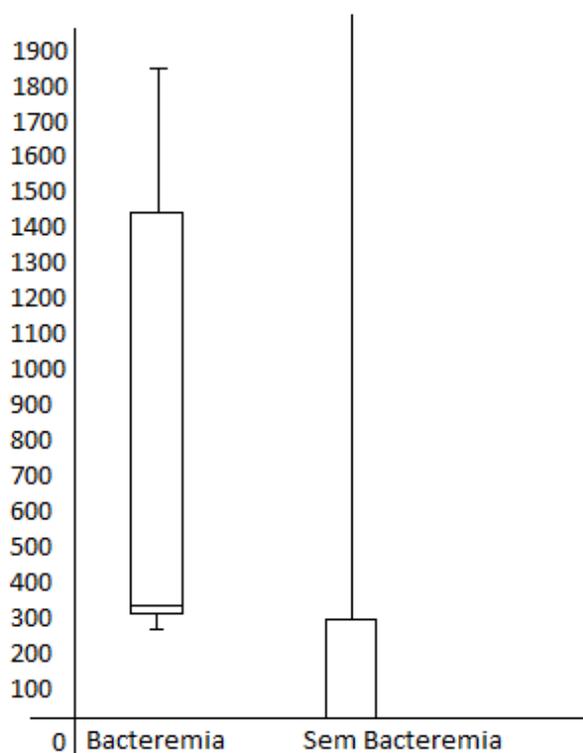
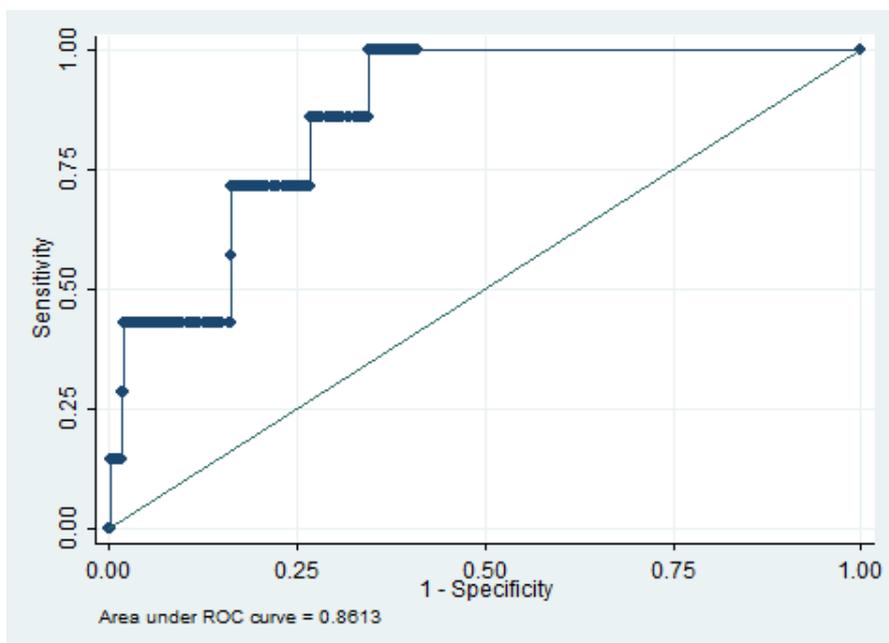


Figura 3. Curva ROC – Índice de neutrófilos jovens por neutrófilos totais para bacteremia.



VIII. DISCUSSÃO

Este estudo apresentou a frequência de bacteremia em pacientes da faixa etária pediátrica advindos da comunidade, no período após a implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Pouco mais da metade dos pacientes estavam na faixa etária de 3 a 36 meses, sendo este o principal grupo a ser beneficiado com a implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente no Brasil.

A maior parte dos pacientes do estudo estavam com boa saúde nutricional, apresentando peso adequado para idade. A doença crônica mais frequentemente apresentada foi a anemia falciforme, o que já era esperado, visto que essa doença apresenta incidência de um caso para 650 crianças que nascem no estado da Bahia por ano. (Almeida et al, 2006)

Foram apresentadas como principal queixa clínica febre, tosse, vômito, coriza e dispneia. Nossos dados corroboram com estudos anteriores que apresentam febre como principal causa de procura por atendimento médico (Slater & Krug, 1999; Ishimine, 2007; ACEP, 2003).

Em um estudo realizado em Utah entre 1993 e 1999 (Byington et al, 2002), no período anterior ao uso das vacinas conjugadas, mostrou 11,4% de bacteremia em pacientes com diagnóstico de pneumonia comunitária não complicada, sendo 10,9% das hemoculturas positivas por *S. Pneumoniae*. Um estudo em Boston (McGowan et al, 1973), também anterior a introdução das vacinas conjugadas, analisou 708 hemoculturas, apresentando 4,37% de bacteremia. Outro estudo com 1202 hemoculturas coletadas (Bandyopadhyay et al, 2002), de crianças entre 3 e 36 meses,

após introdução da vacina conjugada H. influenzae tipo b, mostrou 3% de bacteremia oculta, sendo *S. pneumoniae* o organismo mais prevalentes (84%). No atual estudo, apresentamos frequência de bacteremia de 1,57%.

No estudo Northern California Kaiser Permanente, Black et al., em 2004, descreveram queda da doença invasiva por pneumococo em menores de 5 anos de 54 a 70 casos/100000 pessoas/ano para 9,5 casos/100000 pessoas/ano, havendo declínio de doença invasiva por pneumococo por todos os sorotipos, não apenas os cobertos pela PCV7. Wilkinson et al., em 2009, avaliaram 8413 hemoculturas colhidas de crianças com febre sem sinais localizatórios com idade de 3 a 36 meses vacinadas contra pneumococo e evidenciou positividade de 0,26% (3 a 12 meses), 0,17% (12 a 24 meses) e 0,52% (24 a 36 meses). Houve ainda, diminuição de 25% de doença invasiva pelo pneumococo em crianças maiores de 5 anos, surtindo efeito rebanho (Ishimine, 2007; ACEP, 2003; Toltziz et al, 2005; Klein, 2002). No Brasil, um estudo realizado com pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo a partir de Janeiro de 2006 a setembro de 2012, um total de 259 pacientes foram diagnosticados com a doença pneumocócica invasiva e as estirpes de *S. pneumoniae* foram isolados a partir do fluido cerebrospinal (36), fluido pleural (24), e sangue (199); 178 isolados no período pré-implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente e 81 no período pós-implementação. Houve um declínio de 20,3 para 3,97 casos / 1000 pessoas em crianças com <2 anos de idade ($p = 0,0012$) após a introdução de PCV10. Um declínio não significativo foi observado em crianças de 2 a <15 anos de idade (dos Santos et al, 2013) No atual estudo, 2 casos de hemocultura positiva para pneumococo (0,7%) pertenciam a faixa etária de 3 a 36 meses e um caso (0,4%) maior de 36 meses,

demonstrando queda na frequência do pneumococo a partir de isolados de crianças advindas da comunidade.

A contagem de leucócitos total no hemograma tem sido bastante considerada tendo em vista a associação de risco aumentado de bacteremia com aumento do número de leucócitos, especialmente quando o agente for o pneumococo ou *E. coli* (Peltola et al, 2006). Porém, quando se trata de salmonela, *Staphylococcus aureus* e meningococo, essa relação não foi observada (Inshimine, 2007). A presença, ou alteração no leucograma mostrando leucócitos totais maior ou igual a 15000 ou relação entre neutrófilos jovens e neutrófilos maior que 0,2 ou contagem absoluta de neutrófilos maior que 10000, indica realização de hemocultura (Sur et al, 2007). No presente estudo, não foi observada relação entre bacteremia e aumento de leucócitos totais. No entanto a relação foi significativa, quando comparado o número total de neutrófilos jovens entre pacientes com hemocultura positiva e hemocultura negativa. Quando calculamos o índice de neutrófilos jovens por neutrófilos totais, este também foi significativamente maior em pacientes com hemocultura positiva.

Estudos anteriores (Pratt & Attia, 2007; Manzano et al, 2015), levaram em consideração a contagem total de leucócitos como preditor de doença bacteriana grave, incluído não apenas presença de bacteremia, com também diagnósticos de pneumonia grave, ITU, meningite, artrite séptica, celulites e gastroenterites invasivas. Neste estudo não avaliou gravidade clínica dos pacientes dentro das síndromes clínicas. Em um estudo sobre doença meningocócica invasiva (Demissie et al, 2013), 33 e 37% dos casos apresentavam contagem total de leucócitos e número absoluto de neutrófilos dentro dos limites de normalidade, o que foi descrito como falsamente tranquilizador. Neste mesmo estudo, 78% dos casos apresentavam mais de 500 neutrófilos jovens e o índice

de neutrófilos jovens por neutrófilos totais foi maior que 0.2 em 64% dos casos. A imposição de pontos de corte pode ser um erro na utilização dos marcadores. O marcador deve ser interpretado de acordo com o valor obtido de cada paciente: quanto maior o resultado, maior a probabilidade de haver infecção bacteriana invasiva. Como já relatado, nossos resultados estão fora dos pontos de corte previamente determinados, mas nos mostrou resultados estatisticamente significantes quando comparados pacientes com e sem bacteremia.

Em estudo anterior, comorbidades, como o HIV, alcoolismo e cirrose não pareceu influenciar o desenvolvimento de Doença pneumocócica invasiva (dos Santos et al, 2013), No entanto, no atual estudo, presença de comorbidades não aumentaram o risco de bacteremia, exceto quando comparamos apenas pacientes com HIV, tendo apresentado diferença estatisticamente significativa, demonstrando que a presença do HIV é fator de risco positivo para bacteremia.

É importante notar as limitações desse estudo visto que informações sobre o estado vacinal de cada paciente incluído não foi conhecido. No entanto, a cobertura vacinal da vacina pneumocócica 10-valente foi reconhecida como mais de 90% no público alvo, no período em que esse estudo foi realizado (Hirose et al, 2015), o que nos permite supor que a maioria dos nossos casos tinham recebido essa vacina. Ademais, não foi determinado o sorotipo das cepas isoladas de pneumococo. Contudo, a escolha dos sorotipos contemplados na vacina pneumocócica conjugada 10-valente levou em consideração a frequência dos sorotipos, tendo sido escolhidos os mais prevalentes. A expectativa no Brasil foi de prevenção de 75,7% dos sorotipos circulantes (Menezes et al, 2011). Diante disso, a não determinação dos sorotipos isolados nesse estudo pode ter superestimado a ocorrência de doença pneumocócica

invasiva prevenível por vacina, pois é possível especular que alguma das três cepas isoladas não tenha sorotipo contemplado na vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Realização de estudo detalhando quais sorotipos de pneumococo ainda são encontrados em isolados de hemocultura, se são os mesmos englobados pela vacina pneumocócica 10-valente e perfil de resistência.

X. CONCLUSÕES

Em conclusão, encontramos uma freqüência de bacteremia pneumocócica no grupo etário beneficiado pela implementação universal da vacina pneumocócica 10-valente inferior às freqüências relatadas na literatura antes da disponibilidade das vacinas pneumocócicas conjugadas. Tal achado sugere impacto dessa vacinação na redução da doença bacterêmica em crianças procedentes da comunidade.

Foi observada uma associação significativa entre aumento no número de neutrófilos jovens e bacteremia, bem como o índice de neutrófilos jovens por neutrófilos totais, sendo significativamente maior em pacientes com hemocultura positiva.

XI. SUMMARY

FREQUENCY BACTEREMIA IN PEDIATRIC PATIENTS AFTER THE IMPLEMENTATION OF THE VACCINE PNEUMOCOCCAL CONJUGATE 10-VALENTE.

Introduction: Bacteremia means the presence of circulating bacteria in the blood and is considered a serious situation. The table may start with fever, the doctor must differentiate between the prodrome of self-limited benign disease and a serious bacterial disease. **Objective:** To estimate the frequency of bacteremia among children Who come from the community to be seen at a pediatric unit, after the universal implementation of pneumococcal conjugate vaccine 10. **Methods:** A retrospective cross-sectional study in Complex Pediatric Service Hospital Professor Edgard Santos, between April 2011 and April 2012. Identified in the record book of bacteriology laboratory, all patients aged ≤ 18 years who had blood cultures collected at baseline of care. After review of the medical charts when they were collected clinical and demographic data, the cases from the community were included. **Results:** Overall, 570 patients were enrolled. Whose ages ranged between 12 days and 18 years, median 2 years, and 52.6% were male. There were 8 (1.4%) patients aged less than or equal to 28 days (newborn), 41 (7.2%) aged between 29 and 90 days (small infants), 295 (51.8%) with aged 3 and 36 months and 226 (39.6%) aged more than 36 months. Blood cultures were negative in 548 (96.1%) cases, and *Streptococcus pneumoniae* (n = 3, 0.5%) was the most frequently isolated pathogenic bacteria. The other recovered bacteria were: *Haemophilus* (n = 2; 0.4%), meningococcus, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae* and

Acinetobacter baumannii (n = 1, 0.2% each). Two cases of pneumococcal bacteremia were aged between 3 and 36 months and one case was above 36 months-old. That is, the frequency of pneumococcal bacteremia in the former group was 0.7% and in the latter group was 0.4%. **Conclusion:** The frequency of pneumococcal bacteremia was lower than the one reported in the literature in the era before the pneumococcal conjugate vaccine 10.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campos JM, McNamara AM, Howard BJ. Clinical and Pathogenic Microbiology. 2th edition. USA: Mosby; 1994. Specimen collection and Processing. In Howard BJ, Keiser JF, Smith TF, Weissfeld AS, Tilton RC. Editors; pp. 11.213–42.
2. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 12th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2007. p. 779.
3. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken Jr GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med* 1993;22:1198-210.
4. Powell KR. Fever without a focus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000, p.742-44.
5. Machado BM, Cardoso DM, de Paulis M, Escobar AM, Gilio AE. Fever without source: evaluation of a guideline. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85: 426-32.
6. Baltimore RS, Bogue CW. Gellis & Karan's current pediatric therapy. 17th Edition. USA: Elsevier Science; 2002. Infections Disease – Foci of Infection. In: Burg FD, Polin RA, Ingelfinger JR, Gershon AA, Editors; pp. 39–256.
7. Klein JO. Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:584-8
8. Brasil. Ministério da Saúde. SUS oferece duas novas vacinas para seis milhões de crianças, 01 de fevereiro de 2010. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>

/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=1450&CO_NOTICIA=11080> Acesso em: 13 Ago 2014.

9. Brandileone MC, Casagrande ST, Guerra ML, Zanella RC, Andrade AL, Di Fabio JL. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *J Med Microbiol* 2006;55:567-74.

10. Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics* 2006;117:1695.

11. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics* 2012;129:e590-6.

12. Chancey RJ, Jhaveri R. Fever without localizing signs in children: a review in the post-Hib and postpneumococcal era. *Minerva Pediatr* 2009;61:489-501.

13. Slater M, Krug SE. Evaluation of the Infant with fever without source: a evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am.* 1999; 17 (1): 97-126

14. Avner JR, Baker MD. Management of fever in infants and children. *Emerg Med Clin North Am.* 2002; 20 (1): 49-67

15. Haper MB. Update on the management of febrile infant. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2004; (5): 5-12

16. Inshimine P. The evolving approach to the Young child Who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am.* 2007; 25 (4): 1087-115.

17. ACEP clinical policies committee and clinical policies subcommittee on pediatric fever clinical Policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med.* 2003; 42 (4): 530-45

18. Sur DK, Bukont EL. Evaluating fever undentifiable source in young cildren. *Am Fam Physician*. 2007; 75 (12): 1805-11.
19. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr*. 1985;107:855-60.
20. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia fot febrile young children in the post-Haemophilus influenza type b era. *Arch Pediare Adolesc Med* 1998; 152 (7): 624-8.
21. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KI. Occult bacteremia from a pediatric emergency departament: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics*. 2000; 106 (3): 505-11.
22. Toltziz P, Jacobs MR. The epidemiology of childhood pneumococcal disease in the United States in the era of conjugate vaccine use. *Infect Dis Clin North Am*. 2005; 19 (3): 629-45.
23. Grando IM, Moraes Cd, Flannery B, Ramalho WM, Horta MA, Pinho DL, Nascimento GL. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children up to two years of age in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2015 Feb;31(2):276-84.
24. dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine*. 2013;31:6150-54.

25. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. American Society for Microbiology; 2007.
26. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. Arch Dis Child 2006;91:351-356.
27. World Health Organization. 2008. Integrated Management of Childhood Illness chart booklet (WC 503.2). Geneva: WHO [online]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241597289_eng.pdf. Accessed January 15, 2009.
28. Nascimento-Carvalho CM. 2001. Physical signs in children with pneumonia. Indian Pediatr. 38:307-308.
29. World Health Organization. 2008. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva: WHO [WHO website]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241595070_A_eng.pdf. Accessed July 13, 2009.
30. Adaptado de Organización Mundial de la Salud. Curso de capacitación sobre la evaluación del crecimiento del niño. Versión 1, Noviembre 2006. Ginebra, OMS, 2006.
31. Almeida AM, Godinho TM, Teles MS, et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife, 6: 85-91, jan. / mar., 2006
32. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis. 2002;34:434-40.

33. McGowan JE Jr, Bratton L, Klein JO, et al. Bacteremia in febrile children seen in a “walk-in” pediatric clinic. *N Engl J Med.* 1973;288:1309–12.
34. Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, et al. Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-*Haemophilus influenzae* era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:512–17.
35. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use heptavalente pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:485-9.
36. Wilkinson M, Bullock B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med.* 2009;16:220-5.
37. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr.* 2006;149:721-4.
38. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int.* 2007;49:31-5.
39. Manzano S, Bailey B, Gervaix A, et al. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child.* 2011;96:440-6
40. Demissie DE¹, Kaplan SL, Romero JR, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1070-2

41. Hirose TE, Maluf EM, Rodrigues CO. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile preand post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:130-5.

42. Menezes AP, Campos LC, Santos MS, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000–2007. *Vaccine*. 2011;29:1139–44.

XIII. ANEXOS

XIII.1 Anexo 1
FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS
Projeto Bacteremia na faixa Etária Pediátrica

Número de ordem: _____ SMART (prontuário): _____ Iniciais: _____

Data de Nascimento: ___/___/_____ Data de atendimento: ___/___/_____

Hospitalizado: (1) Sim (2) Não Caso sim, data da alta: ___/___/_____

Condições de alta: (1) Melhorado (2) Transferido (3) Óbito

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

Nome da mãe: _____

Telefone(s) para contato: _____

1.HMA: coletar dados da primeira avaliação

Dados clinicos	Sim	Não	SR	Há quantos dias (SR 99)
Tosse	1	2	9	
Febre	1	2	9	
Hipoatividade	1	2	9	
Cianose	1	2	9	
Coriza	1	2	9	
Espirro	1	2	9	
Obstrução nasal	1	2	9	
Vômito	1	2	9	
Diarréia	1	2	9	
Dor abdominal	1	2	9	
Cansaço	1	2	9	
Piado	1	2	9	
Convulsão	1	2	9	

Sonolência	1	2	9	
Irritabilidade	1	2	9	
Ausencia de ingestão de líquidos	1	2	9	
Alteração urinária: _____	1	2	9	
Rash cutâneo: _____	1	2	9	
Outro 1: _____	1	2	9	
Outro 2: _____	1	2	9	

2. EF: coletar dados da primeira avaliação em que há registro

Peso (Kg): _____ em ___/___/_____ Est. (cm): _____ em ___/___/_____

FR: _____ em ___/___/_____ Antes do uso de anti-térmico: (1) Sim (2) Não

FC: _____ em ___/___/_____ Antes do uso de anti-térmico: (1) Sim (2) Não

Temperatura (°C): ___ em ___/___/_____ Antes do uso de anti-térmico: (1) Sim (2) Não

TEC: _____ em ___/___/_____ Antes do uso de anti-térmico: (1) Sim (2) Não

Dados clínicos	Sim	Não	SR	Data avaliação
Hipoatividade	1	2	9	___/___/_____
Cianose	1	2	9	___/___/_____
Aleteo nasal	1	2	9	___/___/_____
Crépito	1	2	9	___/___/_____
Sibilo	1	2	9	___/___/_____
Tiragem subcostal	1	2	9	___/___/_____
Tiragem intercostals	1	2	9	___/___/_____
Tiragem indeterminada	1	2	9	___/___/_____
Convulsão	1	2	9	___/___/_____
Sonolencia	1	2	9	___/___/_____
Estridor em repouso	1	2	9	___/___/_____
Irritabilidade	1	2	9	___/___/_____
Toxemia	1	2	9	___/___/_____
Palidez	1	2	9	___/___/_____
Edema, onde? _____	1	2	9	___/___/_____

Estremidades frias	1	2	9	___/___/_____
Sinais de irritação meningea: _____	1	2	9	___/___/_____
Petéquias, onde? _____	1	2	9	___/___/_____
Outro 1: _____	1	2	9	___/___/_____
Outro 2: _____	1	2	9	___/___/_____
Outro 3: _____	1	2	9	___/___/_____

3. Antecedentes

3.1. Uso prévio de antibiotico: (1) Sim (2) Não (9) SR

Caso sim, qual: _____ há quanto tempo: _____

Última dose: ___/___/_____

3.2. Portador de doença crônica: (1) Sim (2) Não (9) SR

Caso sim, qual: _____

3.3. Alguém fuma em casa: (1) Sim (2) Não (9) SR

Caso sim, quem: _____ Quantos cigarros por dia: _____

3.4. Uso de vacina

3.4.1 Tetra: (1) Sim (2) Não (9) SR

Caso sim, quantas doses: _____

3.4.2 Pneumococo conjugada: (1) Sim (2) Não (9) SR

Caso sim, qual: (1) PCV 7 (2) PCV 10 (3) PCV 13 Quantas doses: _____

3.4.3 Meningococo C conjugada: (1) Sim (2) Não (9) SR

Caso sim, quantas doses: _____

4. Investigação complementar

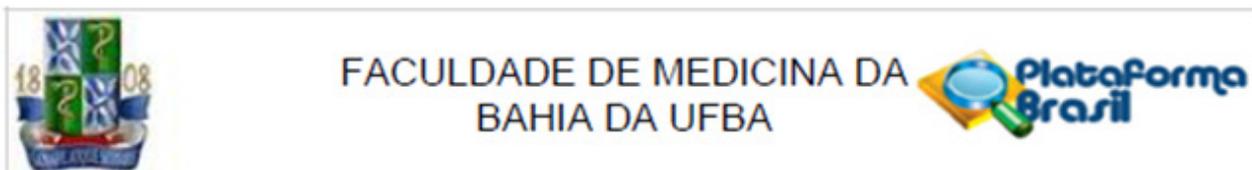
Hemograma	_____	(99) não realizado
Hematocrito	_____	(99) não realizado
Leucócitos	_____	(99) não realizado
Neutrófilos	_____	(99) não realizado
Bastões	_____	(99) não realizado
Segmentados	_____	(99) não realizado
Eosinófilos	_____	(99) não realizado
Basófilos	_____	(99) não realizado
Linfócitos	_____	(99) não realizado
Típico	_____	(99) não realizado
Atípicos	_____	(99) não realizado
Monócitos	_____	(99) não realizado
VHS (1a hora)	_____	(99) não realizado
Proteína C reativa	_____	(99) não realizado
Sumário de urina		(99) não realizado
ph	_____	
densidade	_____	
nitrito	_____	
células	_____	
bactérias	_____	
cilindros	_____	
Radiografia de tórax		(99) não realizado
(1) Anormal: _____		(2) Normal
Punção lombar		(99) não realizado
(1) Anormal: _____		(2) Normal

5. Tratamento

Antibiótico	Sim	Não	SR	Data inicio	Data fim	Dose	Intervalo
Penicilina Cristalina	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Ampicilina	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Oxacilina	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Amicacina	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Gentamicina	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Cefotaxima	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Ceftriaxone	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Tobramicina	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Outro 1: _____	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Outro 2: _____	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Outro 3: _____	1	2	9	__/__/__	__/__/__		
Outro 4: _____	1	2	9	__/__/__	__/__/__		

Medicamento	Sim	Não	SR	Data inicio	Data fim	Dose	Intervalo	Qual
Broncodilatador	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Broncodilatador 2	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Broncodilatador 3	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Antitérmico	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Antitérmico 2	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Corticóide	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Corticóide 2	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Corticóide 3	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Hidratação	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Oxigênio	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Outro 1	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Outro 2	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Outro 3	1	2	9	__/__/__	__/__/__			
Outro 4	1	2	9	__/__/__	__/__/__			

XIII.2. Anexo 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Frequência e fatores de risco associados à bacteremia na faixa etária pediátrica

Pesquisador: Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10314712.3.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 161.392

Data da Relatoria: 03/12/2012

Apresentação do Projeto:

Febre é o motivo pelo qual são realizados grande parte dos atendimentos em emergência, na faixa etária pediátrica. Muitos episódios febris com duração de sete dias são decorrentes de doenças infecciosas benignas autolimitadas, a exemplo da rinofaringite e da faringoamigdalite de etiologia viral ou de doenças bacterianas de curso favorável como a otite média e a faringoamigdalite. No entanto, algumas doenças bacterianas graves apresentam-se inicialmente apenas com febre e, se não tratadas adequadamente, poderão ocasionar elevadas taxas de morbidade e letalidade, a exemplo da sepse, meningite, pneumonia, pielonefrite, infecções ósteoarticulares.

A grande maioria dos dados sobre doença pneumocócica no Brasil advém do isolamento do *S. pneumoniae* em culturas de líquor de pacientes com meningite. Em locais onde a vacina pneumocócica conjugada já foi implantada a nível universal, a frequência das bacteremias no curso de Febre Sem Sinais de Localização (FSSL) decresceu para 1%. Foi implantada a vacina 10-valente (cobre dez doenças) recentemente em Salvador. É importante saber a prevalência de doença bacterêmica em pacientes na faixa etária pediátrica antes e após a introdução desta vacina, para se medir o impacto.

Objetivo da Pesquisa:

PRIMÁRIO: Estimar a frequência de bacteremia em crianças atendidas da comunidade em Pronto Atendimento Pediátrico na cidade de Salvador.

SECUNDÁRIO: Descrever a frequência das bactérias identificadas no grupo de estudo; Descrever o perfil de susceptibilidade antimicrobiana dos agentes acima referidos; Identificar os fatores de



FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA DA UFBA



risco associados com a identificação da bacteremia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Quebra do sigilo no momento da verificação dos prontuários médicos, investigador refere que será mantido sigilo.

BENEFÍCIOS: Conhecer a frequência de bacteremia, antes e após a implantação da vacina deca-valente, em crianças atendidas em Pronto Atendimento pode ser importante para a sociedade no sentido de saber o impacto da vacina.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional retrospectivo (até maio/2012) onde 550 prontuários e livros de resultados de laboratório de crianças atendidas no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, em Salvador, Bahia serão revisados. Na medida em que forem identificados casos elegíveis, as fichas de atendimento serão revisadas para coleta de informações demográficas, clínicas e epidemiológicas que permitam caracterizar a amostra. Resultados de hemograma serão coletados do banco de dados do laboratório do Pronto Atendimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há necessidade de TCLE.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SALVADOR, 03 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br

XIII.3. Anexo 3

Jornal de Pediatria – Instrução aos autores

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jpmed.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/ MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/ Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purplehealth.com/medical-research-index.htm>) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica. Aceita-se a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano. Por isso, recomenda-se que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicam com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com qualidade profissional. Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês e todo o site de submissão é apresentado exclusivamente em inglês.

Processo de revisão (Peer review)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições

diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e ao local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada. Cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

Tipos de artigos publicados

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, artigos especiais e cartas ao editor.

Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro.

Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro www.clinicaltrials.gov, dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deve ser apresentado ao final do resumo.

Artigos especiais são textos não classificáveis nas demais categorias, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Cartas ao editor devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta. São publicados, mediante convite, editoriais, comentários e artigos de revisão. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta para publicação de artigos dessas classificações.

Editoriais e comentários, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

Artigos de revisão são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico – em geral são escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Meta-análises são incluídas nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas devem ser atuais e em número mínimo de 30. **Orientações gerais**

O arquivo original – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;
- b) título abreviado (para constar no topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;

- c) nome de cada um dos autores (primeiro nome e o último sobrenome; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) apenas a titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;
- f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h) declaração de conflito de interesse (escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m) contagem total das palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n) contagem total das palavras do resumo;
- o) número de tabelas e figuras.

Resumo

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. Não se devem colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

Resumo de artigo original

Objetivo: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Resumo de artigo de revisão

Objetivo: informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações ao escopo do assunto em revisão.

Após o resumo, inclua de três a seis palavras-chave que serão usadas para indexação. Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Quando não estiverem disponíveis descritores adequados, é possível utilizar termos novos.

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências bibliográficas

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site “sample references” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM. As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão “no prelo”. Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação

“observação não publicada” ou “comunicação pessoal” entre parênteses no corpo do artigo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM “List of Serials Indexed for Online Users”, disponível no endereço [http:// www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html). Para informações mais detalhadas, consulte os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”. Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/>. Abaixo, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo Jornal de Pediatria:

Artigos em periódicos:

1. Até seis autores: Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:455-64.
2. Mais de seis autores: Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:509-17.
3. Organização como autor: Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;97:329- 38.
4. Sem autor: Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1995;95:314-7.
5. Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa: Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

Livros:

Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

Trabalhos acadêmicos:

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Homepage/website:

R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: <http://www.R-project.org>

Documentos do Ministério da Saúde:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Apresentação de trabalho:

Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - "the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)". Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo \pm .

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos, etc.)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

Lista de verificação

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.
6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.
7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.
8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.
9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., [http:// www.sbp.com.br](http://www.sbp.com.br)) estão ativos e prontos para serem clicados.

XIII.4. Anexo 4

Carta de confirmação da submissão do artigo ao Jornal de Pediatria

Dear Caroline,

We have received your article "Frequência de bacteremia em pacientes pediátricos após a implementação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente" for consideration for publication in Jornal de Pediatria.

Your manuscript will be given a reference number once an editor has been assigned.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/jped/>
2. Log in as an Author
3. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

Jornal de Pediatria