

Artigo revisão

# Infecções Respiratórias por *Mycoplasma pneumoniae* em Crianças

## *Mycoplasma pneumoniae* Infections of the Respiratory Tract in Children

Edna Lúcia Souza<sup>1,2</sup>, Naiara Araújo Galvão<sup>1</sup>

### RESUMO

O *Mycoplasma pneumoniae* é um importante agente de infecções respiratórias e um dos principais agentes da pneumonia comunitária na criança. A infecção tem ampla distribuição geográfica. A doença respiratória é a principal manifestação clínica, mas formas extrapulmonares, com gravidade variável, podem ocorrer. O conhecimento das diversas formas clínicas dessa infecção e a abordagem mais adequada são de fundamental importância na prática pediátrica.

A infecção por essa bactéria pode agravar a asma. Existem evidências, também, para um papel deste micro-organismo na patogênese desta doença. O diagnóstico laboratorial da infecção por *M. pneumoniae* apresenta limitações. Existem dúvidas sobre os benefícios da utilização da antibioticoterapia na infecção respiratória por esta bactéria. Os macrolídeos são as drogas de escolha para o tratamento da criança, embora a resistência desta bactéria a estes antibióticos venha sendo descrita. Nas formas extra-pulmonares os antimicrobianos podem não ser efetivos de forma isolada.

Na prática clínica, o diagnóstico da infecção por *M. pneumoniae* baseia-se, principalmente, em dados clínico-epidemiológicos e em estudos sorológicos. Corticosteróides sistêmicos e imunoglobulinas intravenosas podem ser utilizados para tratamento das formas graves ou das manifestações extrapulmonares. Existem limitações no tratamento da infecção por cepas resistentes aos macrolídeos em pacientes pediátricos.

**Descritores:** *Mycoplasma pneumoniae*; Infecções respiratórias/terapia; Infecções respiratórias/epidemiologia.

### ABSTRACT

*Mycoplasma pneumoniae* is a major cause of respiratory tract infections and is one of the main etiological agents of community-acquired pneumonia in children. Such infection has a wide geographic distribution. Although respiratory disease is the most significant clinical presentation of *M. pneumoniae* infection, extrapulmonary involvement of varying degrees of severity can occur. Knowledge of the various clinical forms and of the appropriate management of such infection is crucial in pediatric practice.

Infection with *M. pneumoniae* can exacerbate asthma. Studies suggest that *M. pneumoniae* infection plays a role in the pathogenesis of this disease. The laboratory-based diagnosis of *M. pneumoniae* infection remains difficult. Controversy remains concerning the benefits of antibiotic treatment in *M. pneumoniae* infection. Macrolides are the drugs of choice for treatment in children. Antimicrobials may not be effective in extrapulmonary disease. *M. pneumoniae* resistance to macrolides has recently been reported.

The diagnosis of this infection is based mainly on clinical and epidemiological data and on serological studies. Systemic corticosteroid therapy and intravenous administration of immunoglobulin can be used in order to treat severe respiratory and extrapulmonary manifestations. There are limitations for the treatment of infection caused by resistant strains in pediatric patients.

**Keywords:** *Mycoplasma pneumoniae*; Respiratory tract infections/therapy; Respiratory tract infections/epidemiology.

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

2. Serviço de Pneumologia Pediátrica, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Apoio financeiro: Naiara A Galvão é bolsista de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

**Endereço para correspondência:** Edna Lucia Santos de Souza. Avenida Santa Luzia, 379, Edifício Otto Billian, apto. 902, Horto Florestal, CEP: 40295-050, Salvador, BA, Brasil. Tel: 55 71 3283-8333. E-mail: souza.ednalucia@gmail.com.

## INTRODUÇÃO

Os primeiros micoplasmas foram descritos em animais em 1898 por Nocard & Roux (1-3). O *Mycoplasma pneumoniae* foi isolado por Eaton et al., em 1944, no escarro de um paciente com pneumonia atípica, sendo denominado agente Eaton (2,3). Posteriormente, esse microorganismo foi isolado em cultura em meio artificial e identificado como uma bactéria pertencente ao gênero *Mycoplasma* (2,3).

A classe Mollicutes é constituída por quatro ordens, cinco famílias e oito gêneros. A ordem Mycoplasmatales inclui os gêneros *Mycoplasma* e *Ureaplasma*. Na classe Mollicutes, 17 espécies têm habitat primário nos tratos respiratórios ou urogenitais humanos (1,4), e a maioria é apenas comensal (1,4,5). Entretanto, três bactérias do gênero *Mycoplasma* são comprovadamente patogênicas para humanos: *M. pneumoniae*, *M. genitalium* e *M. hominis* (1,4).

## INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE

### Epidemiologia

O *M. pneumoniae* causa infecções respiratórias em crianças e adultos e é um dos principais agentes da pneumonia comunitária na infância (6,7). A infecção tem ampla distribuição geográfica e ocorre em todos os meses do ano (6-8). É, geralmente, endêmica, mas ocorrem epidemias esporádicas (5-7,9-11).

Na infância, a prevalência de infecções respiratórias por essa bactéria é variável, na dependência da faixa etária estudada, área geográfica e métodos diagnósticos empregados (8). A pneumonia ocorre, principalmente, em escolares e adolescentes, e a prevalência dessa infecção pode alcançar até 50% (12). Habitualmente, a doença é de leve intensidade (2,7,13). Formas graves podem ocorrer em crianças e adultos hígidos, assim como naqueles com comorbidades ou imunodeprimidos (2,12). O microorganismo pode persistir de forma prolongada no trato respiratório, levando ao estado de portador assintomático (2,9,11). Não há imunidade permanente após a infecção primária, podendo ocorrer reinfecções (2,9,13). A transmissão da infecção ocorre por gotículas respiratórias eliminadas pela tosse (2), sendo necessário contato próximo, devido à baixa contagiosidade do microorganismo (5,9). Microepidemias ocorrem em membros de uma mesma família ou entre grupos sociais fechados, como recrutas militares ou estudantes (2,5,7,9,10).

### Biologia

Os micoplasmas são os menores microrganismos de vida livre existentes (2,4,9), têm menores dimensões e menor genoma que as bactérias convencionais (1,6), não se coram pelo gram, são resistentes aos antibióticos beta-lactâmicos, apresentam sensibilidade elevada ao calor e têm grande variação morfológica (1-4,6,10).

Essas bactérias têm uma capacidade metabólica restrita e, para sua reprodução, necessitam de uma variedade de substâncias tanto nos hospedeiros quanto nos sistemas de cultivo *in vitro* (1,2,4,6,9), dificultando seu isolamento.

### Patogenia

O *M. pneumoniae* é um patógeno de superfície (2,4,9). Após a inalação, esses microrganismos se aderem a células do epitélio respiratório (2,6,9) através de proteínas que os protegem da remoção pelo *clearance* mucociliar (2). Possivelmente, a virulência dos micoplasmas depende de diferenças genéticas no mecanismo de adesão e de proteínas específicas relacionadas à citoaderência (2,6,13). Estudos em animais e *in vitro* demonstram a citoaderência desses microrganismos ao epitélio respiratório, induzindo ciliostase e eventual esfoliação das células epiteliais, mediada por substâncias oxidativas e outros fatores, como toxinas (6,9,13).

Além do efeito citopático direto da lesão pulmonar, propõe-se, também, uma reação imune mediada por células envolvendo citocinas, incluindo a IL-2, e células imunes, como as apresentadoras de antígenos e as células T (2,6,13). Essas citocinas podem estar envolvidas na resposta inflamatória à infecção por *M. pneumoniae* (2,6,13,14). A ação das citocinas e dos linfócitos pode evitar o adoecimento por resposta imune adequada ou ocasionar doença pulmonar grave ou manifestações extrapulmonares por resposta imunológica exacerbada (2,9,13).

### Manifestações clínicas

O *M. pneumoniae* pode acometer qualquer órgão, mas, comumente, há envolvimento do trato respiratório inferior e/ou superior (2). A maioria dos pacientes apresenta quadros de traqueobronquites ou infecções das vias aéreas superiores, que são as formas clínicas mais comuns (2,9,11). Cerca de 20% das infecções são assintomáticas (5,7).

Habitualmente, o período de incubação é de 2-4 semanas (7), e a infecção ocorre de forma gradual e prolongada (2,5,9). São comuns faringite, dor de garganta, rouquidão, cefaleia, mal-estar, febre, adinamia, mialgia e tosse, presente em quase todos os casos (3,5,6,9,11). A intensidade das manifestações varia com o tamanho do inóculo e com a resistência específica (6), mas, geralmente, a doença tem um curso leve (7,12). A tosse é, usualmente, o sintoma mais frequente e o mais incomodativo (2), sendo comumente seca no início da doença, podendo adquirir caráter coqueluchoide (2,9) e evoluir para a forma produtiva (2,9). A dispneia pode ocorrer nos casos mais graves (2,9). A epidemiologia positiva em contatos próximos é comum.

A pneumonia é a manifestação clínica mais grave, ocorrendo, principalmente, em maiores de cinco anos. Crianças pequenas podem apresentar sintomatologia de maior gravidade, embora quadros de coriza e sibi-

lância, sem pneumonia, sejam mais comuns em menores de cinco anos (2,5,9). Otite e miringite bolhosa são pouco comuns.

Habitualmente, a doença regride após 2-3 semanas (6), mas a tosse pode ter uma evolução mais arrastada, e os sintomas podem persistir por semanas ou meses (2). Pacientes com alteração da imunidade, tais como aqueles com síndrome de Down, imunodeficiências e doença falciforme, podem apresentar doença grave com queda do estado geral, febre alta e leucocitose importante (2,5,6,9).

### **Complicações extrapulmonares**

Formas extrapulmonares podem ocorrer isoladamente, preceder ou apresentarem-se no curso da pneumonia ou após a sua resolução (2,9), embora ocorram em menor frequência (8,11), decorrendo da invasão direta do microrganismo e/ou por uma reação de autoimunidade (2,5,9,11,13). Destacam-se os quadros dermatológicos, que acometem até 25% dos pacientes, podendo ocorrer eritemas maculopapular, vesicular, bolhoso, petequial ou urticariforme (9), que são geralmente autolimitados, embora formas graves sejam relatadas. Complicações neurológicas, como encefalites, meningite asséptica, polirradiculoneurite, psicose aguda, ataxia cerebelar e coma, ocorrem em cerca de 7% das crianças hospitalizadas (9,15). Pode haver anemia hemolítica, manifestações articulares e/ou músculo-esqueléticas, acometimento gastrointestinal e, mais raramente, envolvimento cardíaco, ocular ou renal (2,9).

### **Associação da infecção por *M. pneumoniae* e asma**

A infecção por essa bactéria pode agravar a asma e causar sibilância em pacientes sem asma. Evidências apontam também para um papel dessa bactéria na patogênese da asma. Um estudo realizado com crianças asmáticas detectou uma maior frequência de infecção por *M. pneumoniae* nos episódios de exacerbação aguda grave, comparada à observação em asmáticos controlados (16). Um recente estudo de caso-controle detectou uma maior frequência e níveis mais elevados de IgM para *M. pneumoniae* em asmáticos comparados aos controles (17).

## **Diagnóstico laboratorial**

### **Exames inespecíficos**

#### *Hemograma*

O leucograma é geralmente normal ou há leucocitose discreta com neutrofilia (2,9). A anemia hemolítica subclínica ocorre na maioria dos pacientes com pneumonia (9).

#### *Crioaglutininas*

A dosagem de crioaglutininas apresenta-se elevada em 75% dos adultos com pneumonia por *M. pneumoniae*, mas o teste é menos estudado em crian-

ças (18). O anticorpo é inespecífico, podendo ocorrer reação cruzada com outras infecções, como aquelas causadas por citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e *Klebsiella pneumoniae*, entre outros (1,2).

### **Exames específicos**

#### *Cultura*

A cultura é considerada o padrão ouro para a infecção por *M. pneumoniae* (8,10), mas tem cedido lugar ao diagnóstico molecular. O isolamento desse microrganismo nas vias aéreas caracteriza a infecção (2,10). Entretanto, essa técnica apresenta algumas dificuldades: crescimento bacteriano lento, podendo demorar até seis semanas (8,13); técnica laboriosa (2,7,9); baixa sensibilidade, comparada às técnicas de biologia molecular (2,5,7-9,11); custo elevado (2,7,9); e requerimento de técnico treinado (2,7,9). Por isso, ela tem pouca aplicabilidade na prática clínica (2,5,8,10,11,19). Entretanto, o isolamento do microrganismo permite sua caracterização biológica e molecular, contribuindo para avaliar a suscetibilidade aos antimicrobianos (7,8,12).

#### *Estudos sorológicos*

Os métodos sorológicos são os mais utilizados no diagnóstico da pneumonia por *M. pneumoniae* (2,7,9,10,12-14,19,20), que tem antígenos lipídicos e proteicos que podem induzir a resposta de anticorpos, permitindo o emprego de diferentes técnicas com base nas variações antigênicas (13,19). Podem-se utilizar as técnicas de fixação de complemento, imunofluorescência indireta, aglutinação com partícula ou ELISA (6,9,13,14).

Em crianças ou adolescentes, a elevação de quatro vezes nos títulos da IgG específica, obtidos entre as fases aguda e convalescente (intervalo de 2-4 semanas entre essas) ou o aumento da IgM específica indica a infecção por *M. pneumoniae* (9,19,20). A IgM eleva-se de 7-10 dias após o início dos sintomas (5), alcançando um pico após 4-6 semanas e reduzindo-se gradualmente, tornando-se indetectável após 12-26 semanas (7), embora possa persistir elevada por até doze meses (7). O aumento da IgG ocorre cerca de 2 semanas após a elevação da IgM (2,9).

A reação de fixação de complemento, anteriormente considerada o padrão (2,9,11,13), pode apresentar resposta cruzada com outros microrganismos e com tecidos humanos ou vegetais (2,5,7,10). A aglutinação com partícula é uma alternativa mais avançada que a fixação de complemento, permitindo um diagnóstico mais rápido (2,9,11). Entretanto, ambas as técnicas não diferenciam as classes de anticorpos, podendo retardar o diagnóstico (2,11,20). A técnica de ELISA é a mais frequentemente utilizada (9,13), possibilitando a detecção de anticorpos das classes M, G ou ambas (13,20) e apresenta sensibilidade e especificidade superiores às da fixação de complemento (7,10).

O diagnóstico sorológico tem as seguintes limitações: restrição ao diagnóstico retrospectivo (7,8,10,12,14,19); não elevação da IgM em percentual dos menores de seis meses de idade, na primeira infecção ou na reinfecção (8); necessidade de duas mensurações dos anticorpos da classe G (2,6,9,10,11,13,14,19); ausência ou retardo na resposta de anticorpos em pacientes imunossuprimidos ou imunodeficientes (11,13,19); e desempenho variável dos kits comerciais disponíveis (2,8).

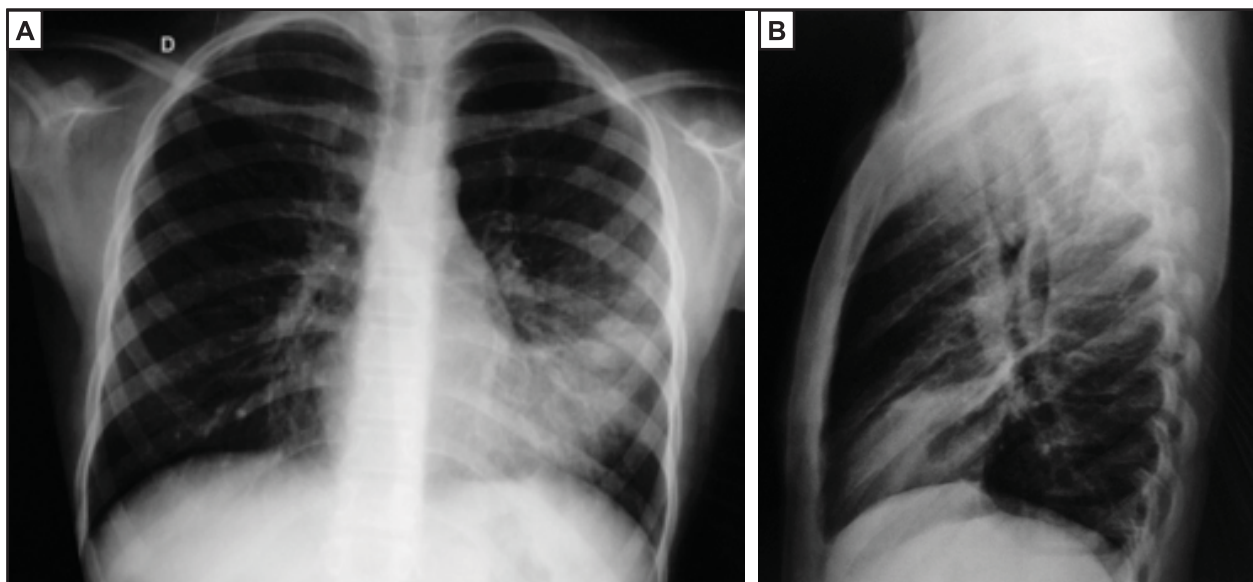
#### Diagnóstico molecular

Dentre os métodos disponíveis para pesquisa do *M. pneumoniae*, destaca-se a PCR e, mais recentemente, uma variação dessa, a PCR em tempo real (2,9,11,13,19). A PCR é um método mais sensível e mais rápido comparado à cultura (2,8,9,13). Atualmente, essa técnica é considerada o padrão ouro para o diagnóstico dessa infecção (6,8). A PCR pode ser realizada em escarro (possivelmente o melhor espécime para o

estudo), secreção de orofaringe ou nasofaringe, lavado broncoalveolar ou aspirado pulmonar (8,10,11,13). Apresenta como desvantagens a não diferenciação entre colonização e doença (2,6,9,13), não permitindo distinguir o doente do portador assintomático (2), e o custo elevado (2,9), restringindo sua utilização a um número limitado de serviços (2).

#### Diagnóstico radiológico

Os achados da pneumonia por *M. pneumoniae* na radiografia de tórax são inespecíficos e variáveis (2). As imagens são mais facilmente identificadas na TC de tórax (21). Podem ocorrer infiltrados intersticiais, condensações lobares ou segmentares, áreas de atelectasias, padrão broncopneumônico, adenopatia hilar, infiltrado reticulonodular e hiperinsuflação (2,6). Geralmente, as imagens são unilaterais e localizam-se nos lobos inferiores (Figura 1) (2,9). Menos frequentemente, podem-se encontrar imagens bilaterais e derrames pleurais de pequeno volume (2,5).



Figuras 1A e 1B - Radiografias de tórax em incidência posteroanterior (em A) e em perfil (em B) de uma menina de 10 anos com história de febre por cinco dias, sem outras queixas. Realizou radiografias de tórax que revelaram imagens de condensação em língua (hipotransparência na base do pulmão esquerdo em A e hipotransparência na região cardíaca compatível com atelectasia de língua em B). Recebeu amoxicilina + clavulanato, mas houve surgimento de tosse e a febre se manteve até 96 h da terapêutica antibiótica. Foi iniciado claritromicina com melhora clínica e radiológica. O diagnóstico da infecção por *M. pneumoniae* foi confirmado posteriormente por sorologia

#### Tratamento

A infecção por *M. pneumoniae* pode ser autolimitada (2,5-7,12), com regressão dos sintomas sem tratamento (6,11,22). Esses achados, aliados às dificuldades para o diagnóstico dessa infecção, geram dúvidas sobre os benefícios da antibioticoterapia (2,6,22). Entretanto, alguns estudos evidenciam que a terapia antibiótica precoce abrevia a sintomatologia e reduz a necessidade de hospitalização e a morbidade tardia associada a essa infecção (2,5,7,9,12). Um estudo realizado em crianças na França, após episódio de pneumonia por *M. pneumoniae*, demonstrou uma maior frequência de alteração na difusão do monóxido de

carbono quando a antibioticoterapia foi mais tardia comparado às crianças tratadas antes de 10 dias do início dos sintomas (23).

O *M. pneumoniae* é suscetível aos antimicrobianos que interferem na síntese das proteínas ou do DNA, como os macrolídeos, as tetraciclina e as quinolonas (2,6,7,9-13).

Em crianças, devido a limitações para o uso das tetraciclina em menores de 8 anos e das quinolonas em menores de 18 anos (2,5,9,14,22), os macrolídeos são as drogas de escolha (2,5,6,9).

Habitualmente, o tratamento é ambulatorial. Pacientes com doença de maior gravidade ou com co-

morbidades podem requerer hospitalização. Os esquemas recomendados incluem eritromicina, 40 mg/kg ao dia, quatro doses diárias por 10-14 dias; azitromicina, 10 mg/kg no primeiro dia e 5 mg/kg ao dia por 4 dias; e claritromicina, 15 mg/kg ao dia em duas tomadas por 10-14 dias (18,24). Os novos macrolídeos apresentam boa eficácia e têm melhor posologia, menor ocorrência de efeitos colaterais e, além disso, a azitromicina possibilita antibioticoterapia mais curta comparada à eritromicina. As tetraciclina podem ser utilizadas em pacientes acima de 8 anos de idade.

A pneumonia pode apresentar-se grave a despeito da antibioticoterapia precoce (25,26). Nessas circunstâncias, pode haver benefício com a associação de corticosteroides sistêmicos ao tratamento (25), que pode contribuir na regulação da resposta imune exuberante (25). A corticoterapia é também proposta no tratamento das manifestações extrapulmonares, particularmente aquelas envolvendo o sistema nervoso central (2,6,9,25).

Imunoglobulinas por via intravenosa podem substituir os corticosteroides quando há contraindicação ao uso ou má resposta clínica a esses medicamentos (6,9). Casos graves de encefalopatia podem responder à administração de imunoglobulinas (2,26). Em um relato de caso em criança com encefalite aguda e graves complicações neurológicas, o uso da imunoglobulina levou a rápida melhora clínica (27). A imunoglobulina pode ser utilizada em outras complicações neurológicas dessa infecção, como na síndrome de Guillain-Barré, na encefalomielite, na mielite aguda transversa e na encefalite do tronco cerebral (27).

Uma recente revisão sistemática em crianças menores de 18 anos com infecções do trato respiratório inferior por *M. pneumoniae* não permitiu concluir sobre a eficácia do tratamento antimicrobiano específico para essa infecção comparado ao uso de outros anti-

microbianos (28). Os autores sugerem a individualização do tratamento para essas infecções, avaliando-se os riscos de efeitos adversos da antibioticoterapia, e recomendam a realização de novos ensaios clínicos para uma melhor avaliação.

### Resistência aos macrolídeos

Inicialmente descrita no Japão, a resistência do *M. pneumoniae* aos macrolídeos deve-se a mutações no sítio 23S do RNAr (7,14). Novos relatos foram descritos em outros países, com um aumento da ocorrência em pacientes pediátricos (14). A infecção por *M. pneumoniae* resistente aos macrolídeos caracteriza-se por sua maior duração, persistência dos sintomas ou piora dos achados radiológicos (13,14,22). Um recente estudo realizado com crianças na Itália demonstrou que, a despeito da terapêutica, a duração da febre e da tosse foi significativamente maior nos pacientes com pneumonia por cepas resistentes, assim como a duração da hospitalização e da antibioticoterapia (29).

Na presença de resistência aos macrolídeos, o tratamento pode ser substituído por minociclina (em maiores de 8 anos) ou por levofloxacina em adultos (14,22). Há limitações no tratamento dessas infecções em crianças (14), havendo necessidade do desenvolvimento de drogas eficazes e seguras para o uso pediátrico (22). Principi & Esposito sugerem a manutenção de uso dos macrolídeos quando a incidência de resistência do *M. pneumoniae* a esses antibióticos for baixa. Entretanto, em países onde a resistência é comum, a substituição dos macrolídeos por fluoroquinolonas ou tetraciclina deve ser considerada, a depender da gravidade clínica. O uso de macrolídeos deve ser mantido em doença leve a moderada. Outros antibióticos devem ser prescritos se os sintomas persistirem ou se houver sinais clínicos de piora (30).

## REFERÊNCIAS

1. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:757-89.
2. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:697-728.
3. Clyde WA Jr, Denny FW. *Mycoplasma* infections in childhood. *Pediatrics.* 1967;40(4):669-84.
4. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:190-9.
5. Ferwerda A, Moll HA, Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr.* 2001;160:483-91.
6. Lee KY. Pediatric Respiratory Infections by *Mycoplasma pneumoniae*. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6:509-21.
7. Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:334-44.
8. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(9):1055-69. Epub 2010 Jun 6.
9. Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:267-78.
10. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14:181-6.
11. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:263-73.
12. Principi N, Esposito S. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in paediatric patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:295-300.
13. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol.* 2008;3(6):635-48.
14. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2010;16:78-86.
15. Koskiniemi M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis.* 1993;17 Suppl 1:S52-S57.

16. Biscardi S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1341-6.
17. \*Smith-Norowitz TA, Silverberg JI, Kusunruksa M, Weaver D, Ginsburg D, Norowitz KB, et al. Asthmatic Children have Increased Specific Anti-*Mycoplasma pneumoniae* IgM but not IgG or IgE- Values Independent of History of Respiratory Tract Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jan 23. [Epub ahead of print]. Neste estudo, os autores pesquisaram a ocorrência de prévia infecção por *Mycoplasma pneumoniae* em pacientes com asma persistente e em grupo controle e observaram níveis mais elevados de IgM para a bactéria nos asmáticos.
18. \*Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-e76. Este trabalho apresenta guideline americano baseado em evidências para tratamento da pneumonia na criança.
19. Witt R, Leeuwen WB, Belkum A. Specific Diagnostic Tests for Atypical Respiratory Tract Pathogens. *Infect Dis Clinics North Am*. 2010;24:229-48.
20. Johnston SL, Martin RJ. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: A Role in Asthma Pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1078-89.
21. Reittner P, Müller NL, Heyneman L, Johkoh T, Park JS, Lee KS, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(1):37-41.
22. Matsubara K, Morozumi M, Okada T, Matsushima T, Komiyama O, Shoji M, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. *J Infect Chemother*. 2009;15:380-3.
23. Marc E, Chaussain M, Moulin F, Iniguez JL, Kalifa G, Raymond J, et al. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:706-10.
24. Smith LG. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Complications. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:57-60.
25. Tagliabue C, Salvatore CM, Techasaensiri C, Torres JP, Katz K, Gomez AM, et al. The Impact of Steroids Given with Macrolide Therapy on Experimental *Mycoplasma pneumoniae* Respiratory Infection. *J Infect Dis*. 2008;198:1180-8.
26. Attilakos A, Palaiologou P, Lagona E, Voutsioti A, Dinopoulos A. *Mycoplasma pneumoniae* Encephalopathy: Recovery After Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Neurol*. 2008;38:357-9.
27. Chambert-Loir C, Ouachee M, Collins K, Evrard P, Servais L. Immediate Relief of *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis Symptoms After Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Neurol*. 2009;41:375-7.
28. \*Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004875. Trata-se de revisão sistemática que avalia a eficácia do tratamento específico para a infecção por *M. pneumoniae*.
29. Cardinale F, Chironna M, Chinellato I, Principi N, Esposito S. Clinical relevance of *Mycoplasma pneumoniae* macrolide resistance in children. *J Clin Microbiol*. 2012 Dec 5. [Epub ahead of print]
30. \*Principi N, Esposito S. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov 20. [Epub ahead of print]. Trata-se de artigo de revisão sobre a resistência do *M. pneumoniae* aos macrolídeos.