

## Antibioticoterapia em Crianças com Pneumonia

### Therapy with Antibiotics in Childhood Pneumonia

Adriana O. Rocha, Ana Carolina O. Mendonça, Ana Carolina S. Sá, Delano S. Valois, Jovita S. Araújo, Lívia M. B. Mendes, Lucas C. S. Oliveira, Taiana Quéssia N. Alcântara, Cristiana M. Nascimento-Carvalho  
*Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia;  
Salvador, BA, Brasil*

Pneumonia é responsável por elevadas taxas de hospitalização e óbito na faixa etária pediátrica, especialmente em crianças menores de cinco anos. Um grande número de microorganismos pode causar pneumonia na infância; no entanto, há nítido predomínio dos agentes bacterianos, principalmente do *Streptococcus pneumoniae*, entre os casos fatais. A terapia antimicrobiana é, portanto, um importante meio de controle da mortalidade por pneumonia, sendo habitualmente iniciada de forma empírica, de acordo com a idade e a gravidade do paciente. Os antibióticos utilizados incluem amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulânico, eritromicina, cefuroxime-axetil, penicilina cristalina, ampicilina, oxacilina, cefotaxime, ceftriaxona, cloranfenicol, vancomicina e aminoglicosídeos, conforme indicação específica.

**Palavras-chave:** pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, penicilina, tratamento.

*In childhood, great rates of morbidity and mortality are attributable to pneumonia, especially among children aged less than five years. A great number of infectious agents can cause childhood pneumonia; nevertheless, the bacterial agents, mainly Streptococcus pneumoniae, are frequent among fatal cases. The antibacterial therapy is an important tool to control death due to pneumonia, and it is usually started empirically, in accordance with age and severity. The antibiotics used are amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, erythromycin, cefuroxime-axetil, crystalline penicillin, ampicillin, oxacillin, cefotaxime, ceftriaxone, chloramphenicol, vancomycin and aminoglycosides, each one with specific use.*

**Key words:** pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, penicillin, treatment.

As infecções respiratórias agudas (IRA) representam uma causa mundialmente importante de morbi-mortalidade infantil. Dentre as IRA, pneumonia é a doença mais séria<sup>(4)</sup>, com incidência de 36 a 40 episódios por 1000 crianças/ano entre os menores de 5 anos de idade, nos EUA e Finlândia, podendo estas taxas atingir cifras 10 vezes maiores nos países em

desenvolvimento<sup>(6)</sup>. Neste último grupo de países, a pneumonia na infância não é apenas mais comum, mas também é mais grave, causando maior mortalidade<sup>(4)</sup>. Esta situação a caracteriza como a mais importante causa de morte prevenível.

Definições de pneumonia variam amplamente. Alguns autores requerem a presença de infiltrado na radiografia de tórax, enquanto outros requerem apenas determinados sinais e sintomas respiratórios<sup>(3)</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define pneumonia com base na frequência respiratória por desta forma viabilizar que este diagnóstico seja estabelecido por profissional de nível médio (agente comunitário de saúde), por vezes o único profissional treinado para prestar assistência à saúde em muitas

Recebido em 12/01/2007

Aceito em 08/07/2007

Endereço para correspondência: Dra. Profa. Cristiana Nascimento-Carvalho, Rua Prof. Aristides Novis, N° 105/1201B. CEP: 40210-630. Salvador, Bahia, Brasil. Tel/FAX: 55 71 32357869. E-mail: nascimentocarvalho@hotmail.com.

**Gazeta Médica da Bahia** 2006;76(Suplemento 3):S88-S92.

© 2006 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

regiões em desenvolvimento no mundo<sup>(2)</sup>. Pneumonia adquirida na comunidade pode ser definida clinicamente como presença de sinais e sintomas de pneumonia em uma criança previamente hígida devido a uma infecção adquirida em ambiente extra-hospitalar<sup>(1)</sup>.

Os agentes bacterianos isolados mais frequentemente são o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e o *Staphylococcus aureus*. O Vírus Sincicial Respiratório representa o agente viral mais comum. No entanto, os vírus parecem ter um papel na iniciação da invasão bacteriana, na medida em que deprimem a imunidade do hospedeiro e criam condições favoráveis à replicação bacteriana, facilitando a infecção por bactérias<sup>(8)</sup>.

Alguns dos grandes desafios relacionados à condução das crianças com IRA são: distinguir, entre as numerosas crianças com IRA, aquelas que têm alta probabilidade de ter pneumonia, classificar a gravidade da doença e conseqüentemente definir o uso de agentes antibacterianos. A classificação recomendada pela OMS visa a identificar o grupo de crianças com pneumonia grave ou muito grave que requer tratamento antimicrobiano e admissão imediata em um hospital, o grupo de crianças com pneumonia sem gravidade que requer tratamento antimicrobiano em nível ambulatorial e o grupo de crianças sem pneumonia que não deve receber antimicrobiano<sup>(5)</sup>.

Os sinais propostos como “critérios de entrada” para IRA são tosse e/ou dificuldade para respirar. A classificação do caso em pneumonia baseia-se na detecção de taquipnéia, sinal clínico com melhor sensibilidade, especificidade e melhores valores preditivos positivo e negativo, em diversos estudos. Define-se taquipnéia como frequência respiratória  $\geq 60$  incursões/ minuto em crianças  $< 2$  meses, frequência respiratória  $\geq 50$  incursões/ minuto em crianças cuja idade esteja entre 2 e 11 meses, e frequência respiratória  $\geq 40$  incursões/ minuto em crianças cuja idade esteja entre 12 e 59 meses. A classificação em pneumonia grave se baseia na presença de tiragem subcostal e em pneumonia muito grave na presença de convulsões, sonolência, estridor em repouso, desnutrição grave, ausência da ingestão de líquidos ou sinais de insuficiência respiratória grave como cianose

central, para as crianças com idade  $\geq 2$  meses. Para o grupo de menores de 2 meses, define-se como pneumonia grave a presença de taquipnéia ou tiragem subcostal e pneumonia muito grave a presença de convulsões, sonolência, estridor em repouso, sibilância, febre ou temperatura baixa ou ausência de ingestão alimentar<sup>(5)</sup>.

Pneumonia é um quadro sindrômico resultante da inflamação do tecido pulmonar. Desta forma, as manifestações clínicas decorrentes desta inflamação são comuns às diversas etiologias, embora algumas manifestações guardem relação estreita com determinado agente etiológico. Uma grande variedade de agentes infecciosos pode causar pneumonia na infância. No entanto, a dificuldade para a obtenção de material do tecido infectado e a ausência de métodos confiáveis que possam de modo rápido informar sobre a participação dos diversos agentes tornam difícil a determinação individual da etiologia de cada caso de pneumonia. Deste modo, utilizamos na prática clínica, informações oriundas de investigações científicas e que orientam a probabilidade etiológica conforme dados clínicos de fácil obtenção como a idade ou aspectos clínicos relevantes, como está demonstrado na Tabela 1<sup>(3)</sup>.

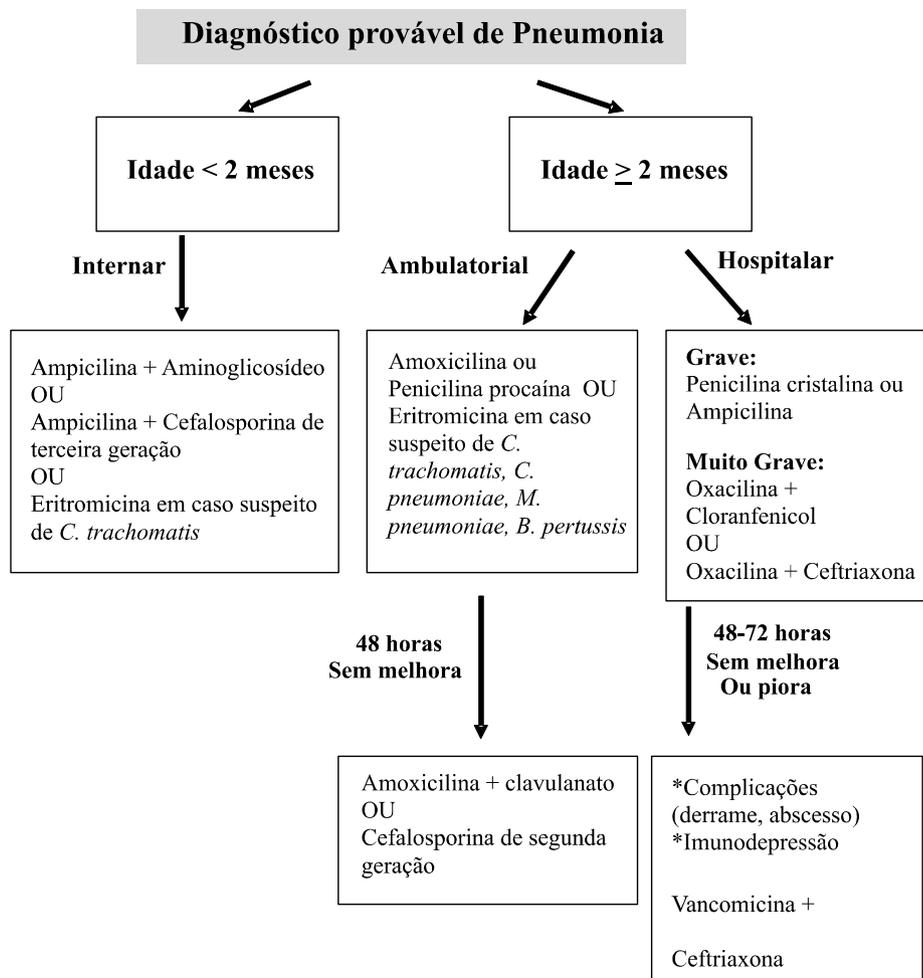
Em função da eficácia clínica e bacteriológica, da satisfatória tolerabilidade, do baixo custo e fácil acesso, as penicilinas são o grupo de antibióticos mais utilizados no tratamento das pneumonias comunitárias, incluindo a penicilina cristalina, a ampicilina, a penicilina procaína, amoxicilina, amoxicilina associada ao ácido clavulânico e oxacilina; também são utilizadas cefalosporinas de segunda geração (cefuroxime-axetil) ou de terceira geração (cefotaxime, ceftriaxona), macrolídeos (preferencialmente eritromicina), cloranfenicol, vancomicina e aminoglicosídeos, de acordo com a idade e a gravidade do paciente (Figura 1)<sup>(5)</sup>.

As penicilinas têm a estrutura básica comum, na qual se destaca o anel betalactâmico, detentor da atividade antibacteriana. Esse anel confere afinidade por enzimas - transpeptidases e carboxipeptidases, reconhecidas como proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs) – que realizam a ligação de peptidoglicanos, último passo da síntese da parede bacteriana. As penicilinas causam acilação da enzima D-alanil-D-

**Tabela 1.** Agentes etiológicos mais prováveis, por faixa etária, de pneumonia comunitária (Adaptado de McIntosh, 2002)<sup>(3)</sup>.

<b>Idade</b>	<b>Etiologia</b>	<b>Aspecto clínico relevante</b>	
<b>0 a 20 dias</b>	Estreptococo do grupo B	Sepse precoce; pneumonia grave, bilateral, difusa.	
	Enterobactérias	Infecção nosocomial, geralmente após 7 dias de vida.	
	Citomegalovírus	Outros sinais de infecção congênita.	
<b>3 semanas a 3 meses</b>	<i>Lysteria monocytogenes</i>	Sepse precoce.	
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Infecção genital materna, afebril, progressiva, subaguda, infiltrado intersticial.	
	Vírus Sincical Respiratório (VSR)	Pico de incidência entre 2 e 7 meses de vida, rinorréia profusa, sibilância, predomínio no inverno e primavera.	
	Parainfluenza	Quadro semelhante ao VSR, afetando crianças maiores, sem caráter sazonal.	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Provavelmente a causa mais comum de pneumonia bacteriana.	
<b>4 meses a 4 anos</b>	<i>Bordetella pertussis</i>	Casos graves.	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Doença grave, freqüentemente complicada.	
	VSR, parainfluenza, influenza, adenovírus, rinovírus	Causa freqüente entre os mais jovens.	
	<i>S. pneumoniae</i>	Causa mais provável de pneumonia lobar ou segmentar, podendo ser também de outras formas.	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo b em desaparecimento (uso da vacina conjugada em larga escala), outros tipos e não tipáveis.	
	<i>S. aureus</i>	Grave, freqüentemente complicada entre os mais jovens.	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Crianças mais velhas.	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	História epidemiológica, ausência de resposta terapêutica para os agentes mais comuns.	
	<b>5 anos a 15 anos</b>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Freqüente neste grupo de pacientes, apresentação radiológica variável.
		<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Causa controversa entre os indivíduos mais velhos deste grupo.
<i>S. pneumoniae</i>		Causa mais freqüente de pneumonia lobar, porém também cursa com outras apresentações radiológicas.	
	<i>M. tuberculosis</i>	Freqüência aumentada no início da puberdade e na gravidez.	

**Figura 1.** Tratamento empírico de pneumonia comunitária para pacientes pediátricos (Adaptado de Nascimento-Carvalho & Marques, 2004)<sup>(5)</sup>.



alanina transpeptidase, interrompendo a síntese e, conseqüentemente, a formação adequada da parede bacteriana. A parede mal-formada ocasiona lise da bactéria em meios com menor osmolaridade. A inibição de PLPs também libera autolisinas que destroem a parede já existente. Esta ação é bactericida. A combinação com inibidores de beta-lactamases, a exemplo da amoxicilina combinada com clavulanato de potássio, permite o tratamento de infecções por bactérias que resistem à penicilina (amoxicilina), por produzir betalactamases. O clavulanato de potássio inibe de forma irreversível as betalactamases e não possui atividade antibacteriana própria. A oxacilina é uma isoxazolilpenicilina semi-sintética, bactericida e penicilinase-resistente, que atua como as demais

penicilinas e está indicada exclusivamente em infecções por *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase (a maioria das cepas). As cefalosporinas são compostos semi-sintéticos, derivados do fungo *Cephalosporium acremonium*, que pertencem à família dos betalactâmicos. O mecanismo principal de inibição da síntese da parede celular bacteriana ocorre no nível da reação da transpeptidase, durante a fase final da biossíntese do peptidoglicano. Alvos adicionais de ação, tanto de penicilinas como de cefalosporinas, são as chamadas PLPs. O mecanismo de ação ao nível de cada PLP varia, incluindo a alteração em relação à forma da bactéria e formação de septos durante a divisão bacteriana. As bactérias que se dividem de forma rápida são as mais sensíveis à ação das

cefalosporinas. A eritromicina é um antibiótico macrolídeo bacteriostático, produzido por uma cepa de *Streptomyces erythreus*, que penetra na membrana da célula bacteriana e une-se de forma reversível à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos, inibindo a síntese protéica. Somente é eficaz frente a microrganismos que se dividem de forma ativa. Os aminoglicosídeos são antibióticos que, transportados de forma ativa através da parede bacteriana, unem-se irreversivelmente a uma ou mais proteínas receptoras específicas da subunidade 30S dos ribossomos bacterianos e interferem com o complexo de iniciação entre o RNA mensageiro e subunidade 30S. O DNA transcreve-se de forma incorreta e produzem-se proteínas não-funcionais; os polirribossomos se separam e não são capazes de sintetizar proteínas. Isso origina um transporte acelerado da droga, aumentando a ruptura das membranas citoplasmáticas das bactérias e provocando a consequente morte celular. São antibióticos bactericidas. O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático que se une de forma reversível à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos, onde evita a transferência de aminoácidos às cadeias peptídicas em formação. A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico derivado de *Streptomyces orientalis* que atua fundamentalmente por inibição da biossíntese da parede celular, afetando a permeabilidade da membrana celular bacteriana e inibindo a síntese de RNA<sup>(7)</sup>.

Como em todo quadro infeccioso, uma série de condutas deve ser tomada por parte do profissional de saúde, no que diz respeito ao manejo do paciente com pneumonia. Para que este manejo seja adequado, é fundamental diagnosticar e classificar os casos com pneumonia e instituir o antibiótico mais adequado o mais precocemente possível, para que sejam evitadas

complicações maiores (por exemplo óbito) bem como aumento dos custos com internações que oneram os serviços de saúde.

### Nota

Este artigo é um produto da monografia apresentada no curso de graduação em Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção de aprovação na disciplina Pediatria Preventiva e Social, no semestre 2003.1, sob a orientação da Profa. Cristiana Nascimento de Carvalho.

### Referências Bibliográficas

1. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. Thorax 57 (Suppl 1): i1-i24, 2002.
2. Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? JAMA 279: 308-313, 1998.
3. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med 346: 429-437, 2002.
4. Mulholland K. Magnitude of the problem of childhood pneumonia. Lancet 354: 590-592, 1999.
5. Nascimento-Carvalho CM, Marques HHS. Recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia. Rev Panam Salud Publica 15: 380-387, 2004.
6. Pechere JC. Community-acquired pneumonia in children. Worthing, UK: Cambridge Medical Publications, 215p., 1995.
7. Reese RE, Betts RF, Gumustop B. Handbook of Antibiotics. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 383p., 2000.
8. Rodrigues JC, Silva Filho LVF, Bush A. Diagnóstico etiológico das pneumonias – uma visão crítica. J Pediatr (Rio J) 78 (Supl. 2): S129 – S140, 2002