

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ESTUDO COMPARATIVO DOS FATORES HEMATOLÓGICOS
PROGNÓSTICOS DA PNEUMONIA NECROSANTE NA CIDADE DE
MANAUS

Bolsista: Márcia dos Santos da Silva, CNPq

MANAUS
2010

ESTUDO COMPARATIVO DOS FATORES HEMATOLÓGICOS
PROGNÓSTICOS DA PNEUMONIA NECROSANTE NA CIDADE DE
MANAUS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL
PIB-S/0016/2009
ESTUDO COMPARATIVO DOS FATORES HEMATOLÓGICOS
PROGNÓSTICOS DA PNEUMONIA NECROSANTE NA CIDADE DE
MANAUS

Bolsista: Márcia dos Santos da Silva, CNPq
Orientador: Prof. Dr. Fernando Luiz Westphal

MANAUS
2010

Todos os direitos deste relatório são reservados à Universidade Federal do Amazonas – UFAM, ao Departamento de Apoio à Pesquisa – DAP e aos seus autores. Parte deste relatório só poderá ser reproduzida para fins acadêmicos ou científicos.

Esta pesquisa é financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC, da Universidade Federal do Amazonas.

RESUMO

Introdução: Avalia os fatores hematológicos prognósticos da pneumonia necrosante em crianças. A pneumonia é um processo infeccioso agudo do parênquima pulmonar, geralmente de causa bacteriana. Uma complicação rara da pneumonia é a forma necrosante, caracterizada por focos necróticos em áreas consolidadas. Estão implicados na sua patogênese a extensão da necrose associada a trombose dos vasos pulmonares proximais. **Metodologia:** estudo observacional, prospectivo, descritivo, com componente analítico. O trabalho foi desenvolvido em dois hospitais infantis da cidade de Manaus. Os pacientes foram selecionados a partir de dados clínicos e radiológicos, e divididos em três grupos, um com pneumonia necrosante (grupo 1), um com pneumonia associada a derrame pleural (grupo 2) e outro com pneumonia grave (grupo 3). Foram analisados parâmetros inflamatórios (PCR e contagem de leucócitos) e de hipercoagulabilidade sanguínea (contagem de plaquetas, TAP e TTPA). Os exames laboratoriais foram realizados no 1º, 7º e 14º dias de internação hospitalar. Foi calculada a mediana da diferença entre o 7º dia em relação ao 1º, 14º em relação ao 1º e 14º em relação ao 7º e os valores encontrados em cada grupo foram comparados por meio do teste de Kruskal-Wallis. **Resultados:** foram incluídos 24 pacientes, com média de idade de 21,9 ($\pm 10,1$) meses, sendo 17 (70,8%) do sexo masculino. No grupo 1 foram alocados seis pacientes, no grupo 2, oito pacientes, e no grupo 3, dez pacientes. A análise do PCR mostrou níveis persistentemente elevados no grupo 1, e redução progressiva nos grupos 2 e 3 ($p = 0,056$). A análise dos fatores de hipercoagulabilidade não identificou diferenças significativas na evolução dos três grupos, bem como a contagem de leucócitos. **Conclusão:** neste grupo de pacientes não encontramos alterações significativas nos parâmetros analisados, com exceção do valor da PCR, que encontrava-se maior no grupo 1.

ABSTRACT

Background: It is analyzes the prognostic hematological factors of necrotizing pneumonia in children. Pneumonia is an acute infectious process of the lung parenchyma, usually of bacterial cause. A rare complication of pneumonia is a necrotizing form, characterized by necrotic foci in consolidated areas. Are implicated in necrotizing pneumonia pathogenesis the extension of necrosis associated with thrombosis of the proximal pulmonary vessels.

Methods: observational, prospective and descriptive study with analytical component. The study was conducted in two children's hospitals in Manaus. Patients were selected based on clinical and radiological data, and divided into three groups, one with necrotizing pneumonia (group 1), one with pneumonia associated with pleural effusion (group 2) and another with severe pneumonia (group 3). We analyzed inflammatory parameters (CRP and leukocyte count) and hypercoagulable (platelet count, APTT and TAP). Laboratory tests were conducted on the 1st, 7th and 14th days of hospitalization. We calculated the median difference between day 7 compared to 1st, 14th compared to 1st and 14th compared to 7th day and the values found in each group were compared using the Kruskal-Wallis test. **Results:** were included 24 patients with average age of 21.9 (\pm 10.1) months, and 17 (70.8%) were males. In the group 1 were allocated six patients, in group 2, eight patients, and group 3, ten patients. PCR analysis showed persistently high levels in group 1, and progressive reduction in groups 2 and 3 ($p = 0.056$). Factors of hypercoagulability analysis not identify any significant differences in the evolution of three groups, as well as the leukocyte counts. **Conclusions:** in this group of patients we didn't find significant changes in the parameters analyzed, except the value of CRP, which had become greater in group 1.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Divisão dos pacientes nos respectivos grupos	20
Figura 2 – Exames laboratoriais analisados	21
Quadro 1 – Divisão dos acadêmicos para realização de visita diária às instituições envolvidas no projeto	22
Tabela 1 – Distribuição segundo gênero e idade dos pacientes de acordo com a divisão dos grupos	23
Tabela 2 – Distribuição segundo a frequência das características clínicas dos pacientes na amostra total	24
Tabela 3 – Distribuição segundo a mediana da diferença dos valores dos exames laboratoriais para 7 e 14 dias de evolução em cada grupo	26
Tabela 4 – Complicações pré-operatórias observadas	27
Tabela 5 – Cirurgias realizadas nos pacientes com pneumonia necrosante	28

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	08
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1.	Epidemiologia	10
2.2.	Agentes etiológicos	11
2.3.	Patogênese	12
2.4.	Quadro clínico, evolução e achados radiológicos	14
2.5.	Tratamento	15
3.	OBJETIVOS	17
3.1.	Objetivo geral	17
3.2.	Objetivos específicos	17
4.	METODOLOGIA	18
4.1.	Tipo e local de estudo	18
4.2.	Critérios de inclusão e de exclusão	18
4.2.1.	Critérios de inclusão	18
4.2.2.	Critérios de exclusão	18
4.3.	Pacientes	19
4.4.	Coleta e análise dos dados	21
5.	RESULTADOS	23
6.	DISCUSSÃO	29
7.	CONCLUSÕES	34
	REFERÊNCIAS	35
	ANEXOS	40
	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	42

1. INTRODUÇÃO

As Infecções Respiratórias Agudas (IRAs) são uma causa importante de morbidade na faixa etária pediátrica (MCCRACKEN, 2000) e a pneumonia (PNM) é a forma mais séria de todas elas (AMARAL, 2000). Embora a frequência anual de IRA nos primeiros anos de vida seja uniforme em todo o mundo, com cerca de quatro a oito episódios anuais nos primeiros cinco anos de vida (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2000), a incidência de PNM é cinco a dez vezes maior nos países em desenvolvimento que nos países desenvolvidos (LEOWSKI, 1986).

A PNM é um processo infeccioso agudo das vias aéreas inferiores que pode atingir bronquíolos, alvéolos, interstício pulmonar e até mesmo o revestimento pleural (DORNELAS, VASCONCELOS & FERREIRA, 2006). Clinicamente, a PNM se manifesta como uma variedade de sinais e sintomas, incluindo febre, calafrios, tosse, dor pleurítica, taquipnéia, estertores, sibilos e macicez à percussão que, associados ao achado de opacidade na radiografia de tórax, definem o seu diagnóstico (MARRIE *et al.*, 2006).

A PNM bacteriana apresenta dois padrões macroscópicos de distribuição anatômica: broncopneumonia e pneumonia lobar. A consolidação esparsa do pulmão é a característica dominante da broncopneumonia. A pneumonia lobar é a infecção que ocorre em uma grande porção de um lobo ou de todo um lobo (HUSAIN & KUMAR, 2004).

Complicações da PNM incluem (1) destruição tecidual e necrose, causando a formação de abscesso; (2) disseminação da infecção para a cavidade pleural, causando uma reação fibrino-supurativa intrapleural, empiema e derrame pleural complicado; (3) organização do exsudato, o qual converte uma porção do pulmão em tecido sólido, (4)

disseminação bacteriana para outros órgãos e (5) PNM recorrente (HUSAIN & KUMAR, 2004; RODRIGUES, SILVA FILHO & BUSH, 2002).

A necrose do parênquima pulmonar secundário à PNM é um evento considerado raro na infância, principalmente após o advento dos antibióticos no cenário médico mundial (YANGCO & DERESINSKI, 1980). Mais recentemente, foi observado um aumento na incidência das complicações supurativas em doentes pediátricos internados por PNM. Não se sabe se este fato se deve a mudanças dos agentes implicados (agressividade, padrão de resistências aos antibióticos), à alteração na escolha de antibioticoterapia empírica ou a modificações da resposta imunológica do hospedeiro (BARREIRA *et al*, 2002).

Desempenham um papel proeminente na patogênese da pneumonia necrosante (PN), a extensão da necrose e a presença de trombose dos grandes vasos, mais especificamente da artéria pulmonar. Alguns autores relatam a plaquetose como um dos fatores predisponentes ao desenvolvimento da trombose da artéria pulmonar, porém não há consenso a este respeito (PENNER, MAYCHER & LONG, 1994).

São raros os trabalhos publicados sobre a evolução clínica da PN em crianças, além dos mesmos não elucidarem o motivo do aparente aumento da incidência desta complicação. Na tentativa de contribuir para o esclarecimento destas questões, o presente trabalho pretende caracterizar a evolução clínica e laboratorial das PNM que poderão evoluir com necrose pulmonar e identificar possíveis fatores determinantes da evolução para a PN por meio da análise das principais provas de coagulação em pacientes na faixa etária pediátrica, internados nos principais prontos-socorros infantis da cidade de Manaus.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A PN faz parte de um espectro de doenças caracterizadas pela desvitalização do parênquima pulmonar, secundárias a um processo infeccioso invasivo, que inclui, além da PN, o abscesso e a gangrena pulmonar (PENNER, MAYCHER & LONG, 1994). Antes utilizados como sinônimos, hoje estas três entidades são definidas como formas distintas entre si, cujas diferenças estão principalmente na extensão da necrose. Enquanto a PN é definida como uma área de consolidação pulmonar com necrose periférica, e múltiplas e pequenas cavidades, o abscesso pulmonar se caracteriza por apresentar uma única e mais extensa lesão cavitária. A gangrena pulmonar surge da progressão da PN, levando à liquefação do tecido e presença de debris necróticos ou porções de parênquima pulmonar no material liquefeito (REIMEL *et al.*, 2006).

2.1. Epidemiologia

A PN sempre foi considerada uma complicação rara da PNM lobar. Até algumas décadas atrás, a maior parte dos casos de PN ocorria em pacientes adultos com história de alcoolismo, diabetes melitus, doenças respiratórias crônicas ou deficiências nutricionais. Os casos relatados em crianças geralmente estavam associados a fatores de risco conhecidos, tais como imunodeficiência, distúrbios neurológicos e desnutrição (PENNER, MAYCHER & LONG, 1994).

Mais recentemente, o padrão epidemiológico da PN parece estar em fase de transformação, com aumento significativo no número de casos em crianças com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) sem qualquer fator predisponente para o desenvolvimento de

infecções mais invasivas (HAUSDORFF, 2002). Não se sabe se este fato se deve a mudanças dos agentes etiológicos implicados e no seu padrão de resistência aos antibióticos, à alteração na escolha da antibioticoterapia empírica ou por alterações na resposta imunológica do hospedeiro. Todavia, mesmo quando levamos estes fatos em consideração, a PN e as demais complicações supurativas da PNM permanecem como eventos raros durante a infância e apenas 4% das crianças previamente saudáveis internadas com o diagnóstico de PAC apresentam evidências de necrose pulmonar (BARREIRA *et al*, 2002).

A mortalidade da PN varia de acordo com a extensão da necrose e das condições clínicas do paciente. Nas formas localizadas, a mortalidade é de 17%, enquanto que nas formas extensas pode chegar a 40% (KRISHNADASAN, 2000).

2.2. Agentes etiológicos

No passado, a PN era uma complicação mais atribuída às infecções causadas por bactérias como o *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e anaeróbios, todos agentes com conhecido poder de causar infecções invasivas e extremamente graves (PENNER, MAYCHER & LONG, 1994; YOUNG & SAMSON, 1980).

Mais recentemente, foi observado o aumento no número de casos de PN causada por agentes comumente encontrados nas PACs, tais como o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Mycoplasma pneumoniae*. (BARREIRA *et al*, 2002; KEREM *et al*, 1994; WONG *et al*, 2000). Outro agente que vem ganhando destaque nos trabalhos mais atuais por causar PN em pacientes imunocompetentes é o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, particularmente as cepas que expressam a leucocidina de Pantón-Valentine, uma

exotoxina com grande atividade citolítica nas células do sistema imunológico (LABANDEIRA-REY *et al*, 2007).

Atualmente, considera-se o *Streptococcus pneumoniae* como o agente mais comum nos casos de PN em crianças com PAC sem fatores de risco para o desenvolvimento de infecções invasivas (CHEN *et al*, 2009; SAWICK *et al*, 2008).

2.3. Patogênese

O grande marco da PN é o infarto pulmonar de um segmento ou lobo, juntamente com as artérias e brônquios que o nutrem, no entanto, a seqüência de eventos que leva a necrose permanece desconhecida (PENNER, MAYCHER & LONG, 1994).

Alguns autores sugerem que o processo de desvitalização seja secundário a um evento trombótico, pois além de confirmarem a presença de extensa trombose no segmento acometido, também observaram que a arquitetura pulmonar era parcialmente preservada mesmo na vigência de necrose (BROCK, 1946; DANNER, MCFARLAND & FELSON, 1968; HUMPHREYS, 1945).

Acredita-se que o processo se inicie com uma infecção pulmonar grave, geralmente em um hospedeiro com fatores de risco para uma PAC. A infecção tende a ser grave tanto por fatores ligados ao patógeno, como tamanho do inóculo e virulência da cepa bacteriana, quanto por fatores do próprio hospedeiro, como a baixa imunidade, ou ainda pela combinação de todos esses fatores. A necrose começa a surgir na periferia da região pulmonar consolidada, caracterizando a PN. A força gravitacional age sobre o pulmão íntegro até surgir uma separação entre as duas áreas do pulmão devido à perda da integridade da região necrosada. O fato da trombose surgir tanto na circulação pulmonar quanto brônquica associado aos alvéolos

repletos de debris não permite que nenhuma fonte de oxigênio chegue ao parênquima afetado, culminando com a desvitalização do brônquio, da artéria pulmonar e todo o resto do segmento ou lobo (PENNER, MAYCHER & LONG, 1994).

A questão que permanece obscura é o porque ocorre uma trombose tão extensa na PNM. Sabe-se que na PNM lobar ocorre trombose nos capilares e vênulas, levando à congestão observada na fase de hepatização vermelha, no entanto, é muito incomum que a trombose ocorra nos vasos pulmonares e brônquicos.

A hipótese de um episódio de embolismo da artéria pulmonar acontecendo na vigência da PNM, na mesma região afetada pelo processo infeccioso, parece ser pouco provável, pois nesta situação a circulação brônquica não seria afetada. Além disso, o fluxo sanguíneo para o segmento pulmonar acometido pela PNM encontra-se reduzido, diminuindo as chances de um embolo se alojar nesta região (COOLIGAN *et al*, 1981; WAGNER *et al*, 1964).

Uma hipótese mais plausível é de que a trombose ocorra no próprio segmento infectado, tendo como base a tríade de Virchow: lesão do endotélio vascular, hipercoagulabilidade e estase sanguínea. Um processo de vasculite causaria a lesão endotelial e ativaria localmente a cascata de coagulação, levando a trombose e posterior infarto pulmonar, tal como já foi relatado em pacientes com PN causada por microorganismos como o *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas sp.* e *Aspergillus sp.* (FETZER, WERNER & HOGSTRAM, 1967; KHAN *et al*, 1980; ORR, MYEROWITZ & DUBOIS, 1978). Todavia, não foram citadas evidências de vasculite nos casos de PN e gangrena pulmonar por *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphilococcus aureus* e *Haemophilus influenza* (CAMERON *et al*, 1975; GUTMAN, KRISHNA & PARK, 1978; LEATHERMAN, IBER & DAVIES, 1984).

Em alguns casos, o estado de hipercoagulabilidade foi atribuído à liberação de substâncias pró-coagulantes pelo patógeno, as quais seriam capazes de induzir a cascata de

coagulação na ausência de lesão endotelial (GEELLEN, BATTACHARYYA & TUOMANEM, 1992; MACKMAN, BRAND & EDGINGTON, 1991).

2.4. Quadro clínico, evolução e achados radiológicos

A apresentação clínica e evolução das crianças com PN é extremamente variável e depende do estado imunológico do paciente e do patógeno responsável pela infecção. De forma geral, os pacientes com persistência da febre e dos sintomas respiratórios apesar da antibioticoterapia otimizada, ou que não apresentem melhora nos sintomas após 48 de tratamento ou após drenagem torácica do derrame pleural associado são considerados como prováveis portadores de PN e devem ser investigados por meio de exames de imagem (KEREM *et al*, 1994; MCCARTHY *et al*, 1999; REIMEL *et al*, 2006)

Apesar de ser considerado um exame de boa acurácia para detectar as infecções do parênquima pulmonar e algumas alterações pleurais, a radiografia de tórax (RT) é pouco sensível para identificar as alterações supurativas e cavitações características da PN. Apenas 41% dos casos de PN detectados pela tomografia axial computadorizada de tórax (TAC) são identificados previamente na RT (DONNELLY & KLOSTERMAN, 1998).

A TAC possui boa sensibilidade para evidenciar a diminuição do realce do parênquima pulmonar característica da PN e detectar as pequenas e múltiplas cavidades cheias de líquido que se formam quando o pulmão necrótico se liquefaz, sendo capaz de identificar a PN cerca de cinco a nove dias antes da RT. Isto se deve principalmente ao fato das cavidades contendo líquido em seu interior possuírem a mesma radiodensidade do parênquima consolidado adjacente, o que torna sua visualização mais difícil (HODINA *et al*, 2002).

Entre as complicações mais frequentes da PN estão o derrame parapneumônico complicado, o empiema pleural, o encarceramento pulmonar, a formação de pneumatoceles e as fístulas broncopleurais (FBP). Todas resultam do intenso processo inflamatório e da destruição do parênquima pulmonar. As FBPs se formam por extensão do processo inflamatório para a pleura visceral, que se encontra fragilizada e com tendência a ruptura. As pneumatoceles resultam de um mecanismo valvular ao nível de um bronquíolo distal, o qual leva ao aprisionamento de ar nos espaços alveolares distais e à destruição das paredes alveolares, formando cavidades císticas de paredes finas, únicas ou multiloculadas, geralmente sem níveis hidroaéreos. (BARREIRA *et al*, 2002; HOFFER *et al*, 1999).

2.5. Tratamento

O tratamento da PNM e suas complicações é prioritariamente conservador, através de antibioticoterapia, muitas vezes, empírica. A escolha do antibiótico varia de acordo com a faixa etária e as características da infecção (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA, 2007).

Apesar de alguns autores afirmarem que a grande maioria das crianças com PN apresenta recuperação completa sem necessidade de intervenções invasivas, mesmo com evolução clínica complicada e da longa duração da hospitalização, a necessidade de toracotomia tem sido cada vez mais frequente (AYED & AL-ROWAYEH, 2005; HACIMUSTAFAOGLU *et al*, 2004).

O tratamento cirúrgico da PN anda é tema controverso na literatura. Enquanto alguns autores defendem a ressecção precoce do parênquima pulmonar necrosado, outros afirmam

que o mesmo só deve ser realizado mais tardiamente, quando todas as opções terapêuticas já se esgotaram (AYED & AL-ROWAYEH, 2005; RAFAELY & WEISSBERG, 1997).

Atualmente, as indicações mais precisas para a realização da toracotomia exploradora nos casos de PN são a persistência do processo infeccioso com evolução para sepse ou insuficiência respiratória aguda e a presença de FBP de alto débito (WESTPHAL *et al.*, 2000).

Uma opção intermediária entre o tratamento conservador e a cirurgia é a toracoscopia, um procedimento semiconservador capaz de evitar a ressecção pulmonar extensa nos casos de PN de origem bacteriana. Estudos recentes demonstram que esse procedimento, ao permitir a remoção dos debrís necróticos, a drenagem eficiente do empiema pleural e o fechamento das FBPs, diminui consideravelmente o tempo de internação e a necessidade de toracotomia em crianças. No entanto, em casos graves ou com diagnóstico tardio, a ressecção cirúrgica ainda pode ser necessária (CHEN *et al.*, 2009; MACEDO, MEYER & OLIVEIRA, 2010).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Detectar fatores preditivos prognósticos nos pacientes portadores de PN.

3.2. Objetivos específicos:

- a) analisar as características clínicas gerais e a evolução dos pacientes com PN em comparação aos dois grupos-controle;
- b) analisar os resultados dos exames laboratoriais dos pacientes com PN em comparação aos dois grupos-controle;
- c) caracterizar os fatores predisponentes para o desenvolvimento da PN.

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo e local de estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, com componente analítico, que foi realizado no Hospital e Pronto-Socorro Infantil da Zona Sul e no Hospital e Pronto-Socorro Infantil da Zona Leste, na cidade de Manaus-AM. Estas unidades hospitalares funcionam como serviços de atendimento terciário e centros de referência para o tratamento pediátrico na região Norte. Possuem cerca 120 leitos na enfermaria, com Unidade de Terapia Intensiva e Semi-Intensiva.

4.2. Critérios de inclusão e exclusão

4.2.1. Critérios de inclusão

Crianças previamente saudáveis, entre 12 e 48 meses de idade, internadas com o diagnóstico de PNM nos Hospitais e Pronto-Socorros Infantis das Zonas Sul e Leste, na cidade de Manaus, durante o período de agosto de 2009 a maio de 2010.

4.2.2. Critérios de exclusão:

- a) Crianças com doença prévia conhecida na admissão, doença oncológica, em tratamento com imunossupressores, com imunodeficiência ou doenças neurológicas, devido à associação desses fatores com maior risco de PNM complicada e internação prolongada;

- b) Pacientes cujos pais não concordaram em participar do estudo e não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após orientações realizadas pelos pesquisadores;
- c) Pacientes que, por quaisquer restrições clínicas ou físicas, não puderam ser deslocados do leito ou que possuísem contra-indicações para realização dos exames;
- d) Pacientes com duração da internação menor que 14 dias ou com exames laboratoriais incompletos.

4.3. Pacientes

A população foi constituída de 24 pacientes pediátricos que preenchiam os critérios de inclusão acima citados. Os pacientes foram divididos em três grupos (figura 1), com base nos seguintes critérios, avaliados por dois dos pesquisadores:

- a) grupo 1 – foram considerados portadores de PN os pacientes com PNM progressiva, sem resolução apesar de antibioticoterapia ideal, associada a achados laboratoriais de processo inflamatório, como altos níveis de Proteína C Reativa (PCR), e as seguintes características positivas na TAC:
 - área de consolidação sem perda de volume;
 - imagem necrótica radiolúcida dentro desta área;
 - presença de pneumatocele irregular, solitária ou múltipla, sem nível hidroaéreo ou formação de abscesso.
- b) grupo 2 – foram classificados como portadores de PNM associada a derrame pleural os pacientes com PNM e evidências de derrame parapneumônico na RT;

c) grupo 3 – pacientes com PNM grave que necessitaram de internação hospitalar, mas não possuíam PN nem derrame pleural. Os critérios para o diagnóstico de PNM grave foram:

- presença de crepitações difusas associado à dispnéia ou taquipnéia ou;
- no mínimo três dos critérios para Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, além de evidências de PNM na RT.

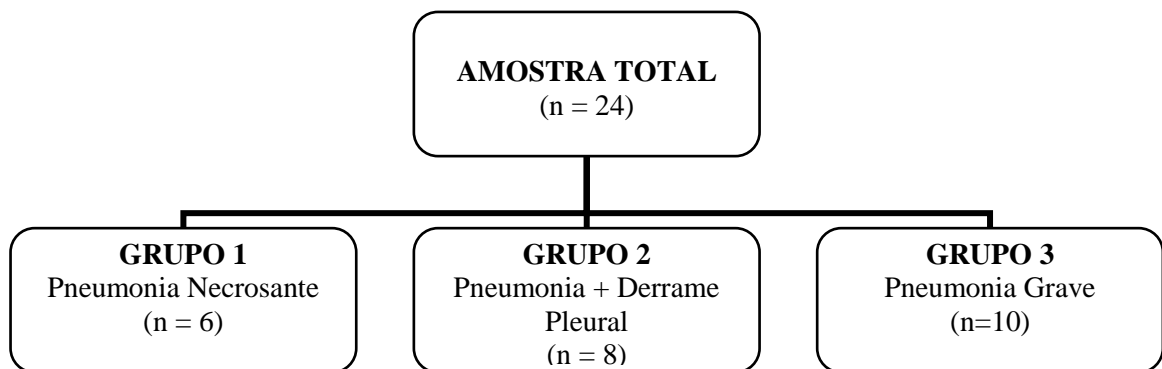


Figura 3 – Divisão dos pacientes nos respectivos grupos

Os pacientes foram alocados nos grupos citados e foram realizados os seguintes exames laboratoriais (figura 2):

- a) hemograma com contagem de leucócitos;
- b) contagem de plaquetas;
- c) tempo de atividade da protrombina (TAP);
- d) tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA);
- e) PCR.

Os exames foram realizados no 1º (D0), 7º (D7) e 14º (D14) dias de internação.

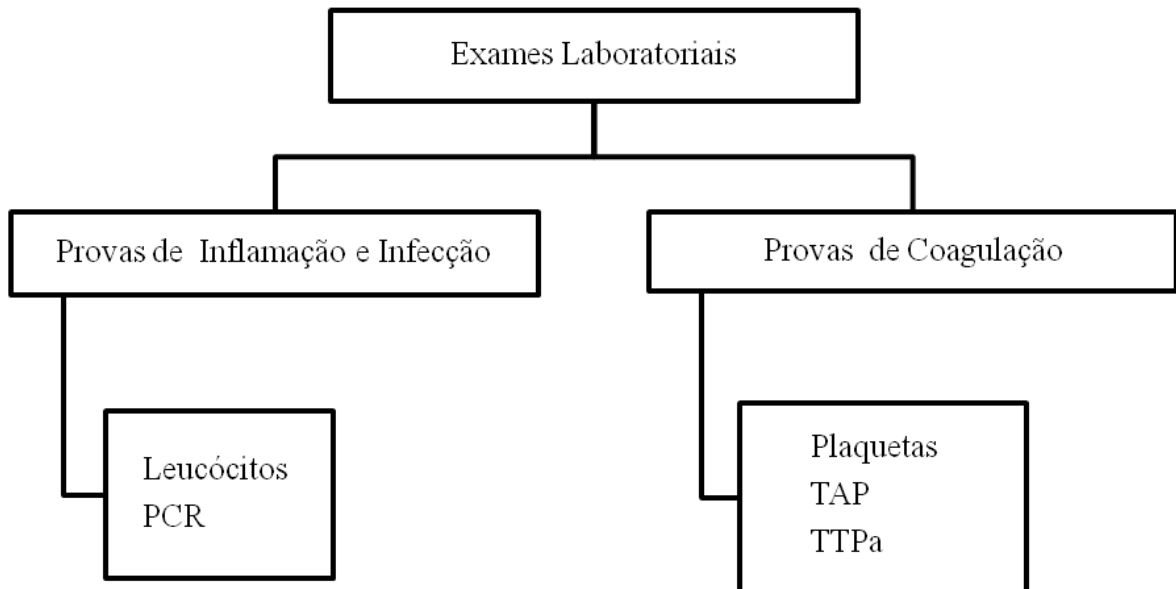


Figura 4 – Exames laboratoriais analisados

4.4. Coleta e análise dos dados

As instituições citadas foram visitadas diariamente por um dos acadêmicos de medicina participantes do projeto (quadro 1), responsáveis pela inclusão de pacientes novos, acompanhamento diário dos pacientes incluídos e solicitação dos exames laboratoriais. Os exames laboratoriais solicitados no 1º (D0), 7º (D7) e 14º (D14) dias de internação foram anotados na ficha de avaliação (em anexo) criada pelo grupo de pesquisa, juntamente com os dados clínicos e a evolução dos pacientes.

Ao final do período de coleta de dados, foi efetuada a revisão dos prontuários e dos exames laboratoriais de cada paciente, de acordo com o protocolo previamente estabelecido.

Dia Hospital	Domingo	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado
HPS Zona Sul	Luciano	Jean	Francisca Amanda	Ana Carolina	Márcia	Luciano	Alessandra
HPS Zona Leste	Ana Carolina	Jean	Francisca Amanda	Francisca Amanda	Márcia	Luciano	Alessandra

Quadro 2 – Divisão dos acadêmicos para realização de visita diária às instituições envolvidas no projeto

Os dados foram apresentados por meio de tabelas de frequência, sendo que para as variáveis quantitativas quando apresentavam distribuição normal foi calculada a média e o desvio-padrão (DP), no caso da não comprovação da hipótese de normalidade foi calculado a mediana, primeiro (Q1) e terceiro (Q3) quartil. Na comparação das medianas em relação aos grupos foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (VIEIRA, 2004; ARANGO, 2001).

Na análise dos exames laboratoriais foi calculada a mediana da diferença entre o sétimo dia em relação ao primeiro (D7 – D0), décimo quarto em relação ao primeiro (D14 – D0) e décimo quarto em relação ao sétimo (D14 – D7), caracterizando a evolução na primeira (D7 – D0) e segunda (D14 – D7) semanas, e a evolução final (D14 – D0)

O software utilizado na análise dos dados foi o Epi-Info versão 3.5.1 para Windows desenvolvido e distribuído gratuitamente pelo CDC (www.cdc.gov/epiinfo) e o nível de significância fixado para aplicação dos testes estatísticos foi de 5%.

5. RESULTADOS

Na amostra total de 24 pacientes, 17 (70,8%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 21,9 meses ($\pm 10,1$). A distribuição segundo o gênero e a idade dos pacientes de acordo com a divisão por grupos está representada na tabela 1.

Variáveis	Grupo 1 (n = 6)		Grupo 2 (n = 8)		Grupo3 (n = 10)	
	f _i	%	f _i	%	f _i	%
Gênero						
Feminino	2	33,3	1	12,5	4	40
Masculino	4	66,6	7	87,5	6	60
Idade (meses)						
Média \pm DP	28,83 \pm 11,53		21 \pm 11,69		18,50 \pm 5,93	

Tabela 1 – Distribuição segundo gênero e idade dos pacientes de acordo com a divisão dos grupos

f_i = frequência absoluta simples; DP = desvio padrão

Fonte: fichas de avaliação preenchidas

As características clínicas da amostra estudada estão expostas na tabela 2. Os principais sintomas encontrados foram febre (100%), tosse (95,8%) e expectoração (62,5%). Todos os pacientes apresentavam algum sinal de desconforto respiratório (tiragem subcostal, retração de fúrcula esternal ou dispnéia intensa) no momento da admissão, indicando a gravidade dos casos. Quanto à ausculta pulmonar, as principais alterações foram crepitações (100%) e diminuição do murmúrio vesicular (58,4%), duas características da síndrome de consolidação pulmonar, roncos (58,3%) e sibilos (41,7%), que indicam a presença de secreção em vias aéreas e broncoespasmo, respectivamente.

Variáveis (n = 24)	f _i	%
Febre	24	100
Tosse	23	95,8
Expectoração	15	62,5
Sinais de desconforto respiratório	24	100,0
Dor pleurítica	11	45,8
Dor abdominal	11	45,8
Ausculta pulmonar		
Crepitações	24	100,0
Roncos	14	58,3
Sibilos	10	41,7
Sopro tubário	4	16,7
Atrito pleural	2	8,3
Murmúrio vesicular		
Aumentado	8	33,3
Ausente	2	8,3
Diminuído	14	58,4
Duração da febre (dias)		
Média ± DP	8,8 ± 5,2	
Tempo de internação (dias)		
Média ± DP	28,8 ± 11,8	

Tabela 2 – Distribuição segundo a frequência das características clínicas dos pacientes na amostra total
f_i = frequência absoluta simples; DP = desvio padrão

Fonte: fichas de avaliação preenchidas

Quanto à duração da febre em cada grupo, os grupos 1 e 2 apresentaram média semelhante (médias = $11,3 \pm 2,87$ e $10,12 \pm 6,72$, respectivamente), com duração maior que o grupo com PNM grave (média = $6,3 \pm 4,21$).

Os agentes etiológicos foram identificados por meio de hemocultura em apenas dois casos (8,3%), sendo encontrado o *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

A análise da evolução laboratorial dos pacientes está exposta na tabela 3.

Observou-se uma redução na contagem de leucócitos na primeira semana (D7 – D0) nos grupos 1 e 2, e aumento no grupo 3, enquanto que na segunda semana (D14 – D7) houve redução em todos os grupos, indicando uma possível resolução do processo infeccioso. Não houve diferença estatisticamente significativa na evolução dos três grupos.

O grupo 1 apresentou níveis persistentemente elevados de PCR na primeira e na segunda semana, enquanto que os grupos 2 e 3 apresentaram redução progressiva, entretanto, a diferença encontrada não foi estatisticamente relevante.

Os três grupos apresentaram aumento no número de plaquetas durante a primeira semana de evolução, porém, os grupos 2 e 3 apresentaram redução na segunda semana enquanto que o grupo 1 apresentou novo aumento. Na evolução total (D14 – D0) foi observado aumento em todos os grupos, não havendo diferença estatística entre eles.

Na análise do TAP (avaliação da via extrínseca da coagulação) medido em porcentagem, o grupo 1 apresentou aumento na primeira semana e redução na segunda, sem diferença na evolução total, enquanto que os grupos 2 e 3 não apresentaram alterações na primeira e segunda semanas de evolução. Ao analisarmos o mesmo parâmetro medido em segundos, houve redução na primeira semana no grupo 1 e aumento nos grupos 2 e 3. Na segunda semana houve aumento no grupo 1, enquanto os grupos 2 e 3 não apresentaram alterações. Apesar destas observações, a diferença encontrada entre os três grupos não foi estatisticamente significativa.

Outro parâmetro utilizado para avaliar o sistema de coagulação dos pacientes foi o TTPA (avaliação da via intrínseca da coagulação). Os grupos 1 e 2 apresentaram redução do TTPA na primeira semana, enquanto o grupo 3 apresentou aumento neste mesmo período. Na segunda semana, houve aumento do TTPA no grupo 1 e redução no grupo 2, sem alterações no grupo 3.

Variáveis	Grupo 1		Grupo 2		Grupo3		p*
	Med.	Q ₁ /Q ₃	Med.	Q ₁ /Q ₃	Med.	Q ₁ /Q ₃	
Leucócitos							
D7 – D0	-940	-6300/3100	-3380	-15395/5250	750	-3830/3200	0,534
D14 – D0	-8900	-10220/7100	-14990	-32170/5400	-2555	-7500/-1300	0,429
D14 – D7	-4165	-10740/-1100	-4740	-10680/-2900	-3400	-12200/2020	0,875
Plaquetas (x 10³)							
D7 – D0	97,5	-222,0/189,0	235,0	21,5/467,5	254,0	58,0/408,0	0,249
D14 – D0	76,5	-83,0/524,0	131,0	65,0/433,0	47,0	-53,0/127,0	0,774
D14 – D7	174	-93,0/437,0	-206,5	-333,0/150,0	-176,5	-289,0/32,0	0,136
TAP (seg)							
D7 – D0	-2,0	-4,0/0,0	0,5	-0,5/1,0	0,5	0,0/1,0	0,083
D14 – D0	-0,5	-3,0/0,0	0,0	-1,0/0,0	1,0	0,0/1,0	0,159
D14 – D7	0,5	0,0/3,0	0,0	-1,0/0,0	0,0	0,0/0,0	0,215
TAP (%)							
D7 – D0	9,0	0,0/19,0	0,0	-6,0/14,0	0,0	0,0/0,0	0,261
D14 – D0	0,0	0,0/0,0	1,0	0,0/7,0	0,0	-7,0/0,0	0,076
D14 – D7	-0,5	-18,0/0,0	0,0	0,0/8,0	0,0	-8,0/0,0	0,092
TTPA (seg)							
D7 – D0	-10,5	-18,0/-5,0	-1,5	-9,0/2,0	1,0	-3,0/2,0	0,308
D14 – D0	-0,5	-7,0/11,0	-4,0	-7,0/0,0	0,0	-2,0/2,0	0,397
D14 – D7	10,5	-1,0/16,0	-1,0	-7,0/0,0	0,0	0,0/1,0	0,132
PCR							
D7 – D0	9,0	-54,0/41,0	-83,5	-173,5/-47,5	-22,5	-90,5/-9,0	0,089
D14 – D0	-19,0	-54,0/62,0	-122,5	-235,0/-62,0	-13,0	-93,0/-8,0	0,056
D14 – D7	13,5	-22,0/28,0	-30,0	-39,0/-12,0	0,0	-21,0/0,0	0,084

Tabela 3 – Distribuição segundo a mediana da diferença dos valores dos exames laboratoriais para 7 e 14 dias de evolução em cada grupo

* Teste de Kruskal-Wallis; Med.= mediana; Q_i = quartis.

Fonte: fichas de avaliação preenchidas

A principal complicação observada nos pacientes foi a formação de pneumatocele, que ocorreu em cinco (83,3%) pacientes do grupo 1 e em dois (25%) pacientes do grupo 2. O encarceramento pulmonar foi encontrado em cinco (83,3%) pacientes do grupo 1 e em dois (25%) pacientes do grupo 2. Outro achado comum foi o empiema pleural, presente em cinco (83,3%) pacientes do grupo 1 e em três (37,5%) pacientes do grupo 2

A insuficiência respiratória aguda ocorreu em dois (33,3%) pacientes do grupo 1, em dois pacientes (25%) do grupo 2 e em quatro (40%) pacientes do grupo 3. As principais complicações observadas nos pacientes estão dispostas na tabela 4

Complicações	Grupo 1 (n = 6)		Grupo 2 (n = 8)		Grupo3 (n = 10)	
	f _i	%	f _i	%	f _i	%
IRpA	2	33,3	2	25	4	40
Encarceramento pulmonar	5	83,3	2	25	0	-
FBP	1	16,6	1	12,5	0	-
Pneumatocele	5	83,3	3	37,5	0	-
Pneumotórax	1	16,6	0	-	0	-
Piopneumotórax	3	50	1	12,5	0	-
Atelectasias	4	66,6	2	25	0	-
Empiema	5	83,3	3	37,5	0	-
Nenhuma	0	-	2	25	6	60

Tabela 4 – Complicações pré-operatórias observadas

f_i = frequência absoluta simples; IRpA = insuficiência respiratória aguda; FBP = fístula broncopleurale

Fonte: fichas de avaliação preenchidas

Quanto ao tratamento cirúrgico realizado nos pacientes com PN, a ressecção do parênquima pulmonar foi necessária em três casos, sendo realizadas uma (16,6%) lobectomia e duas segmentectomias (33,3%). Apenas um (16,6%) paciente não necessitou de procedimento cirúrgico. Os procedimentos realizados estão expostos na tabela 5

Variáveis (n=6)	f_i	%
Lobectomia	1	16,6
Segmentectomia	2	33,3
Descorticação pleuropulmonar	5	83,3
Nenhuma	1	16,6

Tabela 5 – Cirurgias realizadas nos pacientes com pneumonia necrosante

Fonte: fichas de avaliação preenchidas

6. DISCUSSÃO

A persistência de febre, dor torácica, sinais de desconforto respiratório, piora do quadro clínico ou surgimento de novas complicações secundárias à PNM na vigência de antibioticoterapia otimizada são os parâmetros classicamente utilizados para a suspeição diagnóstica de necrose pulmonar (WONG *et al*, 2000; KEREM *et al*, 1994). Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia (2007), a resposta clínica deve ocorrer após 48 a 72 horas do início da antibioticoterapia, com redução da febre e da dispnéia. Barreira *et al*. (2002) revisaram o processo de internação de 15 pacientes na faixa etária pediátrica com o diagnóstico de PN e observaram a persistência da febre e dos sinais de desconforto respiratório em média por 13 e cinco dias, respectivamente. No estudo realizado por Tan *et al*. (2002), observou-se uma média de duração da febre e da necessidade de oxigênio inalatório significativamente maior nas crianças com PNM complicada em relação à PNM não complicada. Neste trabalho, a média de duração da febre no grupo com PN foi de 11,3 dias, uma duração próxima ao observado pelos autores citados e maior que a apresentada pelos pacientes classificados como portadores de PNM grave (média de 6,3 dias), confirmando a persistência do quadro clínico como forte indício de evolução para necrose pulmonar.

Estudos demonstram que o aumento na concentração sérica de PCR ocorre na grande maioria dos pacientes portadores de PNM, com elevação dos seus níveis já nas fases iniciais da inflamação sistêmica e do estado de sepse, porém, sem aumento significativo nas fases mais tardias e severas (HEDLUND & HANSSON, 2000; CASTELLI *et al*, 2004). Dessa forma, a dosagem sérica de PCR é um bom parâmetro para o diagnóstico de inflamação sistêmica em crianças com PNM, sendo útil para identificar casos graves ainda na fase inicial. Os pacientes com PN analisados neste trabalho apresentaram níveis elevados de PCR durante

as duas semanas de acompanhamento, enquanto os pacientes com derrame pleural e PNM grave evoluíram com redução desse mesmo parâmetro, um comportamento próximo ao relatado na literatura. Porém, devido ao pequeno número de pacientes na amostra estudada, não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa que nos permita afirmar que os níveis persistentemente elevados de PCR foram indicativos de gravidade do quadro clínico nos pacientes com PN em relação aos dois grupos controle. De forma oposta ao que foi apresentado, a análise realizada por Hacimustafaoglu *et al.* (2004) utilizando uma amostra maior em cada grupo (n = 36) encontrou diferenças significativas nos valores de PCR e leucócitos, confirmando a maior gravidade dos pacientes com PN.

A identificação de trombose dos grandes vasos pulmonares e vasos brônquicos fez surgir a hipótese de que a desvitalização do parênquima pulmonar fosse secundária ao evento trombótico e não apenas à ação invasiva dos patógenos envolvidos (KRISHNADASAN *et al.*, 2000). Vários fatores foram apontados como indutores da trombose pulmonar, entre eles a vasculite resultante da infecção bacteriana e a liberação de substâncias procoagulantes pelos microorganismos, sem, no entanto, haver um consenso a este respeito (PENNER, MAYCHER & LONG, 1994; MACKMAN, BRAND & EDGINGTON, 1991). Nesta pequena série de casos, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em termos de provas de coagulação. Mesmo no estudo já citado de Hacimustafaoglu *et al.* (2004) também não foi possível identificar um estado de hipercoagulabilidade sanguínea que predispuesse as crianças com PN a eventos trombóticos.

O mais provável é que a PN seja de origem multifatorial, com o envolvimento de um microorganismo invasor capaz de liberar diferentes toxinas com capacidade proteolítica e procoagulante e de induzir uma resposta inflamatória exacerbada pelo hospedeiro, com grande produção de citocinas e lesão endotelial. A interação desses fatores levaria à trombose pulmonar com obstrução progressiva do suprimento sanguíneo que nutre o parênquima

pulmonar acometido e o brônquio proximal, com redução na oferta de oxigênio e falha da corrente sanguínea em levar os antibióticos até o segmento em questão, agravando a desvitalização tecidual já iniciada pelo próprio patógeno. Para a confirmação desta hipótese, seriam necessários estudos mais detalhados a respeito das citocinas inflamatórias produzidas pelo hospedeiro e das toxinas liberados pelos patógenos envolvidos no processo.

A definição do agente etiológico da PNM grave que ocorre de forma rapidamente progressiva poderia direcionar de forma mais adequada a antibioticoterapia, no entanto, isto nem sempre é possível. As técnicas mais utilizadas são a hemocultura e a análise do líquido pleural nos casos em que há derrame pleural associado. Em ambos os métodos, o resultado é positivo numa porcentagem variável de casos, a depender do agente etiológico, faixa etária do paciente e do uso prévio de antibióticos (BARREIRA *et al*, 2002). Dados na literatura relatam percentuais de crescimento bacteriano entre 10% e 35% nas hemoculturas e 50% a 70% na cultura de aspirado pleural, sendo que o uso prévio de antibióticos é a principal dificuldade encontrada para isolar o patógeno (RODRIGUES, SILVA FILHO & BUSH, 2002). Neste trabalho, foram coletadas duas amostras para hemocultura em cada paciente, todavia, o crescimento bacteriano só ocorreu em dois casos (8,3%). Os agentes identificados foram *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. Nos pacientes com derrame pleural associado também foi realizada a cultura do líquido pleural, mas não houve crescimento em nenhum caso. O baixo índice de positividade das técnicas utilizadas se deve principalmente às altas doses de antibiótico administradas aos pacientes antes da coleta do material para cultura.

Cerca de 80% dos pacientes com PN apresentavam empiema pleural associado, índice maior que o encontrado em outros estudos (BARREIRA *et al*, 2002; SAWICK *et al*, 2008). Sabe-se que o empiema pleural surge a partir da evolução de um derrame pleural exsudativo e pode culminar com o encarceramento pulmonar na sua fase mais tardia (VELHOTE,

VELHOTE & VELHOTE, 2000). Nos estudos citados, apesar da baixa associação da PN com empiema, houve uma grande associação da PN com o derrame pleural exsudativo. Dessa forma, é provável que o índice maior de empiema encontrado nesta série de casos se deva principalmente ao fato do diagnóstico ter sido realizado tardiamente, num momento mais avançado da doença. O encarceramento pulmonar ocorreu em todos os pacientes com PN e empiema pleural, sendo necessária a realização de decorticação pleuropulmonar.

O desenvolvimento de FBP possui forte associação com a PN e seu achado em casos de PNM grave com derrame pleural associado pode indicar necrose pulmonar adjacente (HACIMUSTAFAOGLU *et al.*, 2004). Neste trabalho, a FBP foi encontrada em apenas um paciente com PN, uma incidência bem abaixo do observado por outros autores (HOFFER *et al.*, 1999; HODINA *et al.*, 2002). Isto se deve, provavelmente, ao pequeno tamanho da amostra analisada.

A formação de pneumatoceles foi observada em cinco pacientes (83,3%) com PN e em três pacientes (37,5%) com PNM associada a derrame pleural. Este achado foi maior que o relatado por outros autores, porém, as pneumatoceles parecem ocorrer de forma esporádica na PNM, não havendo associação com a necrose pulmonar (BARREIRA *et al.*, 2002).

Um total de 83% dos pacientes com PN necessitaram de procedimento cirúrgico, sendo que a ressecção pulmonar (lobectomia/segmentectomia) foi necessária em 50% dos casos, um índice elevado em relação a outros trabalhos (CHEN *et al.*, 2009; MACEDO, MEYER & OLIVEIRA, 2010). Entretanto, tal como defendido por Westphal *et al.* (2000), a ressecção cirúrgica do tecido necrosado pode ser necessária nos casos mais graves.

Os limites deste estudo foram: a solicitação dos exames nos dias pré-determinados não dependiam do grupo de observadores, pois nem todos os médicos assistentes dos referidos hospitais estavam envolvidos no projeto; a análise do fibrinogênio, um dos principais parâmetros da coagulabilidade sanguínea não foi realizada visto que a rede do Sistema Único

de Saúde não disponibilizava a realização do mesmo; o hospital escolhido para a realização do estudo entrou em reforma durante os primeiros meses do projeto, diminuindo a demanda de pacientes internados; a inclusão de outro hospital aumentou o número de casos ao mesmo tempo em que aumentou a dificuldade do acompanhamento diário dos pacientes.

7. CONCLUSÕES

Na análise das provas inflamatórias, os pacientes com PN apresentaram níveis persistentemente elevados enquanto que os grupos com PNM associado a derrame pleural e PNM grave evoluíram com redução nos níveis de PCR, entretanto, a análise estatística não mostrou diferença significativa entre os grupos.

Os três grupos evoluíram com redução no número de leucócitos, não sendo identificada diferença de gravidade entre os três grupos por meio deste parâmetro.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos na análise das provas de coagulação, tornando pouco provável que o estado de hipercoagulabilidade do hospedeiro seja o principal fator predisponente para a trombose pulmonar e conseqüente evolução para necrose.

Dentre os parâmetros analisados, não foram encontrados fatores prognóstico para a PN.

REFERÊNCIAS

AMARAL, João Joaquim Freitas; CUNHA, Antônio José Ledo Alves; SILVA, Maria Anice Fontenele Saboia. Manejo de infecções respiratórias agudas em crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. 61 p.

ARANGO, Héctor Gustavo. **Bioestatística Teórica e Computacional**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 460 p.

AYED, Adel Khader; AL-ROWAYEH, Ayman. Lung resection in children for infectious pulmonary diseases. **Pediatric Surgery International**, Berlin, v. 21, n. 8, p. 604-608, ago. 2005.

BARREIRA, João Luís, et al. Pneumonias necrosantes em crianças previamente saudáveis. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, Lisboa, v. 8, n. 1, p. 1-13, jan. 2002.

CAMERON; D. I. et al. Massive pulmonary gangrene. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 112, n. 11, p. 1290, jun. 1975.

CASTELLI, Gian Paolo, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. **Critical Care**, Brussels, v. 8, n. 4, p. 234-242, ago. 2004. Disponível em < <http://ccforum.com/content/8/4/R234>>. Acesso em: 02 julho 2010.

CHEN, Jin-Shing, et al. Pediatric empyema: outcome analysis of thoracoscopic management. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, New York, v. 137, n. 5, p. 1195-1199, mai. 2009.

COOLIGAN, T. G., et al. Physiologic recovery in human lobar. **The American Review of Respiratory Diseases**, New York, v. 123, supl. 4, p. 191, 1981.

DANNER, Paul; McFARLAND, Dan; FELSON, Benjamin. Massive pulmonary gangrene. **The American Journal of Roentgenology**, Springfield, v. 103, n. 3, p. 548-554, jul. 1968.

DONNELLY. Lane F.; KLOSTERMAN, Lance A. The yield of ct of children who have complicated pneumonia and noncontributory chest radiography. **The American Journal of Roentgenology**, Springfield, v. 170, n. 6, p. 1627-1631, jun. 1998.

_____. Cavitory necrosis complicating pneumonia in children: sequential findings on chest radiography. **The American Journal of Roentgenology**, Springfield, v. 171, n. 1, p. 252-256, jul. 1998.

DORNELAS, De Marie; VASCONCELOS, Fernanda Aliani; FERREIRA, Marcelo Henrique de Oliveira. A incidência de pneumonia no setor de pediatria da Santa Casa de Misericórdia de Barbacena-MG. 2006. Disponível em: <http://www.respirafisio.com.br/php5/artigos_exibe.php?id_artigo=3>. Acesso em 19 março 2009.

FETZER, A. E.; WERNER, A. S.; HOGSTRAM, J. W. C. Pathologic features of pseudomonal pneumonia. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 96, n. 6, p. 1121-1130, dez. 1967.

GEELLEN, Sibyl; BATTACHARYVA, Chandrabali; TUOMANEN, Elaine. Induction of procoagulant activity on human endothelial cells by *Streptococcus pneumoniae*. **Infection and Immunity**, Washington DC, v. 60, n. 10, p. 4179-4183, out. 1992.

GUTMAN, Emil; KRISHNA, V. S. Rao; PARK, Yung S. Pulmonary gangrene with vascular occlusion. **Southern Medical Journal**, Philadelphia, v. 71, n. 7, p. 772-775, jul. 1978.

HACIMUSTAFAOGLU, Mustafa, et al. Necrotizing pneumonia in children. **Acta Paediatrica**, Stockholm, v. 93, n. 9, p. 1172-1177, set. 2004.

HAUSDORFF, William. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. **European Journal of Pediatrics**, Heidelberg, v. 161, n. 2, p. S135-S139, dez. 2002.

HEDLUND, J.; HANSSON, L. O. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. **Infection**, München, v. 28, n. 2, p. 68-73, abr. 2000.

HODINA, M., et al. Imaging of cavitory necrosis in complicated childhood pneumonia. **European Radiology**, Heidelberg, v. 12, n. 2, p. 391-396, fev. 2002.

HOFFER, Frederic A. et al. Lung abscess versus necrotizing pneumonia: implications for interventional therapy. **Pediatric Radiology**, Heidelberg, v. 29, n. 2, p. 87-91, fev. 1999.

HUMPHREYS, D. R. Spontaneous lobectomy. **The British Medical Journal**, London, v. 2, n. 4414, p. 185-186, ago. 1945.

HUSAIN, Aliya; KUMAR, Vinay. O pulmão. In: KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul; FAUSTO, Nelson. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 7ª ed. São Paulo: Saunders, 2004. p. 787-788.

KEREM, Eitan, et al. Bacteremic necrotizing pneumococcal pneumonia in children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 149, n. 1, p. 242-244, jan. 1994.

KHAN, Faroque, et al. Pulmonary gangrene occurring as a complication of pulmonary tuberculosis. **Chest**, Philadelphia, v. 77, n. 1, p. 76-80, jan. 1980.

KRISHNADASAN, Baiya, et al. Surgical management of lung gangrene. **Canadian Respiratory Journal**, Oakville, v. 7, n. 5, p. 401-404, set./out. 2000.

LABANDEIRA-REY, Maria, et al. Staphylococcus aureus Pantón-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. **Science**, Washington DC, v. 315, n. 5815, p. 1130-1133, fev. 2007.

LEATHERMAN, J. W.; IBER, C.; DAVIES, S. C. Cavitation in bacteremic pneumococcal pneumonia: causal role of mixed infection with anaerobic bacteria. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 129, n. 2, p. 317-321, fev. 1984.

LEOWSKI, Jerzy. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: global estimates. **World Health Statistics Quarterly**, Geneva, v. 39, n. 2, p. 138-144, abr./jun. 1986.

MACEDO, Maurício; MEYER, Karine Furtado; OLIVEIRA, Tatiana Cristina Miranda. Pneumonia necrosante em crianças submetidas à toracoscopia por empiema pleural: incidência, tratamento e evolução clínica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 301-305, mai./jun. 2010.

MARRIE, Thomas, et al. Pneumonia. In: KASPER, Dennis, et al. **Harrison: Medicina Interna**. 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. v. 1, p. 1602-1615.

MCCARTHY, Vincent P., et al. Necrotizing pneumococcal pneumonia in childhood. **Pediatric Pulmonology**, Hoboken, v. 28, n. 3, p. 217-221, ago. 1999.

MCCRACKEN, George. Etiology and treatment of pneumonia. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 19, n. 4, p. 373-377, abr. 2000.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Melhorando a saúde das crianças. **AIDPI: O enfoque integrado**. Washington DC: OPAS, 2000. (Série HCT/AIEPI 38.P/06-2000-5M).

_____. Niños sanos: la meta de 2002. **Informe técnico del lanzamiento de la meta**. Washington DC: OPAS; 2000. (Série HCT/AIEPI – 39.E).

ORR, Donald P.; MYEROWITZ, Richard L.; DUBOIS, Philip J. Pathologic correlation of invasive pulmonary aspergillosis in the compromised host. **Cancer**, Hoboken, v. 41, n. 5, p. 2028-2039, mai. 1978.

PENNER, Charles; MAYCHER, Bruce; LONG, Richard. Pulmonary gangrene: A complication of bacterial pneumonia. **Chest**, Philadelphia, v. 105, n. 2, p. 567-573, fev. 1994.

REFAELY, Yael; WEISSBERG, Dov. Gangrene of the lung: treatment in two stages. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v. 64, n. 4, p. 970-974, abr. 1997.

REIMEL, Beth Ann, et al. Surgical management of acute necrotizing lung infections. **Canadian Respiratory Journal**, Oakville, v. 13, n. 7, p. 369-373, out. 2006.

RODRIGUES, Joaquim Carlos; SILVA FILHO, Luiz Vicente Ferreira da; BUSH, Andrew. Diagnóstico etiológico das pneumonias: uma visão crítica. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p. S129-S140. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572002000800004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 16 março 2009.

SAWICKI, Gregory S., et al. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 31, n. 6, p. 1285–1291, jun. 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 33, supl. 1, p. 31-50, mar./abr. 2007.

TAN, Tina Q., et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. **Pediatrics**, Village, v. 110, n. 1, p. 1-6, jul. 2002.

VELHOTE, Carlos Eduardo Prieto; VELHOTE, Manoel Carlos Prieto; VELHOTE, Tais Franco de Oliveira. Decorticação pleural precoce no tratamento do empiema pleural complicado na criança. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 41-44, fev. 2000.

VIEIRA, Sonia. **Bioestatística: tópicos avançados**. 2. ed. Rio de Janeiro: RJ: Elsevier, 2004. 216p.

WAGNER, Henry N. Júnior, et al. Regional pulmonary blood flow in man by radioisotope scanning. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 187, n. 8, p. 601-603, fev. 1964.

WESTPHAL, Fernando Luiz, et al. Tratamento cirúrgico da pneumonia necrosante: análise de quatro casos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 1-4, jan./fev.. 2000.

WONG, Kin Sun, et al. Necrotising pneumonitis in children. **European Journal of Pediatrics**, Heidelberg, v. 159, n.9, p. 684-688, set. 2000.

YANGCO, Bienvenido; DERESINSKI, Stanley. Necrotizing or cavitating pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: report of four cases and review of the literature. **Medicine**, Philadelphia, v. 59, n. 6, p. 449-457, nov. 1980.

YOUNG, Nilas; SAMSON, Paul. *Pseudomonas aeruginosa* septicemia with gangrene of the lung and empiema. **The Annals of Thoracic Surgery**, Philadelphia, v. 29, n. 3, p. 254-257, mar. 1980.

ANEXOS

A – Ficha de avaliação utilizada para coleta dos dados.

Ficha de Avaliação Semanal

Nome: _____ Sexo: ____ Idade: ____

Responsável: _____ Hospital: _____

Nº do Prontuário: _____ Data de Internação: ____ / ____ / ____

Grupo: (1) (2) (3) Data da Avaliação: ____ / ____ / ____ Enfermaria () UTI ()

Características Clínicas:

Febre: () sim () não
nº de dias: _____ Temperatura atual: _____

Tosse: () sim () não

Expectoração: () sim () não
() purulenta () hemoptóica

Dor Pleurítica: () sim () não

Dor Abdominal: () sim () não

Sinais de Desconforto Respiratório: () sim () não

Ausculta Pulmonar:

Sibilos	() presente	() ausente
Estertores	() presente	() ausente
Atrito Pleural	() presente	() ausente
Sopro Tubário	() presente	() ausente
Murmúrio Vesicular	() normal	() diminuído () ausente
	() difuso	() localizado: _____

FR: _____ irpm

FC: _____ bpm

Localização da Pneumonia:

() LSD () LSE
() LMD () LIE
() LID

Antibioticoterapia atual: _____

Mudança de Antibiótico: () sim () não

Data da mudança: ____ / ____ / ____

Esquema passado: _____

Hemocultura: _____

PPD: () não reator () reator fraco () reator forte

Avaliação Laboratorial:

EXAMES	1º DI	7º DI	14º DI	21º DI
Hemograma				
Hb				
Htc				
Leucócitos				
Neutrófilos				
Eosinófilos				
Basófilos				
Linfócitos				
Monócitos				
Fatores de Coagulação				
Plaquetas				
TAP				
TTPA				
Fibrinogênio				
Marcadores de Inflamação				
VHS				
PCR				
DHL				
Lactato				
Bioquímica				
ALT				
AST				
Uréia				
Creatinina				

Exames de Imagem:**Complicações:**

Derrame Pleural () sim () não

Septado () sim () não

Drenagem de Tórax () sim () não

Análise do Líquido Pleural:

pH: _____ **Proteínas:** _____

DHL: _____ **Glicose:** _____

Procedimento Cirúrgico () sim () não

() Irrigação pleural () Drenagem de abscesso

() Debridamento pleural () Decorticação pleuropulmonar

() Exérese de pneumatocele

() Lobectomia () LSD () LMD () LID () LSE () LIE



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas aprovou, em reunião ordinária realizada nesta data, por unanimidade de votos, o Projeto de Pesquisa protocolado no CEP/UFAM com CAAE nº. 0080.0.115.000-09, intitulado: **“Estudo Comparativo dos Fatores Prognósticos da Pneumonia Necrosante na Cidade de Manaus”**, tendo como Pesquisador Responsável Fernando Luiz Westphal.

Sala de Reunião da Escola de Enfermagem de Manaus – EEM da Universidade Federal do Amazonas, em Manaus/Amazonas, 10 de junho de 2009.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Aya Sadahiro", is positioned above the printed name.

Prof. Dra. Aya Sadahiro

Vice-Coordenadora do CEP/UFAM