

*Cristiane Franco Ribeiro*

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DA ASSOCIAÇÃO  
AMOXICILINA E ÁCIDO CLAVULÂNICO COM OXACILINA E  
CEFTRIAXONE PARA TRATAMENTO HOSPITALAR DE  
PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRAVE EM CRIANÇAS: ESTUDO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

*Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação  
em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de  
Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de  
mestre.*

Orientador: Prof. Adjunto José Roberto Fioretto

Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Ribeiro, Cristiane Franco.

Comparação da eficácia clínica da associação amoxicilina e ácido clavulânico com oxacilina e ceftriaxone para tratamento hospitalar de pneumonia comunitária grave em crianças : estudo clínico randomizado / Cristiane Franco Ribeiro. - Botucatu, 2010

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Botucatu, 2010

Orientador: José Roberto Fioretto

Assunto CAPES: 40101002

1. Pneumonia em crianças – Tratamento – Teses. 2. Antibióticos.

Palavras-chave: Ácido clavulânico; Amoxicilina; Ceftriaxone; Pneumonia, Oxacilina.

Uma Oração

Recuse-se a cair.

Se não puder se recusar a cair,

Recuse-se a ficar no chão.

Se não puder se recusar a ficar no chão,

eleve seu coração aos céus

e, como um mendigo faminto,

peça que o encham de amor,

e ele será cheio.

Podem empurrá-lo para baixo.

Podem impedi-lo de se levantar.

Mas ninguém pode impedi-lo

De elevar seu coração

aos céus –

só você.

Clarissa Pinkola Estés

---

*Dedicatória*

Dedico este trabalho

Aos dois anjos que Deus me enviou,  
concedendo-me a honra de ser mãe:

**Lara e Juliana.**

Vocês me ensinaram que o amor é pra  
sempre, bem colorido, cheio de  
estrelinhas “fosforilantes” e para toda  
eternidade!

---

*Agradecimentos à minha família*

A minha mãe, **Aldina**, meu porto seguro, me ensinou a nunca desistir e seguir sempre em frente com a cabeça erguida.

Ao meu pai, **Benedito**, que partiu da minha vida ainda muito cedo. Porém, contaram-me que quando eu nasci ele disse: “Ela vai se chamar Cristiane! É... pois vejam como fica bonito: Dra. Cristiane Franco Ribeiro!”

Aos meus irmãos de sangue e coração:

**Delei e Rose**, meus exemplos de humildade, fé e esperança.

**Vicente e Madalena**, meus exemplos de união e amor incondicional.

**Bete**...minha segunda mãe.

**Izilda e José**, quando não havia mais esperança, vocês foram tudo.

A vocês, minha admiração e gratidão eterna!

A todos os meus sobrinhos, que são muitos graças a Deus! Obrigada por fazerem parte da minha vida.

---

*Agradecimento especial*



Ao meu orientador, professor e mestre **Dr. José Roberto Fioretto**, responsável pela minha formação em Medicina Intensiva Pediátrica, grande exemplo de competência e profissionalismo. Muito obrigada pelos ensinamentos, paciência e dedicação, tornando possível a realização deste trabalho.

---

*Agradecimentos*

À **Dra. Giesela Fleischer Ferrari**, pela generosidade em ensinar, pela preocupação constante com meu bem-estar e pelo olhar carinhoso de todos os dias.

Ao **Dr. Mário Ferreira Carpi**, amigo desde a residência médica e companheiro de trabalho, pelo apoio, respeito e orientações sempre bem-vindas.

Ao **Dr. Rossano César Bonatto**, amigo e grande exemplo de humildade, pelas palavras de conforto e entusiasmo sempre.

À **Dra. Sandra Mara Queiróz Ricchetti**, amiga, irmã e companheira de trabalho, pelo carinho inesgotável, solidariedade e dedicação em todas as etapas deste trabalho.

Ao amigo **Dr. Marco Aurélio de Moraes**, que com toda sua simplicidade sempre demonstrou solidariedade com palavras de incentivo.

Ao amigo, **Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza**, pelo auxílio, dedicação, conselhos e profissionalismo em todas as etapas deste trabalho.

---

Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani**, Professor Titular do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências do Campus de Botucatu – UNESP, pelo auxílio nas análises estatísticas.

Ao amigo, **Dr. Juan Carlos Llanos**, pela preocupação constante, apoio e dedicação pela minha vida profissional e, principalmente, pelo maravilhoso presente: Juliana!

Aos meus amigos e companheiros do Pronto Socorro da Pediatria, **Cátia, Joelma, Olivia e Fabio**, pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis.

Aos funcionários do Departamento de Pediatria, **Adriana, Paulo e Fabiano**, pela amizade, generosidade e pelos serviços prestados sempre de forma eficiente e carinhosa durante todos estes anos.

A todos **residentes da pediatria**, que apoiaram esta pesquisa, aplicando e acompanhando o protocolo que originou este trabalho.

---

*Índice*

1 Introdução.....	15
2 Objetivos.....	24
3 Pacientes e métodos.....	26
3.1 Definições e critérios para diagnóstico e conduta.....	27
3.2 Aleatorização.....	33
3.3 Análise estatística.....	33
4 Resultados.....	35
4.1 Inclusão e exclusão de pacientes.....	36
4.2 Comparação dos grupos – características gerais.....	37
4.3 Análise dos desfechos.....	39
5 Discussão.....	41
5.1 Características gerais dos pacientes.....	43
5.2 Comparação dos desfechos obtidos com a literatura.....	44
5.3 Considerações finais.....	49
6 Conclusões.....	50
7 Resumo.....	52
8 Summary.....	56
9 Bibliografia.....	59
10 Anexos.....	79
11 Apêndice.....	82

---

# *1. Introdução*

As infecções respiratórias agudas (IRAs) são responsáveis por alta morbidade e mortalidade na faixa etária pediátrica, principalmente em crianças abaixo de cinco anos de idade, sendo a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) a causa mais grave de IRA (MARSH et al, 2008; MCINTOSH, 2002). As IRAs são responsáveis por 30% a 50% das consultas de urgência e emergência, 20% a 40% das hospitalizações em crianças abaixo de cinco anos (CASHAT-CRUZ, 2005) e mais de 20% dos óbitos, sendo que destes, 90% são devidos à pneumonia (ICHRC, 2006; TIEWSOH et al, 2009). A cada ano, dois a três milhões de crianças morrem de pneumonia, predominantemente nos países em desenvolvimento (SHANN, 1984; SHANN, 1986; STEIN et al, 2007; CEVEY-MACHAREL et al, 2009). No ano de 1995, faleceram 11,6 milhões de crianças menores de cinco anos, quatro milhões vitimadas por pneumonia em todo mundo (NASCIMENTO-CARVALHO, 2004). A grande mortalidade relacionada à pneumonia nos países em desenvolvimento é atribuída ao quadro clínico mais grave, ao envolvimento de bactérias como agentes etiológicos e ao menor acesso aos serviços de saúde e a terapia adequada (JOHNSON et al, 2008).

A estimativa mundial da incidência de PAC em crianças menores de cinco anos é de aproximadamente 0,29 episódios por criança/ano atingindo cerca de 154 milhões de novos casos/ano, sendo que 11 a 17 milhões são graves o suficiente para levar a internação hospitalar (WHO, 2003; RUDAN et al, 2008). Embora a incidência geral de IRA seja similar nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, há grande diferença na frequência e gravidade da PAC. Estudos prospectivos comunitários indicaram que a incidência anual de pneumonia em crianças menores de cinco anos é de dois a quatro casos/100 crianças em países desenvolvidos e de 10 a 20 casos/100 crianças nos países em desenvolvimento (PIO, 2003).

---



Existem vários fatores de risco relacionados com a gravidade da PAC que contribuem para aumento da morbidade e mortalidade, sendo os mais importantes desnutrição, imunodeficiência, baixa idade (menores de dois meses) e presença de comorbidades (anemia falciforme, cardiopatia e encefalopatia), os quais, juntamente com a gravidade da doença, podem concorrer para o desfecho letal. Outros fatores de risco são baixo peso ao nascer, permanência em creches, episódios prévios de sibilância e pneumonia, ausência de aleitamento materno ou desmame precoce, vacinação incompleta, condições sanitárias e de habitação desfavoráveis, dificuldade de acesso a serviços de saúde e tabagismo intradomiciliar (GOYA et al, 2005; TOP PROGRAM, 2008; RUDAN et al, 2008; NIESSEN et al, 2009).

As IRAs constituem a primeira causa de internação e a segunda causa de óbito em crianças menores de cinco anos em expressiva parcela dos estados brasileiros (DATASUS, 2008). Dados da Organização Panamericana de Saúde, no período de 1985 a 1990, mostraram taxas de mortalidade por pneumonia no Brasil de 772/100.000 habitantes, em menores de um ano, e de 123/100.000 habitantes, de um a quatro anos. Entre 2000 e 2003 a taxa de letalidade por pneumonia no Brasil, em menores de cinco anos de idade, foi de 13% (WHO, 2006). Em estudo realizado na cidade de São Paulo no período de um ano, foram internadas 625 crianças de até um ano de idade (64,9% apresentavam menos de seis meses de idade) com diagnóstico de doença respiratória aguda. A causa mais frequente de internação foi pneumonia (43,7%), seguida pela bronquiolite (31%) e asma (20,3%) (MACEDO, 2007).

Em 1977, devido ao aumento da mortalidade por IRA em crianças menores de cinco anos de idade nos países em desenvolvimento, a Organização Mundial de Saúde (OMS) expandiu suas atividades sobre o controle das doenças respiratórias. Foi criado o Programa de Controle das

---

Infecções Respiratórias Agudas cuja estratégia central envolvia o estabelecimento de normas para o diagnóstico de pneumonia em menores de cinco anos, utilizando sinais clínicos simples para avaliação do paciente, bem como a padronização da conduta, com a finalidade de instituir tratamento adequado rapidamente e, assim, diminuir a mortalidade. O principal objetivo desta estratégia foi identificar as crianças com pneumonia que apresentavam maior risco de óbito, ou seja, aquelas que apresentavam pneumonia bacteriana (LUPISAN et al, 2007; PIO, 2003). Desta forma, a OMS vem preconizando há mais de duas décadas a valorização da queixa “tosse e/ou dificuldade para respirar” como sinais de alerta. A classificação do caso como pneumonia baseia-se, então, na detecção de taquipnéia, estabelecida segundo a faixa etária, sendo sinal clínico de alta sensibilidade (74%) e especificidade (67%) (PALAFOX et al, 1999; LEVENTHAL et al, 1982; LYNCH et al, 2004; THONSON et al, 2002; DURBIN et al, 2008). A classificação da pneumonia em grave (quando a taquipnéia é acompanhada de tiragem subcostal, batimento da asa de nariz ou gemência) e muito grave (inabilidade para comer, cianose central, sonolência etc) tem por finalidade identificar as crianças que necessitam de admissão hospitalar e administração de antibióticos pela via parenteral (THONSON, 2008). Esta estratégia reduziu a mortalidade mundial relacionada à pneumonia de 35% a 40% (GRAHAM et al, 2008).

No Brasil, no final da década de 70, por intermédio da Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária (DNPS) do Ministério da Saúde, iniciaram-se as primeiras gestões junto às instituições governamentais e sociedades médicas para definir as medidas necessárias para o controle e assistência de pacientes com IRA. Em 1984, o Ministério da Saúde adotou e adaptou as normas da OMS transformando-as em política de saúde pública (LUNDGREN et al, 2007). Os objetivos deste programa foram: reduzir a

---

mortalidade por pneumonia em menores de cinco anos; reduzir os casos graves e as complicações; diminuir o uso inadequado de antibióticos e outros medicamentos na IRA. Para atingir estes objetivos foram traçadas estratégias de prevenção e de condução dos casos. A prevenção visa reduzir o número de casos e suas complicações por meio de programas de vacinação e orientações a familiares ou cuidadores das crianças no que se refere ao reconhecimento dos sinais de gravidade. Na condução dos casos foi destacada a importância do diagnóstico por meio da identificação dos sinais de alerta e da taquipnéia. Estabelecido o diagnóstico, o tratamento com antibióticos deve ser instituído, medida esta que pode evitar muitas mortes quando implementada precocemente (MINISTÉRO DA SAÚDE, 1993). Pacientes com quadro de pneumonia leve podem receber a antibioticoterapia ambulatorialmente, com reavaliação após 48 horas do início do tratamento (CCHMC, 2006). As pneumonias classificadas como grave e muito grave devem ser tratadas em ambiente hospitalar, quando o paciente receberá antibioticoterapia via parenteral, cuidados de suporte e oxigenioterapia, quando necessário (OSTAPCHUK, 2004; BANSAL et al, 2006; AYIEKO et al, 2007; GREENWOOD, 2008; DURBIN et al, 2008).

Quanto ao tratamento antibioticoterápico, inicialmente, a prescrição de antibióticos para pacientes com PAC é empírica, baseando-se no conhecimento da prevalência dos agentes etiológicos nas diferentes faixas etárias por meio de estudos de vigilância (LAKHANPAUL, 2004; SCOTT, 2008; ZHANG, 2008; HAMANO-HASEGAWA et al, 2008). O diagnóstico etiológico das pneumonias agudas em crianças é difícil pela dificuldade na coleta do material adequado e representativo do foco infeccioso e falta de métodos sensíveis e confiáveis (SINANOTIS, 2005). Além disso, as técnicas diagnósticas apresentam custo elevado e de difícil acesso à maioria dos serviços de saúde. Dependendo do teste laboratorial utilizado, o agente

---

etiológico pode ser identificado em 20% a 60% dos casos (MCCRACKEN JR., 2000; KUMAR et al, 2004).

A maioria das informações sobre os agentes etiológicos das pneumonias na infância é proveniente de trabalhos realizados em países desenvolvidos. Vários estudos são concordantes de que os agentes etiológicos mais frequentes, na faixa etária de dois meses a cinco anos de idade, são o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Staphylococcus aureus* (JUVEN et al, 2000; TAJIMA, 2006; LAHTI et al, 2008). Alguns agentes etiológicos que eram considerados não patogênicos para o sistema respiratório, como *Haemophilus influenzae* não tipável e *Moraxella catarrhalis*, têm sido implicados como agentes etiológicos da PAC (MCCRACKEN JR, 2000; RODRIGUES et al, 2002; HUANG et al, 2006; HALE et al, 2006).

Os agentes etiológicos não são diferentes quando se toma por base dados do Brasil. Estudo realizado na cidade de São Paulo avaliou 102 crianças de um mês a onze anos e meio de idade com PAC utilizando hemoculturas e aspirado pulmonar como espécime para a identificação microbiológica. A positividade final foi de 61,8%, sendo que as bactérias identificadas foram *Streptococcus pneumoniae* (23,5%), *Haemophilus influenzae* (15,6%), Bacilos gram-negativos (9,8%) e *Staphylococcus aureus* (1%). (EJZENBERG et al, 1986).

Como descrito anteriormente, nas crianças de dois meses a cinco anos de idade, com diagnóstico de PAC grave ou muito grave, a internação hospitalar e o início de antibioticoterapia parenteral devem ser imediatos. Nestes casos, segundo recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria, uma das alternativas para o tratamento intra-hospitalar de PAC é a associação de Oxacilina com uma cefalosporina de terceira geração (Ceftriaxone) (NASCIMENTO-CARVALHO et al, 2004) para estabelecer cobertura para

---

*Staphylococcus aureus* metilina sensível, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* produtores de beta-lactamase, além de *Haemophilus influenzae* não produtor de beta-lactamase e *Streptococcus pneumoniae* (KORPPI, 2003; STREHL et al, 2000; PERRY et al, 2001; LAMB et al, 2002; ZAR et al, 2005; ÁLVAREZ-LERMA et al, 2006). No entanto, vários estudos demonstraram relação entre o uso de cefalosporinas de terceira geração e o aumento da prevalência de bactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), bem como de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), aumentando a mortalidade, tempo de internação e custos hospitalares. (DANCER, 2001; CALIL et al, 2001; PANHOTRA et al, 2004; PATTERSON, 2001; SKIPPEN et al, 2006; ZAOUTIS et al, 2005; CORDERY et al, 2007; RAYMOND et al, 2007).

Diante deste quadro, uma das alternativas é a utilização de antibióticos beta-lactâmicos associados aos inibidores de beta-lactamases (Amoxicilina associada a Ácido Clavulânico) que promovem a mesma cobertura bacteriana em relação às infecções respiratórias agudas. (KUMAR et al, 2004; FILE et al, 2004; PATERSON, 2004; BASRI et al, 2008; RANGANATHAN et al, 2009).

Em 1967, iniciou-se a triagem de microorganismos que poderiam produzir um inibidor de beta-lactamase. Apenas em 1972 foi descoberto o ácido clavulânico (GEDDES et al, 2007), antimicrobiano beta-lactâmico produzido pela fermentação do *Streptomyces clavuligerus* que tem baixa atividade contra bactérias patogênicas, mas potente atividade como inibidor da enzima beta-lactamase. Esta enzima é produzida por muitas bactérias (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*) como forma de defesa contra os antibióticos beta-lactâmicos. O ácido clavulânico age como inibidor “suicida”, formando um complexo com a beta-

---

lactamase e inativando esta enzima (GUEDES et al, 2007). A associação amoxicilina/ácido clavulânico conserva a atividade da amoxicilina contra o *Streptococcus pneumoniae* e restaura a atividade contra *Staphylococcus aureus* meticilina sensível, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (WHITE et al, 2004). Esta atividade foi comprovada pelo Programa SENTRY de Vigilância e Resistência a antimicrobianos, que realizou estudo em três centros brasileiros (São Paulo, Rio de Janeiro e Florianópolis), nos anos de 1997 a 1998, totalizando 344 isolados bacterianos de pacientes adultos com PAC. As amostras foram coletadas de três laboratórios e cada um enviou aproximadamente 40 amostras de *Streptococcus pneumoniae*, 40 de *Haemophilus influenzae* e 20 *Moraxella catarrhalis*. A porcentagem de *Haemophilus influenzae* (101 isolados) resistente à amoxicilina foi de 90,1% e de *Moraxella catarrhalis* (67 isolados) de 91%. Neste estudo o ácido clavulânico restaurou a atividade da amoxicilina contra *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (SADER et al, 2001).

Muitos trabalhos comprovaram a eficácia da associação entre amoxicilina e ácido clavulânico na diminuição da emergência de bactérias multirresistentes (GRAFFUNDER et al, 2005; PATERSON et al, 2005; PIROTH et al, 1998; LANDMAN et al, 1999; KRITSOTAKIS et al, 2008; APISARNTHANARAK et al, 2006), além de oferecer cobertura eficiente para os agentes bacterianos prevalentes na faixa etária de dois meses a cinco anos de idade, substituindo favoravelmente as cefalosporinas de terceira geração e a oxacilina (WHITE et al, 2004; SKOV et al, 2002; KLEIN, 2003; FINLAY et al, 2003; BRUEGGEMANN, 2006; HOBAN, 2003; MCCORMACK et al, 2003, FILE et al, 2004). Além disso, a combinação amoxicilina e ácido clavulânico, quando utilizada em doses elevadas (80 a 100mg/kg/dia), demonstra eficácia bacteriológica contra espécies de *Streptococcus pneumoniae* com resistência intermediária à penicilina (MIC <

---

2µg/ml) (WOODNUTT et al, 1999; ARRIETA et al, 2003; FOGART et al, 2002; LOW et al, 2003; LEE et al, 2005; HAZIR et al, 2008; PERIC et al, 2002; NAVARRO, 2005; HARRISON et al, 2009).

Há mais de 25 anos, desde seu lançamento inicial, a eficácia da associação amoxicilina/ácido clavulânico permanece a mesma. O desenvolvimento de novos regimes de tratamento com doses mais elevadas e melhora na farmacocinética das formulações faz com que este antibiótico ainda tenha papel único e importante no tratamento das infecções adquiridas na comunidade, em especial nas IRAs (GEDDES et al, 2007; KLIG et al, 2005; HOBAN et al, 2003; FINLEY et al, 2003; GARAU, 2005).

Especificamente, no que se refere à comparação entre amoxicilina/ácido clavulânico e ceftriaxone, estudo espanhol realizado em 323 pacientes adultos internados com diagnóstico de PAC demonstrou que não houve diferença estatística entre os grupos estudados, a eficácia clínica no final do tratamento foi 90,6% para amoxicilina/clavulanato e de 88,9% para ceftriaxone, sem significância estatística. Os autores concluíram que ambos os esquemas são eficazes na estratégia do tratamento empírico da pneumonia bacteriana aguda. (ROSÓN et al, 2001).

Na literatura, não há estudos clínicos que tenham comparado amoxicilina/ácido clavulânico com oxacilina e ceftriaxone em crianças com diagnóstico de PAC grave.

Nossa hipótese é que amoxicilina/ácido clavulânico é tão eficaz quanto à associação oxacilina e ceftriaxone para tratamento hospitalar de pneumonia comunitária grave em crianças, podendo reduzir o tempo de internação, uma vez que existe a formulação via oral da amoxicilina/ácido clavulânico.

---

2 – *Objetivos*



1) Comparar a resposta clínica ao tratamento empírico inicial Oxacilina associada à Ceftriaxone com Amoxicilina associada a Ácido Clavulânico em crianças de dois meses a cinco anos de idade com diagnóstico de Pneumonia Adquirida na Comunidade classificada como grave, que necessitem de internação hospitalar.

2) Avaliar o tempo de melhora clínica (febre e taquipnéia) e a necessidade de ampliação de espectro antimicrobiano para determinar falha terapêutica dos esquemas propostos.

---

### *3. Pacientes e Métodos*

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista-UNESP, sendo obtido consentimento por escrito dos pais ou responsáveis pelos pacientes antes da inclusão no estudo.

Estudo clínico prospectivo e randomizado que incluiu crianças de dois meses a cinco anos de idade, admitidas na Enfermaria de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, no período de abril de 2005 a maio de 2008, com diagnóstico de Pneumonia Adquirida na Comunidade, classificada como grave. Crianças com comorbidades, estáveis do ponto de vista da doença de base, também foram incluídas.

Foram excluídas crianças portadoras de imunodeficiência primária ou secundária já diagnosticada, aquelas com doença renal aguda ou crônica, pacientes com internação prévia em uso da antibioticoterapia proposta e pacientes com histórico de alergia aos antibióticos propostos.

### **3.1 – Definições e Critérios para Diagnóstico e Conduta**

- Pneumonia Adquirida na Comunidade: definida como inflamação aguda do parênquima pulmonar, incluindo espaço alveolar e tecido intersticial, causada por agente infeccioso comunitário, que está associada a sinais e sintomas sugestivos de pneumonia (febre, tosse e/ou dificuldade respiratória), acompanhada de infiltrado pulmonar ao exame radiológico de tórax ou ausculta pulmonar compatível com pneumonia (aumento ou diminuição do murmúrio vesicular e/ou crepitações localizadas), em pacientes não hospitalizados ou que receberam alta há mais de 14 dias antes de iniciarem os sintomas (LANGLEY et al, 2005; CINEL et al, 2006).

---

A Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio do Programa de Controle de Infecções Respiratórias Agudas, estabeleceu critérios clínicos para classificar a PAC, com a finalidade de facilitar a conduta em cada caso (WHO, 1987/ 1991/1994), como segue:

-Pneumonia: tosse e/ou dificuldade para respirar associados à taquipnéia.

- Pneumonia grave: quando a taquipnéia é acompanhada de tiragem subcostal, batimento de asa de nariz ou gemência.

- Pneumonia muito grave: quando o quadro grave está associado a convulsão, sonolência, estridor de repouso, desnutrição grave , inabilidade para se alimentar ou cianose central.

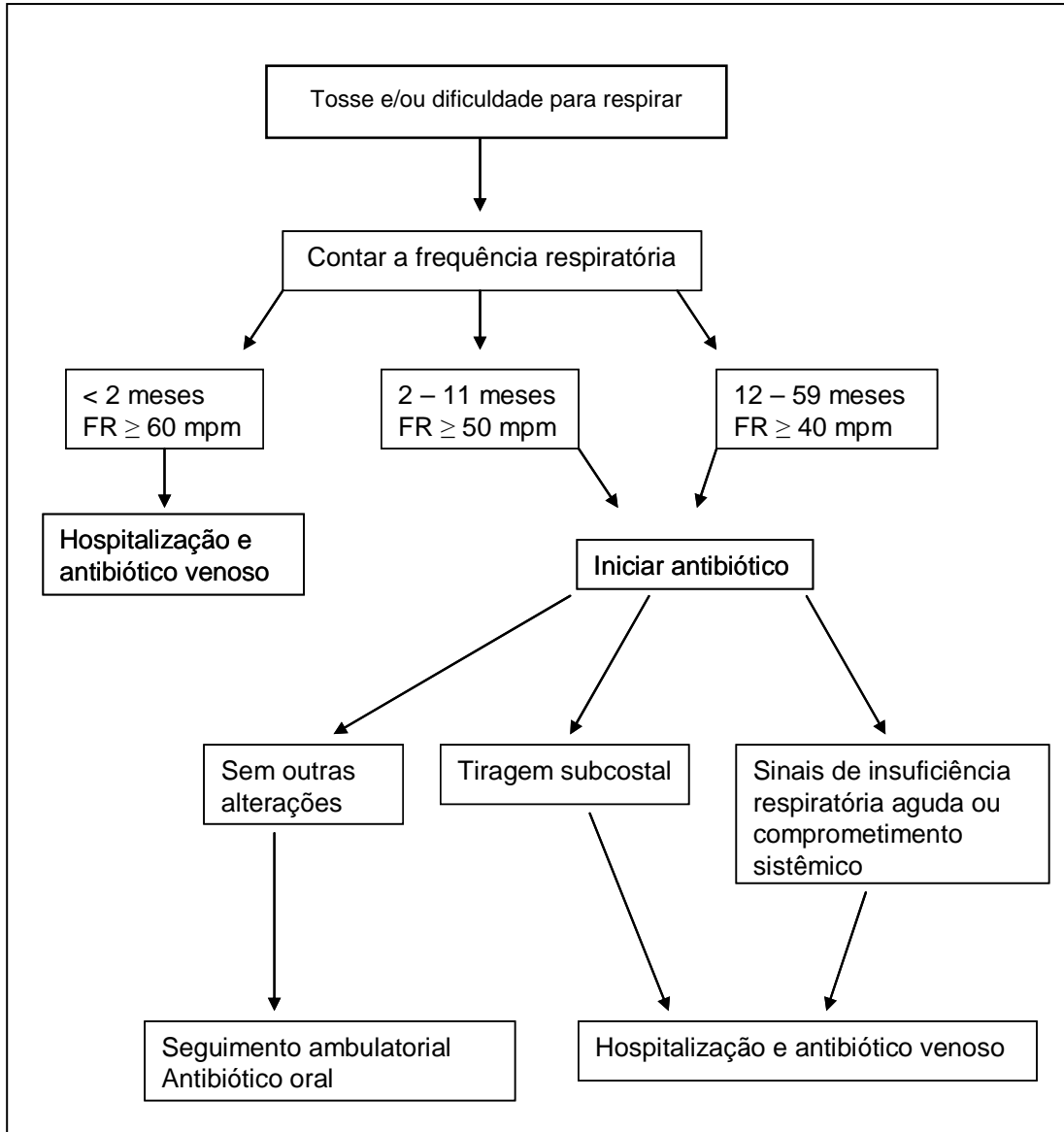
- Taquipnéia: definida como frequência respiratória  $\geq 60$  mov/min em menores de dois meses,  $\geq 50$  mov/min em crianças de dois meses a um ano de idade e  $\geq 40$  mov/min em crianças de um a cinco anos (WHO, 1995).

- Febre: a intensidade da febre e o comportamento do quadro febril podem ajudar na distinção clínica da pneumonia. Os quadros virais podem apresentar febre superior  $39^{\circ}\text{C}$ , mas após a diminuição da temperatura com anti-térmicos ocorre importante melhora do estado geral, ao passo que nas infecções bacterianas a prostração se mantêm (LUNDGREN et al, 2007). A febre é definida como elevação da temperatura corporal acima dos níveis considerados normais. Em nosso meio, a temperatura é medida na região axilar, com termômetro de mercúrio e considera-se como normal a variação na faixa de  $36,5$  a  $37,5^{\circ}\text{C}$  (Lopes et al. 2007).

Para facilitar o diagnóstico de PAC, utilizou-se o algoritmo para diagnóstico e tratamento de crianças menores de cinco anos com pneumonia, de acordo com a OMS (CASHAT-CRUZ et al, 2005), apresentado na figura 1.

---

Figura 1: Algoritmo para diagnóstico e tratamento de crianças menores de cinco anos com pneumonia.



- Avaliação da gravidade da pneumonia: os quatro critérios mais importantes são: (a) aspecto geral da criança; (b) frequência respiratória; (c) avaliação do trabalho respiratório; (d) avaliação da necessidade de oxigênio-terapia (CHETTY et al, 2007).

- CrITÉRIOS para internação de crianças com PAC: (THONSON et al, 2002).

Crianças menores de um ano de idade:

Saturação de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) ≤ 92% em ar ambiente

Cianose central

Frequência respiratória ≥ 70 mov/min

Dificuldade para respirar (taquipnéia, tiragens, batimento asa nariz, gemência)

Apnéia intermitente

Não aceitação de alimentos

Vômitos

Família sem condições para uma adequada observação ou supervisão

Crianças maiores de um ano de idade:

SatO<sub>2</sub> ≤ 92%, cianose

Frequência respiratória ≥ 50 mov/min

Dificuldade para respirar (taquipnéia, tiragens, gemência)

Sinais de desidratação

Família sem condições para uma adequada observação e supervisão

- CrITÉRIOS para Oxigenioterapia: deve ser administrada a pacientes com pneumonia grave e muito grave, pois a hipoxemia está diretamente relacionada com aumento da mortalidade (WHO, 2004); está indicada quando houver cianose central, inabilidade para comer, tiragem subcostal, frequência respiratória ≥ 70 mpm ou gemência ao respirar (WHO, 2006; ROJAS et al, 2009). A oximetria de pulso estima de forma não invasiva a oxigenação arterial e deve ser realizada em todos os pacientes admitidos no hospital com diagnóstico de pneumonia (THONSON et al, 2002; CLARK et al, 2007). Assim, no presente estudo, os pacientes que apresentavam SatO<sub>2</sub> ≤ 92%

---

---

aferida por meio do Saturômetro (DIXTAL®) receberam oxigênio por meio de cateter nasal, com fluxo de 3L/min, disponibilizando fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 28% a 35%, ou por meio de máscara facial *Venturi* disponibilizando FiO<sub>2</sub> de 35% a 50%. Nos casos mais graves, inicialmente, os pacientes foram colocados em máscara com reservatório (FiO<sub>2</sub>=100%) até a estabilização. Após ser instituída, a oxigenioterapia foi mantida até melhora clínica do paciente.

A retirada do oxigênio foi realizada de forma gradual. Nos casos que utilizaram cateter de O<sub>2</sub>, quando a SaO<sub>2</sub> atingiu valores acima de 92%, o fluxo de oxigênio foi diminuído um litro/minuto a cada 12 horas. Nos casos que utilizaram máscara de O<sub>2</sub>, a FiO<sub>2</sub> foi regredida de 10% a 20% a cada 12 horas. Ao atingir FiO<sub>2</sub> de 35%, o cateter O<sub>2</sub> passou a ser utilizado, sendo este regredido da forma descrita acima.

- Melhora clínica: definida como melhora da taquipnéia com queda de pelo menos 20% da frequência respiratória inicial e remissão da febre em até 48 horas.

- Falha terapêutica: definida como ausência de melhora clínica após 48 horas da antibioticoterapia inicial, necessitando de ampliação do espectro antimicrobiano, segundo avaliação clínica, laboratorial e radiológica.

- Derrame Pleural e Empiema: Derrame Pleural (DP) parapneumônico (ou DP não complicado) é coleção de líquido no espaço pleural, que contém baixo número de células inflamatórias. Empiema (ou DP complicado) é a presença de pus no espaço pleural (BALFOUR-LYNN et al, 2005). É estimado que 0,6% de crianças com PAC evoluam com DP/Empiema (JAFFÉ et al, 2005). Os DPs não complicados resolvem a seu tempo com antibioticoterapia adequada, por outro lado, os empiemas além da terapêutica antibiótica, necessitam de drenagem torácica cirúrgica (BUCKINGHAM et al, 2003). Segundo orientação da *British Thoracic Society*, em todo paciente que

---

não apresentar melhora clínica após 48 horas de internação por pneumonia, deverá ser afastado a presença de DP e empiema, por meio de radiografias torácicas (incidência ântero-posterior ou pósterio-anterior e lateral) e ultrassonografia torácica (BALFOUR-LYNN et al, 2005). No presente estudo, os pacientes com DP foram inicialmente submetidos à punção torácica e posteriormente a drenagem, segundo a indicação: presença de grandes volumes, loculações ou trabeculações, aspecto purulento, pH < 7,2, Desidrogenase Láctica (DHL) > 1000 IU/L e Glicose < 40mg/dL (BUCKINGHAM et al, 2003; JAFFÉ et al, 2005).

- Desfechos analisados: tempo de melhora clínica (taquipnéia e febre); tempo de suporte de oxigenioterapia (cateter nasal ou máscara de O<sub>2</sub>); tempo de internação na Enfermaria; necessidade de mudança da antibioticoterapia inicial e evolução para derrame pleural/empiema.

- Esquemas antibioticoterápicos e tempo de tratamento:

- Oxacilina (Staficilin®): 200 mg/kg/dia, IV cada 6 horas por 10 dias (\*).
- Ceftriaxone (Rocefin®) 75 mg/kg/dia, IV cada 12 horas por 10 dias (\*).
- Amoxicilina + Ácido Clavulânico (Clavulin®) 100mg/kg/dia, IV cada 8 horas por 10 dias com base na amoxicilina (\*\*).

IV = intravenoso

(\*): NASCIMENTO-CARVALHO et al, 2004.

Os antibióticos foram administrados seguindo norma padrão de Enfermagem da Enfermaria de Pediatria – HC – UNESP, de acordo com a prescrição médica.

- Mudança da via de administração: após 48 horas de melhora clínica, os pacientes do grupo amoxicilina/ácido clavulânico passaram a receber o mesmo antibiótico pela via oral, na dose de 50 mg/kg/dia (dividido em três doses) até completar 10 dias de tratamento (ATKINSON et al, 2007). Após a

---



mudança da via de administração, se o paciente mantivesse a melhora clínica em 24 horas, recebia alta hospitalar.

No grupo da oxacilina/ceftriaxone o antibiótico foi mantido via parenteral durante todo tratamento, independente da melhora clínica.

### **3.2 - Aleatorização**

Os pacientes foram divididos aleatoriamente, à sorte, para comporem dois grupos: grupo Oxacilina associada à Ceftriaxone (GOC) e grupo Amoxicilina associada ao Ácido Clavulânico (GAA). Para estabelecer a divisão dos pacientes, papéis, com a inscrição OXA e AMOXA foram colocados em uma caixa fechada e, tão logo o paciente preenchia os critérios de inclusão, um sorteio (exclusivo e esgotável) para saber o esquema de tratamento a ser utilizado era realizado. A caixa era escura, tornando impossível prever a alocação do paciente para um ou outro grupo de tratamento.

### **3.3 - Análise Estatística**

Os grupos experimentais foram comparados quanto à idade, sexo, tempo de sintomas antes da internação, presença de comorbidades, antibioticoterapia prévia e desfechos. As variáveis que apresentaram distribuição normal de probabilidades (idade, tempo sintomas antes da internação, tempo de oxigenioterapia, tempo de melhora da clínica e tempo de internação) foram analisadas pelo teste *t*, sendo os resultados expressos em média  $\pm$  desvio-padrão ( $x \pm sd$ ). O teste de Goodman foi utilizado para comparar a distribuição por sexo, antibioticoterapia prévia, necessidade de troca da antibioticoterapia inicial e comorbidade. A frequência de evolução para derrame pleural/empiema foi avaliada por meio do teste exato de Fisher.

---

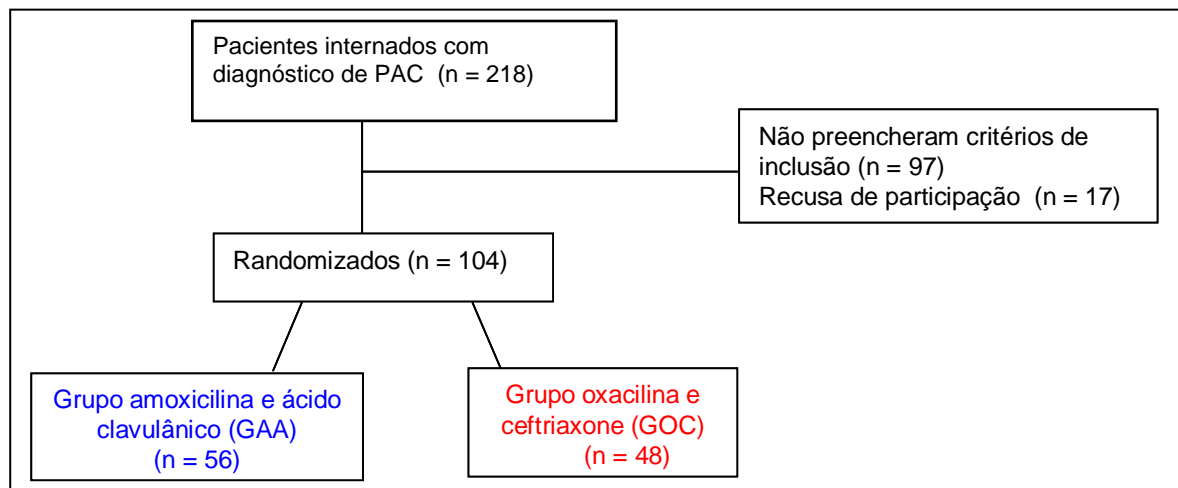
No teste de Goodman para a indicação da significância dos testes, foram utilizadas letras minúsculas para indicar os resultados das comparações entre grupos, fixada a categoria de resposta, e letras maiúsculas nas comparações das categorias de resposta entre os grupos. O nível de significância foi de 5%.

## 4 – Resultados

#### 4.1 – Inclusão e exclusão dos pacientes

No período eleito para o estudo, 218 pacientes foram internados na Enfermaria de Pediatria com o diagnóstico de PAC. Foram excluídos 72 pacientes que estavam fora da faixa etária estabelecida, 17 que se recusaram a participar do estudo, 16 foram transferidos de outro serviço recebendo a antibioticoterapia proposta, quatro apresentavam imunodeficiência e cinco insuficiência renal. Desta forma, foram estudados 104 pacientes, sendo 56 no grupo GAA e 48 no grupo GOC.

A figura 2 ilustra o fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes.



**Figura 2** – Fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes.

n = número de pacientes.

## 4.2 – Comparação dos grupos – Características gerais

A tabela 1 mostra a comparação das características gerais dos pacientes. Os grupos não diferiram estatisticamente quanto à idade, sexo e tempo de sintomas antes da internação. Comorbidades estiveram presentes em 0,06% dos pacientes (três pacientes com doença neurológica não progressiva e três pacientes com cardiopatia congênita no GOC e um com endocrinopatia no GAA), sendo significativamente menor o número de pacientes com comorbidades no GAA.

**Tabela 1** – Comparação entre o grupo amoxicilina e ácido clavulânico (GAA) e o grupo oxacilina e ceftriaxone (GOC) quanto à idade, sexo, tempo de sintomas antes da internação e comorbidades.

<b>Variável</b>	<b>Grupos</b>	<b>GAA</b> <b>(n=56)</b>	<b>GOC</b> <b>(n=48)</b>	<b>Nível</b> <b>Descritivo</b>
<b>Idade (meses)</b>		17,30 ± 17,77	18,44 ± 18,09	p = 0,748 <sup>a</sup>
<b>Sexo (número)</b>				
	<b>Masculino</b>	29	29	p = 1,000 <sup>b</sup>
	<b>Feminino</b>	27	19	
<b>Tempo de Sintomas antes da internação (dias)</b>		4,96 ± 2,90	5,85 ± 4,03	p = 0,195 <sup>a</sup>
<b>Comorbidades (número)</b>				
	<b>Não</b>	55	42	p = 0,037 <sup>b</sup>
	<b>Sim</b>	1	6	

n = número de pacientes. Teste  $t^a$ ; Teste de Goodman <sup>b</sup>.

A tabela 2 mostra a utilização de antibióticos antes da internação, observou-se que não houve diferença entre os grupos, sendo maior a proporção de crianças que utilizaram antibioticoterapia prévia.

**Tabela 2** – Comparação entre o grupo amoxicilina e ácido clavulânico (GAA) e o grupo oxacilina e ceftriaxone (GOC) quanto a utilização de antibioticoterapia antes da internação.

Grupos	Antibioticoterapia prévia		Total
	Não	Sim	
<b>GAA</b>	17 (30,36) <b>aA</b>	39 (69,64) <b>aB</b>	56
<b>GOC</b>	13 (27,08) <b>aA</b>	35 (72,92) <b>aB</b>	48

n (%); Teste estatístico: Teste de Goodman.

Letras minúsculas: comparam os grupos, fixada a categoria (Antibioticoterapia prévia).

Letras maiúsculas: comparam as categorias dentro de cada grupo.

Letras diferentes: indicam diferenças significantes –  $p=0,025$ .

### 4.3 – Análise dos desfechos

Os grupos não diferiram estatisticamente quanto ao tempo de utilização de cateter O<sub>2</sub>, tempo de utilização de máscara de O<sub>2</sub>, tempo de melhora da febre. O tempo para ocorrer melhora da taquipnéia foi significativamente menor no GAA, da mesma forma que o tempo de internação hospitalar. Dezesesseis pacientes (15,3%) evoluíram com derrame pleural e empiema, não havendo diferença estatística entre os grupos estudados, como apresentado na tabela 3.

**Tabela 3** – Comparação entre o grupo da amoxicilina e ácido clavulânico (GAA) e o grupo oxacilina e ceftriaxone (GOC) quanto ao tempo de utilização de cateter e máscara de oxigênio, tempo de melhora da febre, tempo de melhora da taquipnéia, tempo de internação e evolução para derrame pleura (DP) e empiema.

Variável	Grupos	GAA (n=56)	GOC (n=48)	Nível Descritivo
Cateter O <sub>2</sub> (dias)		0,98 ± 1,33	1,77 ± 2,93	p = 0,073 <sup>a</sup>
Máscara O <sub>2</sub> (dias)		0,89 ± 1,79	0,90 ± 1,48	p = 0,993 <sup>a</sup>
Tempo de melhora da febre (dias)		3,75 ± 2,17	4,00 ± 2,61	p = 0,595 <sup>a</sup>
Tempo de melhora da taquipnéia (dias)		4,82 ± 2,17	5,81 ± 2,38	p = 0,028 <sup>a</sup>
Tempo de internação (dias)		11,04 ± 6,23	14,44 ± 4,51	p = 0,002 <sup>a</sup>
DP/Empiema				
Não		49	39	p = 0,053 <sup>b</sup>
Sim		7	9	

Teste  $t^a$  e Teste de Fisher<sup>b</sup>.

Analisando-se a necessidade de ampliação do espectro antimicrobiano, observou-se que foi significativamente maior a proporção de pacientes que não necessitaram de troca de antibióticos, sem, no entanto, haver diferença estatística entre os grupos (tabela 4).

**Tabela 4** – Comparação entre o grupo amoxicilina e ácido clavulânico (GAA) e o grupo oxacilina e ceftriaxone (GOC) quanto a necessidade de ampliação do espectro antimicrobiano durante a internação.

Grupos	Ampliação do espectro antimicrobiano		Total
	Não	Sim	
<b>GAA</b>	48 (85,7) <sup>aB</sup>	8 (14,3) <sup>aA</sup>	56
<b>GOC</b>	41 (85,4) <sup>aB</sup>	7 (14,6) <sup>aA</sup>	48

n (%); Teste estatístico: Teste de Goodman.

Letras minúsculas: comparam os grupos, fixada a categoria (troca de antibiótico).

Letras maiúsculas: comparam as categorias dentro de cada grupo.

Letras diferentes: indicam diferenças significantes –  $p=0,026$ .



## 5 - *Discussão*

---

Embora a incidência de PAC venha progressivamente diminuindo nas últimas décadas, esta doença ainda permanece sendo a principal causa de óbito em crianças menores de cinco anos de idade (LUPISAN et al, 2007; WHO, 2002). Dados da OMS revelam que, excluindo as causas neonatais, a pneumonia é responsável por mais óbitos do que malária, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e sarampo, juntas (WHO, 2006).

O Programa de Controle de Infecções Respiratórias Agudas implantado pela OMS há mais de duas décadas, conseguiu reduzir a mortalidade mundial relacionada, especificamente, à pneumonia de 35% a 40%, porém, os números ainda são alarmantes, principalmente em países em desenvolvimento, onde a maioria das pneumonias é de etiologia bacteriana, assumindo quadro clínico mais grave (BHUTTA; 2008). Por esta razão, vários estudos têm focado a importância do diagnóstico precoce de PAC e a instituição de tratamento antibioticoterápico adequado no que diz respeito à cobertura de agentes bacterianos mais prevalentes, bem como a sua dosagem, em uma era onde há preocupação mundial com o aumento na incidência de bactérias multirresistentes (SAZAWAL et al, 2003; GENNÉ et al, 2006; BASRI, et al; 2008).

Este é o primeiro estudo clínico, prospectivo e randomizado realizado em crianças menores de cinco anos de idade com diagnóstico de PAC grave, segundo critérios da OMS, que comparou dois esquemas antibioticoterápicos, amoxicilina/ácido clavulânico e oxacilina/ceftriaxone. Ambos os esquemas fornecem cobertura satisfatória aos agentes etiológicos mais comuns da faixa etária incluída no estudo, ou seja, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis*.

---

### **5.1 – Características gerais dos pacientes**

Nossos resultados demonstraram que os pacientes permaneceram dentro da faixa etária proposta, com mediana de 10,5 meses para o GOC e 11,5 meses para o GAA, idade esta onde há a maior prevalência dos casos de pneumonia em todo mundo (RUDAN et al, 2008; PIO , 2003). Com relação à distribuição por sexo, houve prevalência do sexo masculino em ambos os grupos, semelhante ao observado em vários outros estudos (KEY et al, 2009; MICHELOW et al, 2004; ATKINSON et al, 2007; BONVEHI et al, 2003; PAREEK et al, 2008).

O **tempo de sintomas antes da internação** não diferiu entre os grupos. Estes dados estão de acordo com estudo prospectivo observacional realizado por Michelow et al., na Finlândia, que avaliou as características clínicas de crianças com PAC na faixa etária de seis meses a 18 anos, onde a média de sintomas antes da internação foi de 5,0 dias. Resultados semelhantes foram, também, obtidos em estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado realizado por Atkinson et al., na Inglaterra, que comparou o uso de amoxicilina via oral (VO) e benzil penicilina intravenosa (IV) em crianças com PAC e cuja mediana do tempo de sintomas antes da internação foi de 5,0 dias no grupo VO e 4,5 dias no IV.

A **frequência de utilização de antibióticos antes da internação** foi elevada nos dois grupos, sendo 72,9% dos pacientes no GOC e 69,7% no GAA, semelhante à frequência observada por Atkinson et al. (2007), de 78% e 86% para o grupo amoxicilina VO e benzil penicilina IV, respectivamente. Michelow et al. (2004), por sua vez, observaram frequência menor (40%). Estes achados distintos entre o estudo de Michelow e o nosso devem-se, provavelmente, a diferenças das populações estudadas, quanto ao país de origem. Além disso, nosso hospital é terciário, ou seja, recebe pacientes de

---

outros serviços, estando estes já estão em tratamento antibioticoterápico. Cabe a ressalva de que os dois estudos citados foram conduzidos em hospitais universitários.

Em nosso estudo, a maioria dos pacientes não apresentava **comorbidades**. Porém, quando presente, foi estatisticamente mais frequente no GOC. Três pacientes apresentavam cardiopatia congênita, três, neuropatia crônica não progressiva, e um, endocrinopatia. O fato de termos incluído pacientes com comorbidades em nosso estudo provavelmente não interferiu com a resposta clínica ao tratamento, uma vez que todos tinham estabilidade do ponto de vista da doença de base e nenhum deles evoluiu com complicações ou as comorbidades foram responsáveis pela necessidade de ampliação do espectro antimicrobiano. No estudo realizado por Michelow et al. (2004), diferentemente do nosso, 30 crianças (20%) apresentavam algum tipo de comorbidade. Esta diferença pode ser explicada pelo fato de termos adotado critérios rigorosos quanto à inclusão dos pacientes.

## ***5.2 – Comparação dos desfechos obtidos com a literatura***

### *Tempo de oxigenioterapia*

A frequência de **utilização de oxigênio** em nosso estudo (74%) foi próxima à relatada por Michelow et al., em 2004, de 60%. Não observamos diferença significativa entre os grupos quando avaliamos o tempo de utilização de oxigênio por meio de cateter O<sub>2</sub> ou máscara de O<sub>2</sub>. Resultado semelhante foi relatado por Atkinson et al. (2007) que observaram tempo de oxigenioterapia de 1,2 (0,9–1,6) dias no grupo que recebeu antibióticos por VO e 1,3 (1,1–1,7) dias no grupo IV. Michelow et al. (2004), por sua vez, relataram média de utilização de oxigênio de três dias.

---

*Tempo de melhora da febre e taquipnéia*

O **tempo médio para melhora da febre** foi de aproximadamente quatro dias para os dois grupos estudados, sem diferença estatística entre ambos. O estudo de Rosón et al. (2003) foi o único que mais se assemelhou ao nosso. Os autores conduziram estudo em hospital universitário da Espanha, com capacidade para 1.000 leitos, responsável por grande área de cobertura, sendo também hospital de referência. Tratou-se de estudo clínico prospectivo, randomizado e com avaliador-cego, realizado em adultos imunocompetentes com diagnóstico de PAC moderada a grave. Os autores objetivaram avaliar o impacto da resistência bacteriana, comparando amoxicilina associada a ácido clavulânico com ceftriaxone, utilizado isoladamente. Trezentos e vinte e três pacientes foram randomizados, 157 no grupo amoxicilina/clavulanato e 166 no grupo ceftriaxone. Os pacientes permaneciam com antibioticoterapia IV até a estabilização clínica; posteriormente, os pacientes do grupo amoxicilina/clavulanato passavam a receber o mesmo antibiótico por VO e, os pacientes do grupo ceftriaxone, passavam a receber o mesmo antibiótico via intra-muscular, completando 10 dias de tratamento. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação as características de entrada. No total, 88,9% das bactérias isoladas foram sensíveis a amoxicilina/clavulanato e 89,6% ao ceftriaxone. A porcentagem de pneumococo resistente à penicilina foi de 8,2% no grupo da amoxicilina /clavulanato e 10,2% no grupo do ceftriaxone; a eficácia clínica no final do tratamento foi 90,6% para amoxicilina/clavulanato e de 88,9% para ceftriaxone, sem significância estatística. A resposta a terapia com beta-lactâmicos não diferiu nos pacientes com pneumococo resistente ou sensível. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação ao tempo de melhora da febre, tempo de internação hospitalar, eventos adversos, necessidade de ventilação mecânica, mortalidade, eficácia bacterêmica e sucesso de tratamento. Os autores

---

concluíram que ambos os tratamentos são eficazes e seguros para o tratamento de PAC em pacientes adultos hospitalizados.

Em pediatria, estudo retrospectivo de coorte realizado por Sandora et al. (2009) avaliou indicadores de qualidade do tratamento (tempo para instituição de oxigenioterapia, tempo para a introdução de antibióticos adequados, tempo para coleta de hemocultura antes da antibioticoterapia e avaliação da vacinação contra pneumococo e influenza) de PAC em crianças, demonstrando que 72% dos pacientes apresentaram estabilidade clínica (primeira temperatura < 38°C) em menos de 48 horas.

O **tempo de melhora da taquipnéia** foi estatisticamente menor no GAA do que no GOC. Estes resultados diferem da literatura, quando da análise de associações antibioticoterápicas diferentes daquela que empregamos. Pareek et al. (2008), na Índia, conduziram estudo clínico multicêntrico, prospectivo e randomizado em crianças de três meses a 12 anos de idade com infecção aguda do trato respiratório inferior e compararam amoxicilina/clavulanato com cefotaxima/sulbactam. Não houve diferença estatística com relação a cura ou melhora do quadro, bem como na falência ao tratamento. Nos pacientes que apresentaram melhora clínica, não foi observada diferença estatística entre os grupos quanto a melhora da tosse, taquipnéia e febre. Estes mesmos autores conduziram, com o mesmo delineamento, estudo comparando amoxicilina/clavulanato com cefuroxima/sulbactam, agora em adultos, e observaram os mesmos resultados (PAREEK, A., et al, 2008). Estudo clínico controlado e randomizado realizado por Bansal et al. (2006), na Índia, avaliou a eficácia clínica da penicilina cristalina associada a gentamicina, comparada com amoxicilina associada a ácido clavulânico em crianças de dois a 59 meses de idade, com PAC grave ou muito grave, segundo critérios da OMS. Os pacientes receberam antibioticoterapia IV por pelo menos três dias e, diante

---

---

estabilização clínica, passavam a receber amoxicilina/clavulanato VO. Com relação ao tempo de utilização de antibióticos IV, melhora da taquipnéia, melhora da saturação de oxigênio, melhora da tiragem subdiafragmática e melhora da habilidade para alimentação via oral, os dois grupos não apresentaram diferença estatística. Os autores concluíram que ambos esquemas antibioticoterápicos são igualmente efetivos. Desta forma, acreditamos que a diferença entre a literatura e nosso estudo, deve-se a dose elevada utilizada no início do tratamento da amoxicilina/ácido clavulânico (100mg/kg/dia, com base na amoxicilina), pois os trabalhos citados anteriormente, utilizaram doses que variaram de 30 a 75 mg/kg dia (com base na amoxicilina).

#### *Tempo de internação hospitalar*

O **tempo de internação hospitalar** foi significativamente menor no GAA ( $11,04 \pm 6,23$  dias) comparado com o GOC ( $14,44 \pm 4,51$  dias). Esta diferença pode ser explicada pela possibilidade de transicionar a antibioticoterapia da via intravenosa para a via oral quando o paciente esta sob utilização de amoxicilina/clavulanato e apresentava melhora clínica com  $\text{SatO}_2 > 92\%$ . Este achado reforça que as crianças do GAA melhoraram precocemente, principalmente no que se refere à taquipnéia. Resultado semelhante foi observado por Atkinson et al. (2007) nos pacientes que receberam antibioticoterapia por VO. Juvén et al. (2004), na Finlândia, realizaram estudo prospectivo para avaliar a resposta clínica de crianças com PAC ao tratamento antibioticoterápico escolhido de forma não randomizada; 106 foram tratadas com penicilina G, 13 com cefuroxima e 34 com outros antibióticos. Foi observado que a mediana do tempo de internação hospitalar foi de 48 horas (7–240 horas). Os autores concluíram que, em países desenvolvidos, as crianças apresentam melhora clínica mais rápida,

---

---

necessitando de permanência hospitalar por menor tempo e atribuíram seus resultados a melhor resposta imunológica de seus pacientes. Os autores discutem que, diferentemente do que ocorre em países em desenvolvimento, nos países desenvolvidos a PAC não é considerada doença grave.

Ainda que o objetivo do nosso estudo não tenha sido determinar a razão pela qual os pacientes permaneceram internados, ambos os grupos apresentaram média de internação elevada. Este resultado pode estar relacionado com o fato do nosso hospital ser universitário e de ensino. Além disso, por sermos um país em desenvolvimento, nossos pacientes estão submetidos a fatores de risco para maior gravidade da PAC, como por exemplo desnutrição, desmame precoce ou ausência de aleitamento materno, condições sanitárias e de habitação desfavoráveis, vacinação incompleta, maior probabilidade de agente bacteriano, entre outros. Estudo em condições pouco mais próximas as nossas realizado por Tiewsoh et al. (2009), em Nova Delhi, em crianças com PAC grave segundo critérios da OMS, avaliou os fatores que determinavam o tempo de internação hospitalar e observou que a ausência de aleitamento materno exclusivo e aglomeração intra-domiciliar foram fatores determinantes para tempo prolongado de internação.

#### *Necessidade de ampliação do espectro antimicrobiano*

A frequência média de **necessidade de ampliação do espectro antimicrobiano** em nosso estudo foi de 14,45%, não havendo diferença estatística entre os dois grupos. Diferentemente do estudo observacional, prospectivo conduzido por Tiewsoh et al. (2009), na Índia, onde foram avaliados os fatores que determinam a evolução em crianças hospitalizadas com PAC grave, utilizando amoxicilina/clavulanato ou ampicilina/gentamicina. Os autores observaram que a frequência de necessidade de troca de antibiótico foi de 56,5% em todos os pacientes. O

---



---

objetivo deste estudo foi avaliar os fatores que levaram a necessidade de mudança de antibioticoterapia, os quais, por meio de análise multivariada, foram: casa com grande número de habitantes; ausência de aleitamento materno; radiografia de tórax com alterações (consolidação ou infiltrado pulmonar). Em todos os pacientes que necessitaram da troca, esta ocorreu por piora clínica após 48 horas de tratamento. Os autores sugeriram que bactérias resistentes teriam interferido nos resultados, uma vez que é crescente a resistência a antibióticos comumente usados para tratamento de PAC, porém não explicitaram quais bactérias e se houve diferença entre os grupos.

#### *Evolução para derrame pleural e empiema*

A frequência de **derrame pleural/empiema** em nosso estudo foi de 15,3%, semelhante ao relatado por Key et al., em 2009, de 14%, em estudo prospectivo, não intervencional realizado em nosso país o qual avaliou a gravidade da PAC em crianças e os seus achados radiológicos.

#### **5.3 - Considerações finais**

A antibioticoterapia empírica para o tratamento de PAC em crianças é ainda um grande desafio. Existem muitas opções terapêuticas que, quando comparadas, parecem não ter superioridade uma sobre a outra, porém, desde seu lançamento inicial, a eficácia da associação amoxicilina/ácido clavulânico permanece a mesma. O desenvolvimento de novos regimes de tratamento com doses mais elevadas e melhora na farmacocinética das formulações faz com que este antibiótico ainda tenha papel único e importante no tratamento das infecções adquiridas na comunidade, em especial nas IRAs. Além disso, apresenta amplo espectro de ação contra bactérias gram positivas, negativas e anaeróbios com a vantagem de apresentar a formulação via oral.

---

## 6 - Conclusões

1 – Crianças com diagnóstico de PAC grave submetidas a tratamento com amoxicilina associada a ácido clavulânico em altas doses (100mg/kg/dia da amoxicilina) apresentam melhora da taquipnéia mais rapidamente quando comparadas às crianças submetidas a tratamento com oxacilina associada a ceftriaxone;

2 – A existência da formulação via oral e a melhora clínica dos pacientes que receberam o esquema de tratamento amoxicilina/clavulanato possibilita a transição da via intravenosa para a via oral;

3 – Os pacientes que permanecem estáveis com amoxicilina associada a ácido clavulânico por via oral têm alta hospitalar mais precocemente que os pacientes que recebem oxacilina e ceftriaxone intravenosa.

4 – Ambos os esquemas terapêuticos são eficazes para o tratamento de PAC grave em crianças que necessitem de internação hospitalar.

---

*7 - Resuma*

As infecções respiratórias agudas (IRAs) são responsáveis por alta morbidade e mortalidade na faixa etária pediátrica, principalmente em crianças abaixo de cinco anos de idade, sendo a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) a causa mais grave de IRA. A cada ano, dois a três milhões de crianças morrem de pneumonia, predominantemente nos países em desenvolvimento que é atribuída ao quadro clínico mais grave, ao envolvimento de bactérias como agentes etiológicos e ao menor acesso aos serviços de saúde e a terapia adequada.

O estudo teve como objetivos comparar a resposta clínica ao tratamento empírico inicial Oxacilina associada à Ceftriaxone com Amoxicilina associada a Ácido Clavulânico em crianças de dois meses a cinco anos de idade com diagnóstico de Pneumonia Adquirida na Comunidade classificada como grave, que necessitem de internação hospitalar, bem como, avaliar o tempo de melhora clínica (febre e taquipnéia) e a necessidade de ampliação de espectro antimicrobiano para determinar falha terapêutica dos esquemas propostos.

Trata-se de estudo clínico prospectivo randomizado realizado em pacientes com diagnóstico de PAC que necessitaram de internação na Enfermaria de Pediatria do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Foram incluídas 104 crianças de 2 meses a 5 anos de idade, no período de abril 2005 a maio 2008. Os pacientes foram sistematicamente divididos aleatoriamente, à sorte, para comporem dois grupos: grupo Oxacilina associada à Ceftriaxone (GOC; n=48) e grupo Amoxicilina associada ao Ácido Clavulânico (GAA; n=56). Os desfechos analisados foram: tempo de melhora clínica (taquipnéia e febre); tempo de suporte de oxigenioterapia (cateter nasal ou máscara de O<sub>2</sub>); tempo de internação na Enfermaria; necessidade de mudança da antibioticoterapia inicial e evolução para derrame pleural/empiema.

---

---

Os grupos estudados não foram estatisticamente diferentes quanto à idade, sexo e tempo de sintomas antes da internação. Comorbidades estiveram presentes em 0,06% dos pacientes (3 pacientes com doença neurológica não progressiva e 3 pacientes com cardiopatia congênita no GOC e um com endocrinopatia no GAA), sendo significativamente menor o número de pacientes com comorbidades no GAA (GAA: 1/56 – 1,78%; GOC: 6/48 – 12,5%,  $p = 0,037$ ). Quanto à utilização de antibióticos antes da internação, observou-se que não houve diferença entre os grupos, sendo maior a proporção de crianças que utilizaram antibioticoterapia prévia. A análise dos desfechos demonstrou que os grupos não diferiram estatisticamente quanto ao tempo de utilização de cateter O<sub>2</sub>, tempo de utilização de máscara de O<sub>2</sub>, tempo de melhora da febre e necessidade de ampliação da antibioticoterapia inicial. O tempo para ocorrer melhora da taquipnéia foi significativamente menor no GAA (GAA:  $4,82 \pm 2,17$ ; GOC:  $5,81 \pm 2,38$ ,  $p = 0,028$ ), da mesma forma que o tempo de internação hospitalar (GAA:  $11,04 \pm 6,23$ ; GOC:  $14,44 \pm 4,51$ ;  $p = 0,002$ ). Dezesesseis pacientes (15,3%) evoluíram com derrame pleural e empiema, não havendo diferença estatística entre os grupos. Analisando-se a necessidade de troca de antibióticos, observou-se que foi significativamente maior a proporção de pacientes que não necessitaram de troca de antibióticos (GAA: 48/56 - 85,7; GOC: 41/48 - 85,7%;  $p=0,026$ ), sem, no entanto, haver diferença estatística entre os grupos.

Concluimos que crianças com diagnóstico de PAC grave submetidas a tratamento com amoxicilina associada a ácido clavulânico em altas doses (100mg/kg/dia da amoxicilina) apresentam melhora da taquipnéia mais rápida quando comparadas às crianças submetidas a tratamento com oxacilina associada à ceftriaxone; a existência da formulação via oral e a melhora clínica dos pacientes que receberam o esquema de tratamento amoxicilina/clavulanato possibilita a transição da via intravenosa para a via

---

oral e os pacientes, permanecendo estáveis, têm alta hospitalar mais precocemente que os pacientes que recebem oxacilina e ceftriaxone intravenosa. Ambos os esquemas terapêuticos são eficazes para o tratamento de PAC grave em crianças que necessitem de internação hospitalar.

---

## 8. *Summary*



Acute respiratory infections (ARIs) are responsible for high morbidity and mortality in pediatric patients, particularly in children less than five years old. Community-acquired pneumonia (CAP) is the most serious cause of ARI. Each year, from two to three million children die of pneumonia, predominantly in developing countries, and this is attributed to more severe clinical conditions, the involvement of bacteria as etiological agents, and less access to health care services and adequate therapy.

This study aimed to compare clinical response to initial empirical treatment of Oxacillin associated with Ceftriaxone to Amoxicillin associated with Clavulanic Acid in children aged from two months to five years, diagnosed with severe community-acquired Pneumonia, who require hospitalization. It also aimed to evaluate the time for clinical recovery (fever and tachypnea) and the need for extending the antimicrobial spectrum in order to determine therapeutic failure in the proposed schemes.

It is a prospective randomized study on patients diagnosed with CAP who required hospitalization in the Pediatric Ward of the Botucatu School of Medicine University Hospital-UNESP. One hundred and four children aged from 2 months to 5 years were included from April 2005 to May 2008. The patients were systematically divided randomly, by chance, in order to compose two groups: Oxacillin associated with Ceftriaxone group (OCG; n=48) and Amoxicillin associated with Clavulanic Acid group (AAG; n=56). The outcomes analyzed were: time of clinical recovery (tachypnea and fever); time of oxygen therapy support (nasal catheter or O<sub>2</sub> mask); time of hospitalization in the ward; need for change in the initial antibiotic therapy and development to pleural effusion/empyema.

The studied groups were not statistically different relating to age, gender or duration of symptoms prior to hospitalization. Comorbidities were observed in 0.06% of patients (3 patients with non-progressive neurological diseases and 3 patients with congenital cardiopathy on OCG and one with

---

endocrinopathy on AAG), and the number of patients with comorbidities was significantly smaller in AAG (AAG: 1/56 - 1.78%; OCG: 6/48 - 12.5%,  $p=0.037$ ). As regards the use of antibiotics prior to hospitalization, no differences were found between the groups. Analysis of the outcomes showed that the groups did not differ statistically as regards the use of an O<sub>2</sub> catheter, time of use of an O<sub>2</sub> mask, time of recovery from fever or the need for initial antibiotic therapy extension. The time for recovery from tachypnea was significantly shorter in AAG (AAG:  $4.82 \pm 2.17$ ; OCG:  $5.81 \pm 2.38$ ,  $p=0.028$ ), similarly to hospitalization time (AAG:  $11.04 \pm 6.23$ ; OCG:  $14.44 \pm 4.51$ ;  $p = 0.002$ ). Sixteen patients (15.3%) developed pleural effusion/empyema, with no statistical difference between the groups. By analyzing the need for antibiotic change, it was observed that the proportion of patients who did not require it was significantly larger (AAG: 48/56 - 85.7%; OCG: 41/48 - 85.7%;  $p=0.026$ ), without, however, any statistical difference between the groups.

It was concluded that the children diagnosed with severe CAP submitted to treatment with amoxicillin associated with clavulanic acid in high doses (100mg/kg/day of amoxicillin) showed faster recovery from tachypnea as compared to those submitted to treatment with oxacillin associated with ceftriaxone; the existence of a formulation to be administered orally and the clinical recovery of patients who received the amoxicillin/clavulanate therapy scheme enables the transition from the intravenous route to the oral route, and if patients remain stable, they can be discharged from hospital earlier than those who are given intravenous oxacillin and ceftriaxone. Both therapy schemes are effective for treating severe CAP in children who require hospitalization.

---

## 9 - Referências Bibliográficas

Álvarez-Lerma F, Grau S, Gracia-Arnillas MP. Gram-positive cocci infection in intensive care (Guide to antibacterial selection). *Drugs*. 2006; 66(6): 751-68.

Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 768-75.

Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P, Block SL, Emperanza P, Vargas SL, et al. High-dose azitromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47(10): 3179-86.

Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A, Vyas H, Weston V, Sithole J, et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomized controlled equivalence trial. *Thorax*. 2007; 62: 1102-6.

Atkinson M, Yanney M, Stepherson T, Smyth A. Effective treatment strategies for paediatric community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(8): 1091-101.

Ayieko P, English M. Case management of childhood pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(5): 432-40.

Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax*. 2005; 60 Suppl I: i1-21.

---

Bansal A, Singhi SC, Jayashree M. Penicillin and gentamicin therapy vs amoxicillin/clavulanate in severe hypoxemic pneumonia. *Indian J Pediatr.* 2006; 73: 305-10.

Basri RS, Weiland DA, Ledgerwood GL. Treatment recommendations for patients with common respiratory tract infections with variables indicative of treatment failure. *J Fam Pract.* 2008; 57(2): S19-23.

Basri RS, Weiland DA, Ledgerwood GL. Treatment recommendations for patients with common respiratory tract infections with variables indicative of treatment failure. *J Fam Pract.* 2008; 57(2): S19-23.

Bhutta ZA. Managing severe pneumonia in children in developing countries. *Br Med J.* 2008; 336: 57-8.

Bonvehi P, Weber K, Busman T, Shortridge D, Notario G. Comparison of clarithromycin and amoxicillin/clavulanic acid for community-acquired pneumonia in an era of drug-resistant. *Clin Drug Invest.* 2003; 23(8): 491-501.

Brueggemann AB. Antibiotic resistance mechanisms among pediatric respiratory and enteric pathogens. A current update. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(10): 969-73.

Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 499-504.

---

Calil R, Marba STM, Nowakonski AV, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control*. 2001; 29: 133-8.

Cashat-Cruz M, Morales-Aguirre JJ, Mendoza-Azpiri M. Respiratory tract infections in children in developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005; 16: 84-92.

Cervey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*. 2009; 168(12): 1429-36.

Cetinkaya F, Gogremis A, Kutluk G. Comparison of two antibiotic regimens in the empirical treatment of severe childhood pneumonia. *Indian J Pediatr*. 2004; 71(11): 969-72.

Chetty K, Thonson AH. Management of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Drugs*. 2001; 9(6): 401-11.

Cincinnati Children's Hospital Medical Center [Internet]. Evidence based care guideline for community acquired pneumonia in children 60 days through 17 years Age [cited 2006 Jul]. Available from: <http://www.guideline.gov>

Cinel I, Dellinger P. Guidelines for severe infections: are they useful? *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12: 483-8.

---

Clark J, O'Braien C, McKean M. Community-Acquired Pneumonia (CAP) in children. Newcastle Upon Tyne NHS Foundation Trust Clinical Governance Policies and Procedures. Newcastle; 2007. v.5, p.1-10.

Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect.* 2008; 68: 108-15.

Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48: 463-78.

DATASUS [Internet]. SINASC – Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [acesso Jan 2009]. Available from: <http://www.datasus.gov.br/catalogo/sinasc.htm>.

Durbin WJ, Stille C. Pneumonia. *Pediatr Rev.* 2008; 29: 147-60.

Ejzenberg B, Fernandes VO, Rodrigues Neto AJ, Baldacci ER, Grisi SJFE, Bellizia Neto L, et al. Pesquisa de etiologia bacteriana em 102 crianças internadas com o diagnóstico de pneumonia aguda. *Pediatria (S. Paulo).* 1986; 8: 99-106.

File TM, Garau JJ, Blasi F, Chidiac C, Klugman K, Lode H, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004; 125: 1888-901.

---

File TM, Lode H, Kurz H, Kozak R, Xie H, Berkowitz E, et al. Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2.000/125 milligrams) versus those of amoxicillin/clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(9): 3323-31.

Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 18-23.

Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, Hom RC, Craig WA. A comparison of cefditoren piroxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clin Ther.* 2002; 24(11): 185-7.

Garau J. Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24: 83-99.

Geddes AM, Klugman KP, Rolinson GN. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30 Suppl 2: s109-12.

Genné D, Siegrist HH, Humair L, Janin-Jaquat B, Torrenté A. Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997; 16: 783-8.

Goya A, Ferrari GF. Fatores de risco para morbidade por pneumonia em crianças. *Rev Paul Pediatr.* 2005; 23(2): 99-105.

---



Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56: 139-45.

Graham SM, English M, Hazir T, Enarson P, Duke T. Challenges to improving case management of childhood pneumonia at health facilities in resource-limited settings. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(5): 349-55.

Greenwood B. A global action plan for the prevention and control of pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(5): 322-3.

Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Pediatr Respir Rev.* 2006; 7: 145-51.

Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Narayama E, Naoko C, Murayama SY, Takayanagi R, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2008; 14: 424-32.

Harrison CJ, Woods C, Stout G, Martin B, Selvarangan R. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 511-9.

Hazir T, Fox LM, Nisar YB, Fox MP, Ashraf YP, MacLeod WB, et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. *Lancet.* 2008; 371: 49-56.

---

Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson JL, Zhanel GG, Butler DL, Saunders KA, et al. Comparative in vitro potency of amoxicillin-clavulanic acid and four oral agents against recent North American clinical isolates from a global surveillance study. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 21: 425-33.

Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson JL, Zhanel GG, Butler DL, Saunders KA, et al. Comparative in vitro surveillance of amoxicillin-clavulanic acid and four oral comparators against 21,232 clinical isolates from Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22: 261-7.

<http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgddeathdalyestimates>

[http://www.who.int/topics/pneumococcal\\_infections/en/](http://www.who.int/topics/pneumococcal_infections/en/)

Huang HH, Zhang YY, Xiu QY, Zhou X, Huang SG, Lu Q, et al. Community-acquired pneumonia in Shanghai, China: microbial etiology and implications for empirical therapy in a prospective study of 389 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 25: 369-74.

International Child Health Review Collaboration [Internet]. Clinical risk factors for death in children with pneumonia. 2006 [cited 2008 July 14]. Available from: <http://www.ichrc.org>

Jaffé A, Balfour-Lynn IM. Management of empyema in children. *Pediatr Pulm*. 2005; 40: 148-56.

Johnson AWBR, Osinusi K, Aderele WI, Gbadero DA, Olaleye OD, Adeyemi-Doro FAB. Etiologic agents and outcome determinants of community-acquired pneumonia in urban children: a hospital-based study. *J Natl Med Assoc*. 2008; 100(4): 370-84.

---

Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 140-4.

Juvén, T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(4): 293-8.

Key NK, Araújo-Neto CA, Nascimento-Carvalho CM. Severity of childhood community-acquired pneumonia and chest radiographic findings. *Pediatr Pulm.* 2009; 44: 249-52.

Klein JO. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: Past, present and future. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(8): 139-48.

Klig JE, Shah NB. Office pediatrics: current issues in lower respiratory infection in children. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17: 111-8.

Korppi M. Community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Drugs.* 2003; 5(12): 821-32.

Kritsotakis EI, Christidou A, Roubelaki M, Tselentis Y, Gikas A. The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*: time-series modeling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(8): 747-54.

Kumar P, McKean MC. Evidence based paediatrics: review of BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. *J Infect.* 2004; 48: 134-8.

---

Lahti E, Peltola V, Waris M, Virkki R, Rantakokko-Jalava K, Jalava J, et al. Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64(3): 252-7.

Lakhanpaul M, Atkinson M, Stephenson T. Community acquired pneumonia in children: a clinical update. *Arch Dis Child Ed Pract*. 2004; 89: ep29-34.

Lamb HM, eOrmrod D, Scott LJ, Figgitt DPl. Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infection. *Drugs*. 2002; 62(7): 1041-89.

Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis*. 1999; 38: 1062-6.

Langley JM, Bradley JS. Defining pneumonia in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 Suppl 3: S9-13.

Lee WK, Young WY. Antibiotics for childhood community-acquired pneumonia in a region with a high prevalence of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56(3): 603-5.

Leventhal JM. Clinical predictors of pneumonia as a guide to ordering chest roentgenograms. *Clin Pediatr*. 1982; 21(12): 730-4.

Low DE, Kellner JD, Allen U, Boucher FD, Kovesi T, Resiman J, et al. Community-acquired pneumonia in children: a multidisciplinary consensus review. *Can J Infect Dis*. 2003; 14 Suppl B: 3B-11.

---

Lundgren F, Mocelin H, Ribeiro JD. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria. *J Bras Pneumol*. 2007; 33 Supl 1: S31-50.

Lupisan SP, Ruutu P, Abucejo-Ladesma PE, Quiambao BP, Gozum L, Sombrero LT, et al. Predictors of death from severe pneumonia among children 2 – 59 months old hospitalized in Bohol, Philippines: Implications for referral criteria at a first-level health facility. *Trop Med Int Health*. 2007; 12(8): 962-71.

Lynch T, Platt R, Gouin S, Larson C, Patenaude Y. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatrics*. 2004; 113(3): e186-9.

Macedo SEC, Menezes AMP, Albernaz E, Post P, Knorst M. Fatores de risco para internação por doença respiratória aguda em crianças até um ano de idade. *Rev Saúde Pública*. 2007; 41(3): 351-8.

Marsh DR, Gilroy KE, Weerd RV, Wansi E, Qazi S. Community case management of pneumonia: at a tipping point? *Bull World Health Organ*. 2008; 86(5): 381-9.

McCormack PL, Keating GM. Amoxicillin/alavulanic acid 2000mg/125mg extended release (XR). A review of its use in the treatment of respiratory tract infections in adults. *Drugs*. 2005; 65(1): 121-36.

McCracken Jr GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(9): 924-8.

---

McCracken Jr GH. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 373-7.

McIntosh K. Current concepts: community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 429-37.

Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004; 113(4): 701-7.

Ministério da Saúde. Manual de Normas do Ministério da Saúde. Assistência e controle das infecções respiratórias agudas. 3ª ed. Brasília; 1993 [acesso 24 Julho 2008]. Disponível em:

Nascimento-Carvalho CM, Souza-Marques HH. Recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária. *Rev Panam Salud Pública*. 2004; 15(6): 380-7.

Navarro AS. New formulations of amoxicillin/clavulanic acid. A pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(11): 1097-115.

Niessen L, Hove AT, Hilderink H, Weber M, Mulholland K, Ezzati M. Comparative impact assessment of child pneumonia interventions. *Bull World Health Organ*. 2009; 87: 472-80.

Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician*. 2004; 70: 899-908.

---

Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Muñoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 41-5.

Panhotra BR, Saxena AK, Ghamdi AM. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* hospital acquired bacteremia (risk factors and clinical outcome). *Saudi Med J*. 2004; 25(12): 1871-6.

Pareek A, Kulkarni M, Daga S, Deshpande A, Chandurkar N. Comparative evaluation of efficacy and safety of cefotaxime-sulbactam with amoxicillin-clavulanic acid in children with lower respiratory tract infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(16): 2751-7.

Pareek A, Pednekar S, Prasad HB, Salagre S, Chandurkar N. Randomized, multicentre, comparative clinical evaluation of cefuroxime-sulbactam versus amoxicillin-clavulanic acid therapy in the treatment of lower respiratory tract infection. *J Int Med Res*. 2008; 36: 1293-304.

Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(4): 657-86.

Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 4: S341-5.

Patterson JE. Is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest*. 2001; 119: 426S-30.

---

Peric M, Browne FA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of nine oral agents against Gram-positive and gram-negative bacteria encountered in community-acquired infections: use of pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints in the comparative assessment of beta-lactam and macrolide antimicrobial agents. *Clin Ther.* 2003; 25: 169-77.

Perry T, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone (a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding). *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(9): 685-94.

Pio A. Standard case management of pneumonia in children in developing countries: the cornerstone of the acute respiratory infection programme. *Bull World Health Organ.* 2003; 81(4): 298-300.

Piroth L, Aubé H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value? *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 76-80.

Ranganathan SC, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 135-56.

Raymond J, Nordmann P, Doit C, Thien HV, Guibert M, Ferroni A, et al. Multidrug-resistant bacteria in hospitalized children: a 5-year multicenter study. *Pediatrics* 2007; 119(4): e798-803.

Rodrigues JC, Silva Filho LVF, Bush A. Diagnóstico etiológico das pneumonias: uma visão crítica. *J Pediatr.* 2002; 72 Supl 2: S129-40.

---



Rojas MX, Granados Ruelas C, Charry-Anzola LP. Oxygen therapy for the lower respiratory tract infections in children between 3 months and 15 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD005975. DOI: 10.1002/14651858.CD005975.pub2.

Rosón B, Carratalà J, Tubau F, Dorca J, Liñares J, Pallares R, et al. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microbiol Drug Resist.* 2001; 7(1): 85-96.

Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(5): 408-16.

Sader HS, Gales AC, Reis AO, Zoccoli C, Sampaio J, Jones RN. Sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório de pacientes com infecções respiratórias adquiridas na comunidade: resultados brasileiros do programa Sentry de vigilância de resistência a antimicrobianos dos anos de 1997 e 1998. *J Pneumol.* 2001; 27(1): 25-34.

Sandora TJ, Desai R, Miko BA, Harper MB. Assessing quality indicators for pediatric community-acquired pneumonia. *Am J Med Qual.* 2009; 24(5): 419-27.

Santos KJ, Hirschheimer MR. Oxigenioterapia. In: Carvalho WB, Hirschheimer MR, Proença Filho JO, Freddi NA, Troster EJ. *Ventilação pulmonar mecânica em pediatria e neonatologia.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.41-7.

---

Sazawal S, Black RE. Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 547-56.

Scott JAG, Brooks A, Peiris JSM, Holtzman D, Mulholland EK. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest.* 2008; 118(4): 1291-300.

Shann F, Hart K, Thomas D. Acute lower respiratory tract infections in children: possible criteria for selection of patients for antibiotic therapy and admission. *Bull World Health Organ.* 1984; 62(5): 749-53.

Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis.* 1986; 5(2): 247-52.

Sinaniotis CA, Sinaniotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Cur Opin Pulm Med.* 2005; 11: 218-25.

Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect.* 2006; 64: 115-23.

Skov NFR, Frimodt-Moller N, Espersen F. In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* towards amoxicillin- clavulanic acid, penicillin – clavulanic acid, dicloxacillin and cefuroxime. *APMIS.* 2002; 110: 559-64.

Souza ELS, Ribeiro JD, Ferreira S. Pneumonias comunitárias. In: Lopez FA, Campos Jr D. *Tratado de Pediatria.* Barueri: Manole, Sociedade Brasileira de Pediatria; 2007. p.1871-80.

---

Stein RT, Marostica PJC. Community-acquired pneumonia: A review and recent advances. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(12): 1095-103.

Strehl E, Frieder K. Pharmacological properties of parenteral cephalosporins (rationale for ambulatory use). *Drugs*. 2000; 59 Suppl 3: 9-18.

Tajima T, Nakayama E, Kondo Y, Hirai F, Ito H, Iitsuda T, et al. Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *J Infect Chemother*. 2006; 12: 372-9.

Thomson AH. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax*. 2002; 57 Suppl 1: i1-24.

Thomson AH. Treatment of community-acquired pneumonia in children. *Clin Pulm Med*. 2008; 5(5): 283-92.

TiewsohT K, Lodha R, Pandey RM, Broor S, Kalaivani M, Kabra SK. Factors determining the outcome of children hospitalized with severe pneumonia. *BMC Pediatr* [Internet] Feb 2009; 9:15 Doi: 10.1186/1471- 2431. Available from: <http://www.biomedcentral.com>

Toward Optimized Practice [Internet]. The diagnosis and management of community acquired pneumonia: pediatric. Practice Guidelines Alberta Clinical; 2008 [cited 2009 January 9]. Available from: <http://www.topalbertadoctors.org> .

---

White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augementin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53 Suppl 1: i3-20.

Woodnutt G, Berry V. Efficacy of high-dose amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(1): 35-40.

World Health Organization [Internet]. Pneumonia: The forgotten killer of children. Geneva: UNICEF/WHO; 2006 [cited 2008 august 10]. Available from: [http://www.who.int/entity/child\\_adolescent\\_health/documents](http://www.who.int/entity/child_adolescent_health/documents)

World Health Organization [Internet]. Consultative meeting to review evidence and research priorities in the management of acute respiratory infection (ARI) [cited 2008 July 14]. Available from: [http://www.who.int/entity/child\\_adolescent\\_health/documents](http://www.who.int/entity/child_adolescent_health/documents)

World Health Organization [Internet]. Evidence base for the community management of pneumonia. Geneva; 2002. WHO/FCH/CAH/02.23. [cited 2008 December 08]. Available from: [http://www.who.int/entity/child\\_adolescent\\_health/documents](http://www.who.int/entity/child_adolescent_health/documents)

World Health Organization [Internet]. Mortality country fact sheet 2006 [cited Jan 2009]. Available from:

---

World Health Organization [Internet]. Technical bases for the WHO Recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. Geneva; 1991. WHO/ARI/91.20:01-24. [cited 2008 august 10]. Available from: <http://www.who.int/topics/management/en/>

World Health Organization [Internet]. WHO Technical Advisory Group on Acute Respiratory Infections. Programme of respiratory infections. Geneva; 1987. Report of the Third Meeting Geneva. WHO/RSD/87.37:01-27 [cited 2008 august 10]. Available from: <http://www.who.int/topics/respiratorytractdiseases/en/>

World Health Organization. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries. A Manual for doctors and other senior health workers. Geneva; 1994. WHO/ARI/90.

World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. Practical Guidelines for Outpatient Care. Geneva; 1995.

[www.bsvms.saude.gov.br/bsv/publicacoes/partes/infeccoes\\_respiratorias](http://www.bsvms.saude.gov.br/bsv/publicacoes/partes/infeccoes_respiratorias)

Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics*. 2005; 115(4): 942-9.

Zar HJ, Argent A, Gie R, Madhi SA. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in childhood – South African Thoracic Society Guidelines. *S Afr Med J*. 2005; 95(12): 977-89.

---

Zhang L, Lovatel R, Nicolete D, Sinzkel E, Matiello J, Staszko K, et al. Empiric antibiotic therapy in children with community-acquired pneumonia. *Indian Pediatr.* 2008; 45: 554-8.

---

## 10. *Anexas*

**Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa**

Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de  
abril de 1997

Botucatu, 26 de setembro de 2.005

OF. 315/2005-CEP

*Ilustríssimo Senhor  
Prof. Dr. José Roberto Fioretto  
Departamento de Pediatria da  
Faculdade de Medicina de Botucatu*

*Prezado Dr. Fioretto,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que a recomendação contida no ofício 241/2005-CEP, foi plenamente atendida por Vossa Senhoria, referente ao Projeto de Pesquisa “Ceftriaxane e Oxacilina versus Amoxicilina e Ácido Alavulânico para tratamento de Pneumonia Bacteriana Comunitária”, a ser conduzido por Cristiane Franco Ribeiro, orientada por Vossa Senhoria, e Co-orientada pela Dr<sup>a</sup> Sandra Mara Queiroz Ricchetti.*

*Projeto de Pesquisa aprovado em reunião de 01 de agosto de 2.005.*

*Atenciosamente,*

*Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP*



## Anexo 2 – Justificativa de alteração do Título



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
 CÂMPUS DE BOTUCATU  
 FACULDADE DE MEDICINA  
*Seção de Pós-Graduação*

Fls. ....  
 Proc. ....  
 Rub. ....

BOTUCATU, SP - RUBIÃO JÚNIOR

CEP18618-970 - PABX (0xx14) 3811-6022

**JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA**

*Declaramos que o Projeto de Pesquisa "Ceftriaxone e Oxacilina versus Amoxicilina e Ácido Clavulânico para tratamento de Pneumonia Bacteriana Comunitária" aprovado pelo CEP em 01/08/2005, teve seu título alterado para "COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DA ASSOCIAÇÃO AMOXICILINA E ÁCIDO CLAVULÂNICO COM OXACILINA E CEFTRIAXONE PARA TRATAMENTO HOSPITALAR DE PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRAVE EM CRIANÇAS: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO", sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.*

*A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Dissertação de Mestrado.*

Botucatu, 10 / 05/2010

aluno(a) *Cristiane Franco Ribeiro*

orientador (a) *Dr. José Roberto Fioretto*

*Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica*

10/05/2010 00:00:00 CONTINENTE DE EMISSÃO EM PESQUISA PNB - UNESP

11 - *Apêndice*

Antibióticoterapia prévia:

Antibióticos	GOC	GAA
Amoxicilina	9	14
Penicilina Cristalina	10	9
Cefuroxima	2	5
Ampicilina+Amicacina	2	1
Ampicilina+Amicacina+Sulfametoxazol Trimetoprin	1	
Cefazolina+Ampicilina	1	
Ampicilina+Gentamicina	1	
Cefazolina+Amicacina	1	
Ampicilina	2	2
Amoxicilina+Eritromicina	1	1
Penicilina Cristalina+Amicacina	1	
Amoxicilina+ Sulfametoxazol/Trimetoprin	1	
Garamicina	1	
Penicilina Cristalina+ Sulfametoxazol/Trimetoprin	1	
Amicacina+Cloranfenicol	1	
Cefalexina		4
Ampicilina+Oxacilina		1
Penicilina Cristalina+Cefazolina		1
Eritromicina		1
Total	35	39

## Evolução dos pacientes com comorbidades:

Pacientes	Comorbidades	Antibiótico	Melhora Febre (dias)	Melhora Taquipnéia (dias)	Dias Oxigenioterapia
1	Cardiopatía Congênita	GOC	4	5	1
2	Cardiopatía Congênita	GOC	4	7	3
3	ECNP*	GOC	2	3	2
4	ECNP*	GOC	2	4	1
5	Endocrinopatía	GOC	3	4	2
6	ECNP*	GOC	3	4	2
7	Cardiopatía Congênita	GAA	4	>7	>7

\*Encefalopatía Crônica não Progressiva