

INFLUÊNCIA DA ANTIBIOTICOTERAPIA NA AVALIAÇÃO DAS EFUSÕES PLEURAIIS PARAPNEUMÔNICAS

Aluna: Adriana Becker

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Luís Amantéa

Dissertação de Mestrado

Biblioteca da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

2007

Ciências Médicas

Dissertação de Mestrado

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE
PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS –GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**INFLUÊNCIA DA ANTIBIOTICOTERAPIA NA AVALIAÇÃO
DAS EFUSÕES PLEURAS PARAPNEUMÔNICAS**

Adriana Becker

Porto Alegre, 2007

INFLUÊNCIA DA ANTIBIOTICOTERAPIA NA AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS EFUSÕES PLEURAS PARAPNEUMÔNICAS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Mestrando: Adriana Becker

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Luís Amantéa

Porto Alegre, 2007

Para a minha família pela atenção e o amor

Para o Gustavo pelo amor, compreensão e ajuda

AGRADECIMENTOS

Várias pessoas foram importantes para a realização deste projeto, e a todas o meu agradecimento.

Aos pacientes que participaram do estudo.

Ao meu orientador Dr. Sérgio Luis Amantéa pelo incentivo, ajuda constante e pela possibilidade desta conquista.

Aos meus familiares, amigos e colegas pelo estímulo, os exemplos e a compreensão pelos momentos em que estive ausente.

À colega e amiga Malba Inajá Zanella pelo auxílio em todos os momentos e estímulo na realização deste projeto.

As amigas Giane, Nélida, Patrícia pela amizade e apoio.

A toda Equipe Médica e Enfermagem do Hospital da Criança Santo Antônio pela ajuda no recrutamento dos pacientes e coleta de dados.

A toda equipe de bioquímicos e funcionários do Laboratório Central do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre que participaram do processamento do material utilizado neste trabalho.

A Ceres Oliveira pela análise estatística dos dados.

As professoras Anna Maria Garcia Pinheiro pela revisão bibliográfica e Ana Lúcia Leitão Carraro pela tradução do artigo para o inglês.

A bibliotecária Eleonora Liberato Petzhold pela ajuda e atenção.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 História	1
1.2 Definições	3
1.3 Epidemiologia	6
1.4 Achados fisiopatológicos	8
1.5 Manifestações clínicas	12
1.6 Achados radiológicos	14
1.7 Análise do líquido pleural	16
1.8 Resultados bacteriológicos	19
1.9 Terapia antimicrobiana	21
1.10 Proliferação bacteriana e citocinas	23
1.11 Terapia antimicrobiana e modificações na análise laboratorial	25
2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
3 JUSTIFICATIVA	39
4 OBJETIVOS	41
4.1 Objetivo geral	41
4.2 Objetivos específicos	41
ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS	42
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS	59
APÊNDICE A – Documento do Conselho de Ética	76
ANEXO A – Termo de Consentimento para a Pesquisa	78
ANEXO B – Protocolo de Pesquisa	80
ANEXO C – Carta para a Revista	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sintomas e sinais de efusão pleural parapneumônica	14
Tabela 2 - Características gerais dos pacientes	50
Tabela 3 - Comparação das características entre os pacientes com uso ou não de antibioticoterapia	51
Tabela 4 - Avaliação dos parâmetros bioquímicos frente ao desenvolvimento de empiema com ajuste para o uso prévio de antimicrobianos por modelo de regressão logística	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP	antibioticoterapia prévia
ATB	antibiótico
°C	graus Celcius
cel/mm ³	células por mm ³
CI	confidence interval
CO ₂	dióxido de carbono
CPPE	pleural effusion as complicated
CSF	cerebrospinal fluid
dL	decilitro
DHL	desidrogenase láctica
DPP	derrame pleural parapneumônico
DPPC	derrame pleural parapneumônico complicado
DPPNC	derrame pleural parapneumônico não complicado
EP	efusão pleural
EPP	efusão pleural parapneumônica
EUA	Estados Unidos da América
EV	endovenoso
FAP	fator ativador de plaquetas
FC	freqüência cardíaca
FR	freqüência respiratória
FNT- α	fator de necrose tumoral- α
HCSA	Hospital da Criança Santo Antônio
IC	intervalo de confiança
IQ	intervalo interquartil
IL-1	interleucina 1
IL-2	interleucina 2
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
LDH	lactic dehydrogenase
LP	líquido pleural
LCR	líquido cefalorraquidiano

mg	miligrama
mL	mililitro
µm	micrograma
OR	odds ratio
PA	previous antibiotic therapy
PCR	proteína C reativa
PE	pleural effusion
pCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
PMN	polimorfonucleares
PPE	parapneumonic pleural effusion
RC	razão de chances
RNM	ressonância nuclear magnética
SNC	sistema nervoso central
TC	tomografia computadorizada
UFC	unidade formadora de colônia
UI	unidades internacionais
US	ultrassonografia

RESUMO

O manejo terapêutico das efusões pleurais parapneumônicas é alvo de controvérsias. As características do líquido pleural (físicas, bacteriológicas e bioquímicas) têm norteado a conduta instituída na maioria dos centros.

Descrever o perfil laboratorial do derrame pleural parapneumônico (DPP) e avaliar a influência da administração prévia de antimicrobianos.

Coorte prospectiva, delineada em pacientes pediátricos (1m-16 anos), com diagnóstico DPP estabelecido em hospital pediátrico (Hospital da Criança Santo Antônio – Brasil). Para testar potenciais diferenças da ação da antibioticoterapia prévia (AP) sobre a evolução clínica e avaliação laboratorial, os pacientes foram separados em dois grupos. Os resultados foram analisados por teste de qui-quadrado ou Mann-Whitney ($\alpha=0,05$). O risco de associação das análises bioquímicas pleurais com o diagnóstico de empiema foi testado por razão de chances (RC), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e controlado para AP por análise multivariada (regressão logística).

Foram selecionadas 110 crianças. Em 50% dos casos havia AP. A evolução clínica entre os dois grupos foram semelhantes. Diferenças foram detectadas no DPP quanto ao aspecto físico ($p=0,033$) e na identificação bacteriológica ($p=0,023$). Análises bioquímicas ($\text{pH} \leq 7,1$ e glicose ≤ 40 mg/dL) demonstraram risco de associação com empiema, mesmo após ajuste para AP. Para o pH a RC foi de 9,614 (IC95%:1,952-47,362; $p=0,005$) e para a glicose a RC foi de 9,201 (IC95%:1,333-63,496; $p=0,024$).

A utilização prévia de antimicrobianos nos pacientes com DPP altera o resultado dos exames bacteriológicos, entretanto, não interfere significativamente nos resultados das análises bioquímicas.

Palavras-chave: efusão pleural parapneumônica, antibiótico, crianças.

ABSTRACT

Therapeutic management of parapneumonic pleural effusions is controversial. The characteristics of pleural fluid (physical, bacteriological and biochemical) have been guiding the practice patterns adopted in most centers.

To describe the laboratory profile of parapneumonic pleural effusion (PPE) and to assess the influence of previous administration of antimicrobials.

Prospective cohort, designed in pediatric patients (1m-16 years old), with a PPE diagnosis established at a pediatric hospital (Hospital da Criança Santo Antônio – Brazil). In order to test potential differences of the action of previous antibiotic therapy (PA) on clinical evolution and laboratory evaluation, patients were divided into two groups. Results were analyzed by chi-squared test or Mann-Whitney ($\alpha=0.05$). The risk of associating biochemical analyses with empyema diagnosis was tested through odds ratio (OR), 95% confidence interval (CI 95%) and PA was controlled by multivariate analysis (logistic regression).

One hundred and ten children were selected. PA was observed in 50% of the cases. Clinical evolution between both groups did not show differences. Differences were observed on PPE concerning appearance ($p=0.033$) and bacteriological identification ($p=0.023$). Biochemical analyses ($pH \leq 7.1$ e glucose ≤ 40 mg/dL) showed risk of association with empyema, even after PA adjustment. For pH, OR was 9.614 (IC95%:1.952-47.362; $p=0.005$) and for glucose, OR was 9.201 (IC95%:1.333-63.496; $p=0.024$).

Previous use of antimicrobials in PPE patients alters the result of bacteriological tests. However, it does not interfere significantly with the results of biochemical analyses.

Key words: parapneumonic pleural effusion, antibiotic, children.

1 INTRODUÇÃO

1.1 História

Os primeiros relatos de tratamento de empiema datam de 500 a.C. (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998; CAMERON, 2002). Nesse período, Hipócrates identificava qual era o lado afetado pela presença de uma elevação na parede torácica ou ao sacudir o paciente. Ao identificar os pacientes com derrame pleural, sugeria o tratamento com drenagem aberta e constatava que o prognóstico do doente dependia das características do fluido (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998; WARREN, 2006).

O tratamento de empiema permaneceu inalterado desde o tempo de Hipócrates até meados do século XIX. Ao mesmo tempo, Trousseau, na França, e Bowditch, nos Estados Unidos, popularizaram o uso da toracocentese e verificaram que a drenagem aberta era desnecessária em muitos casos (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998; WARREN, 2006).

O próximo avanço foi realizado por Hewitt (1876), que descreveu o método de realizar drenagem fechada da parede torácica com um tubo de borracha que foi colocado no interior da cavidade com empiema, através de uma cânula. Ele foi o primeiro a usar drenagem fechada na água com dreno de tórax (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998).

Em 1890, artigos escritos por Estlander e Schede descreveram a toracoplastia, bem como o significado da remoção do empiema da cavidade. Toracoplastia envolvia ressecção de arcos costais, músculo intercostal e pleura parietal sobre a cavidade. Aproximadamente ao mesmo tempo, Fowler e Beck descreveram inicialmente a decorticação, com a qual todo o pus e o tecido fibroso eram removidos do espaço pleural (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998).

Muitos dos avanços no manejo do empiema ocorreram durante a 1ª Guerra Mundial, ocasião em que a drenagem aberta era aceita como tratamento em todos os casos de derrame pleural parapneumônico. Nesse período houve um aumento de incidência de efusões nos soldados Americanos e o tratamento de todos os pacientes com drenagem aberta apresentava prognóstico ruim (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998).

No ano de 1919 a “The United States Surgeon General” demonstrou que a mortalidade de indivíduos com infecção pleural era muito elevada (taxas de 30,2 - 70%). A explicação para tal fenômeno era que o procedimento de drenagem aberta resultava em colapso do pulmão subjacente (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998).

Evarts Graham em 1918 fundou a *Empyema Commission* que modificou a abordagem terapêutica nos empiemas. Recomendou que o fluido pleural deveria ser drenado, mas que o pneumotórax aberto deveria ser evitado na fase aguda da pneumonia. Dever-se-ia tomar cuidado com empiema crônico, pois poderia esterilizar-se rapidamente e obliterar a cavidade infectada, além de reforçar a importância dos cuidados com a dor e a nutrição do paciente. Com essas normas, a mortalidade por empiema por estreptococo diminuiu para 4,3%. Essas orientações são até hoje a base para o tratamento da efusão parapneumônica (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998).

As bactérias tiveram a sua presença identificada no empiema desde 1882. Acredita-se que seriam secundárias a uma contaminação da cirurgia aberta previamente realizada na pleura. Embora a descoberta de agentes efetivos para prevenir e tratar as infecções causadas por bactérias e outros microorganismos patogênicos tenha sido uma das mais importantes descobertas da medicina moderna, o uso desses agentes não está limitado a nossa era. Substâncias com potencial anti-infectividade têm sido aplicadas há centenas de anos. Entretanto, até a descoberta da base da microbiologia das infecções (século XIX), a terapia contra elas persistia empírica. A era moderna da quimioterapia iniciou com a descoberta das sulfonamidas em 1936. Mas foi em 1940 que Alexander Fleming descobriu a utilidade terapêutica da penicilina, e com o desenvolvimento dessa droga ocorreu uma melhora no prognóstico dos pacientes com efusão pleural (MOELLERIN; ELIOPOULOS, 2005; WARREN, 2006).

Na década de 50 surgem os primeiros estudos para tentar classificar os líquidos pleurais e orientar a terapêutica por meio de parâmetros bioquímicos (LIGTH *et al.*, 1973; POTTS *et al.*, 1978; CHAVALITTAMRONG *et al.*, 1979; LIGHT, 1980; SAHN, 1993). Em 1979, Chavalittamrong e colaboradores evidenciaram a aplicabilidade das análises bioquímicas na efusão pleural em populações pediátricas (CHAVALITTAMRONG *et al.*, 1979).

Nos anos 80, com o surgimento de novas técnicas diagnósticas, aparecem os primeiros estudos verificando o papel das citoquinas na resposta inflamatória pleural e a utilização destas como auxiliares no diagnóstico da doença pleural e no manejo dos pacientes (ALEXANDRAKIS, 1999; ODEH *et al.*, 2000; CHENG *et al.*, 2000; XIROUCHAKI *et al.*, 2002; CEYHAN *et al.*, 2003; AKARSU *et al.*, 2005).

Apesar de toda a evolução no manejo de empiema em crianças, o momento, o tipo de intervenção e o tratamento adequado ainda geram controvérsias. Kern e Rodgers, no ano de 1993, foram os primeiros a reportar o uso da toracoscopia e da videocirurgia pediátrica no manejo de tais pacientes. A toracoscopia é eficiente e segura no tratamento da população pediátrica com empiema (KERN; RODGERS, 1993; GREWAL, 1999). Recentemente, tem-se procurado estabelecer o seu real papel dentro da terapêutica do empiema, especialmente na população pediátrica (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998; GREWAL, 1999).

1.2 Definições

A efusão pleural (EP) é caracterizada pelo acúmulo anormal de líquido no espaço pleural, resultante de um desequilíbrio fisiológico das forças que regulam a formação e a reabsorção deste ou dos eventos fisiopatológicos decorrentes de processos inflamatórios ou infiltrativos dos folhetos pleurais (RODRIGUES, 1999). É um problema freqüente na prática clínica, ocorrendo como complicação de diferentes condições patológicas, como doença maligna, infecciosa, inflamação asséptica ou insuficiência cardíaca congestiva (BURGESS *et al.*, 1995).

De acordo com o mecanismo de formação, as efusões pleurais são classificadas em exsudatos e transudatos. A primeira resulta de doença da própria pleura, enquanto a segunda ocorre como resultado de alterações de fatores sistêmicos que influenciam o movimento de fluido para o interior e o exterior do espaço pleural (BURGESS *et al.*, 1995; RODRIGUES, 1999).

A diferenciação entre exsudato e transudato é o passo inicial na análise da EP e, freqüentemente, indica o processo fisiopatológico subjacente, o diagnóstico diferencial e a necessidade de maiores investigações. Para a sua caracterização

utilizam-se os critérios propostos por Ligth há mais de 30 anos. De acordo com esses parâmetros, as efusões são identificadas como exsudatos quando são encontradas uma ou mais condições, citadas a seguir: concentração de proteína no líquido pleural (LP) maior que 3 g/dL; relação de proteína sérica e pleural maior que 0,5; desidrogenase láctica (DHL) maior que 200-300 UI/L ou modificação posterior de 2/3 ao valor de referência sérica; razão de 0,6 entre o LP e sérico do DHL (VIVES *et al.*, 1996; JOSEPH *et al.*, 2001; SEGURA, 2004). Segundo os estudos de Ligth, esses critérios apresentam uma sensibilidade de 99% e uma especificidade de 98%, no entanto estudos prospectivos posteriores conseguiram reproduzir a sensibilidade, mas mostraram especificidade menor, que variou de 65 a 86% (SEGURA, 2004).

Uma vez caracterizada como exsudato, é necessário identificar a causa subjacente. A mais freqüente é a pneumonia, que é denominada derrame pleural parapneumônico (DPP) ou efusão pleural parapneumônica (EPP) (LIGTH, 1998; KALOMENIDIS, 2003).

Portanto, a efusão parapneumônica é um acúmulo de líquido pleural exsudativo associado a uma infecção pulmonar ipsilateral (pneumonia bacteriana, abscesso pulmonar, ou bronquiectasias) (MUNGLANI, 1991; HAMM; LIGTH, 1997). É considerada como loculada a efusão pleural que não está livre; e multiloculada, a efusão parapneumônica loculada em mais do que um compartimento (LEWIS; BUKSTEIN, 1992; LIGTH, 1998).

Vários esquemas de classificação foram propostos para caracterizar as efusões pleurais parapneumônicas, baseados nas características do líquido pleural obtido pela toracocentese diagnóstica. A classificação tradicional a define como: não-complicada, complicada e empiema (LIGTH, 1995).

As efusões pleurais não-complicadas são aquelas que não necessitam de nenhuma intervenção cirúrgica complementar para a sua resolução, ao passo que se define como complicada aquela que ao longo do tratamento vier a necessitar colocação de tubo de toracotomia e/ou procedimento cirúrgico (LIGTH, 1985; STRANGE; SAHN, 1999). As efusões pleurais, quando apresentam líquido purulento na cavidade pleural com grande quantidade de leucócitos polimorfonucleares e de fibrina, são denominadas empiemas (LIGTH, 1985; STRANGE; SAHN, 1999).

Light, em 1995, sugeriu uma nova forma de classificação, baseado na quantidade de líquido presente, no resultado do Gram e culturais, das características bioquímicas, na presença ou ausência de loculações e no aspecto grosseiro da efusão pleural, para estabelecer conduta terapêutica (LIGTH, 1995).

O derrame pleural parapneumônico não-complicado (DPPNC) é um exsudato reacional à infecção pulmonar adjacente, sendo geralmente reabsorvido com a antibioticoterapia. Caracteriza-se por não ser purulento, com ausência de germes no exame direto (Gram) ou na cultura. Sua análise bioquímica revela uma glicose maior que 40 mg/dL, DHL menor do que 1.000 UI/L e pH maior que 7,2 (ODEH *et al.*, 2005; BOYER, 2005).

Caso, na avaliação inicial, o DPP revele germe na cultura ou Gram, ou se a análise bioquímica apresentar glicose menor que 40 mg/dL, DHL maior que 1.000 UI/L e pH menor que 7,0, trata-se de um fluido que provavelmente esteja infectado, sendo chamado de derrame pleural parapneumônico complicado (DPPC), e dreno de tórax deve ser imediatamente instituído (ODEH *et al.*, 2005; BOYER, 2005). Na presença de efusão não purulenta, mas com pH baixo, esta se comporta clinicamente como empiema com efusão loculada, com diminuição da saída de ácido láctico e do dióxido de carbono (CO₂) do espaço pleural e, assim, aumenta a acidose no espaço pleural (ODEH *et al.*, 2005). Para um tratamento adequado, o tubo deverá ser posicionado na parte dependente da efusão pleural. Caso o fluido esteja loculado, muitos tubos podem ser necessários. Em algumas situações, a drenagem fechada do espaço pleural não é suficiente para o tratamento de DPPC. Existem três alternativas, que são o uso de estreptoquinase intrapleural, drenagem aberta e decorticação (SAHN, 1998).

O empiema é definido como a presença de pus no espaço pleural, requerendo intervenção para diminuir a morbidade e diminuir o tempo de permanência no hospital. Caracteriza-se por ser a evolução extrema das efusões complicadas (LIGTH, 1995; ODEH *et al.*, 2005; BOYER, 2005). O empiema torácico pode não ser diagnosticado no início, ficando o diagnóstico mascarado por antibioticoterapia prévia ou associado a uma doença debilitante (LEWIS; BUKSTEIN, 1992).

1.3 Epidemiologia

Em 1901, William Osler mencionou na 4ª edição de seu livro *The Principles and Practice of Medicine* que a mais freqüente e fatal das doenças agudas, a pneumonia, era a nova comandante da morte entre os homens. Após um século ela ainda permanece uma entidade clínica proeminente. Constitui-se na sexta causa mais comum de morte nos Estados Unidos da América (EUA) e a mais comum entre as causas infecciosas (DONOWITZ *et al.*, 2005).

Nos países desenvolvidos a incidência de pneumonia em crianças até cinco anos é de 34 a 40 casos/1000 crianças. Aproximadamente quatro milhões de crianças morrem no mundo por ano em decorrência de infecções respiratórias (MCINTOSH, 2002).

A efusão pleural acontece freqüentemente em crianças com pneumonia, com incidência variável de 14,6 a 91% (STRANGE; SAHN, 1991; KRISHNAN *et al.*, 1997; MOHAMMED *et al.*, 2001; CIRINO *et al.*, 2004). Varia de acordo com o agente etiológico envolvido, ocorrendo aproximadamente em 10% dos casos de pneumococos, em 50% a 70% em casos de bacilos Gram negativos e acima de 95% para o estreptococo do grupo A (DONOWITZ; MANDELL, 2005).

O empiema está presente em aproximadamente 0,6% das crianças com pneumonia bacteriana; a despeito do diagnóstico e instituição de um tratamento precoce (GREWAL *et al.*, 1999; LEWIS; BUKSTEIN, 1992), afeta 3,3/100.000 crianças (BALFOUR-LYNN *et al.*, 2005; JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005). Considerando que somente 50% dos derrames pleurais parapneumônicos são hospitalizados e destes menos de 5-7% desenvolvem empiema, observamos panorama muito diferente de 20–30 anos atrás (40% eram empiema) (LIGTH, 1985; ALKRINAWI; CHERNICK, 1996).

Segundo os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) na faixa etária pediátrica (até 14 anos), no ano de 2004, houveram 437.121 internações no Brasil por pneumonia, com 2.289.781 dias de internação e um total de 2.265 óbitos, sendo que a taxa de mortalidade foi de 0,52. No ano de 2005 foram 403.219 internações, gerando 2.050.415 dias de internação, com 1.889 óbitos e uma taxa de mortalidade de 0,47 (DATASUS, 2006).

A maioria das efusões pleurais responde bem ao tratamento padrão, porém requer internação hospitalar prolongada (\bar{x} = 25 dias) e em 18% dos casos podem vir a requerer cirurgia (PAZ *et al.*, 2001). A morbidade e a mortalidade é maior nos pacientes com pneumonia e derrame pleural do que naqueles que apresentam somente pneumonia. Uma pequena parcela desse fato deve-se ao manejo inadequado da efusão pleural (LIGTH, 1980). A taxa de mortalidade em crianças com empiema é significativamente alta (6-12%), apesar de todos os avanços relacionados à assistência médica intensiva (LEWIS; BUKSTEIN, 1992).

DPP ocorre duas vezes mais freqüente nos meses de inverno e primavera do que no verão e outono (CIRINO *et al.*, 2004; BALFOUR-LYNN *et al.*, 2005). Na maior parte dos estudos, os meninos de raça caucasiana são mais afetados que as meninas (FREIJ *et al.*, 1984; HEFFNER, 1999), acometendo mais freqüentemente lactentes e pré-escolares (BALFOUR-LYNN *et al.*, 2005). Na maioria dos pacientes o envolvimento é unilateral (CIRINO *et al.*, 2004), sendo o hemitórax direito o lado mais acometido (MUNGLANI; KENNEY, 1991), podendo ocorrer obliteração completa (PORCEL; VIVES, 2003).

Embora a maior parte dos pacientes portadores de DPP sejam previamente hígidos, vários fatores predisponentes têm sido relatados: paralisia cerebral, hipogamaglobulinemia, síndrome de Down, doença cardíaca congênita, prematuridade, fibrose cística, tuberculose, diabetes melitus, síndromes aspirativas, doença pulmonar crônica, entre outras (CHAPMAN; DAVIES, 2004; CHAPMAN; DAVIES, 2004). Observa-se que pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida têm pneumonia mais grave e maior freqüência de efusão pleural (SUAY *et al.*, 1995; LIGTH; HAMM, 1997). Pode incidir após cirurgia, trauma, procedimento iatrogênico ou por obstrução do brônquio por um corpo estranho ou um tumor (CHAPMAN; DAVIES, 2004).

Em aproximadamente um terço dos casos não se identificam fatores de risco, sugerindo que a variação da virulência bacteriana ou das defesas do hospedeiro também tenha um papel importante no desenvolvimento do empiema (CHAPMAN; DAVIES, 2004).

1.4 Achados fisiopatológicos

As pneumonias levam a um processo inflamatório no parênquima pulmonar, comprometendo alvéolos, bronquíolos e espaço intersticial, e indicando falha nos mecanismos de defesa, exposição a microorganismos virulentos ou uma inoculação agressiva (RODRIGUES, 1999; SALDIVA, 1999). A maior parte dos casos de pneumonia deve-se a microorganismos que são aspirados de secreções infectadas das vias aéreas superiores. Outro mecanismo menos freqüente dá-se por via hematogênica, a partir da disseminação de focos infecciosos da pele, intestino, osso, vias urinárias, meninge, entre outros. Raramente a infecção pulmonar pode ocorrer por contigüidade (exemplo: pericárdio, fígado) (RODRIGUES, 1999; DONOWITZ; MANDELL, 2005).

Assim, após a aspiração de um germe para o interior do alvéolo subpleural, as células mesoteliais iniciam uma resposta inflamatória, com recrutamento de diferentes populações de células inflamatórias e produção de diversas substâncias que modulam a intensidade da resposta inflamatória (ANTONY, 2003; MOHAMMED *et al.*, 2003; CHIBANTE, 2004). Os metabólitos de oxigênio, os conteúdos dos grânulos e os produtos da fosfolipase levam à ativação de polimorfonucleares (PMN), resultando em injúria endotelial pulmonar, subpleural e de vasos pleurais, causando aumento da permeabilidade capilar (KROEGEL; ANTONY, 1997; HEFFNER, 1999).

O espaço pleural está limitado pela pleura parietal, que reveste a parede torácica, e a pleural visceral, que envolve o parênquima pulmonar. Entre as pleuras existe uma cavidade virtual que contém uma pequena quantidade de líquido com algum soluto, como albumina e glicose (ALKRINAWI; CHERNICK, 1996). O fluido pleural representa um equilíbrio entre a formação desse (filtração) e a sua remoção (absorção). Um excesso de fluido acumulado na cavidade pleural ocorre sempre que a filtração exceder o mecanismo de remoção. Pode ser o resultado do aumento da filtração associado com uma absorção normal ou diminuída ou uma filtração normal associada com inadequada remoção. O líquido move-se entre o compartimento vascular e o espaço pleural, pela lei de Starling (ALKRINAWI; CHERNICK, 1996).

Normalmente a cavidade pleural contém pouca quantidade de líquido livre, níveis baixos de proteína e uma pequena quantidade de células, como linfócitos, macrófagos e células mesoteliais. As membranas pleurais são permeáveis a líquido e a gás. O pH normal do fluido pleural é o mesmo que o sangüíneo. O líquido filtrado na pleura parietal é absorvido na pleura visceral, sendo que uma pequena parcela desse líquido e toda a proteína são removidas pelo sistema linfático (LIGHT, 2001; ANTONY, 2003).

A circulação pleural apresenta um balanço entre a secreção e a absorção do fluido pleural por meio dos vasos linfáticos. Quando esse balanço é perdido por infecção, o líquido acumula-se. Infecção resulta na inflamação pleural com aumento da permeabilidade vascular e a entrada de bactérias, de células inflamatórias, como os neutrófilos. Essa cascata inflamatória favorece o aumento de citocinas das células mesoteliais. A ativação da cascata de coagulação leva à diminuição da fibrinólise e à deposição de fibrina, causando a formação de loculação (JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005).

Conforme as características do LP, as efusões pleurais são classificadas em exsudatos e transudatos. Tal diferenciação é de extrema importância, visto que a partir dessa diferenciação bioquímica são encaminhadas questões importantes relativas a diagnóstico diferencial e até mesmo de tratamento. Nos últimos anos, testes laboratoriais têm sido descritos para determinar a diferenciação de transudato e exsudato, mas nenhum se mostrou superior aos critérios clássicos estabelecidos por Light (VIVES *et al.*, 1996). Romero e colaboradores utilizaram novos pontos de corte para valorização dos parâmetros bioquímicos utilizados por Light, mas seus resultados não foram superiores aos do estudo original (ROMERO *et al.*, 1993). Mais recentemente, algumas novas propostas têm sido estabelecidas para tal distinção, tais como o gradiente de albumina entre o soro e o LP, a concentração de colesterol na efusão pleural e a concentração de bilirrubina entre o soro e o LP (LIGHT, 1997; HEFFNER *et al.*, 1997).

Uma metaanálise revisou o valor desses testes diagnósticos, cuja combinação aponta para uma melhor performance e demonstra uma sensibilidade, comparada aos critérios de Light (HEFFNER *et al.*, 1997). Entretanto, isso ainda é alvo de controvérsias. Burgess e colaboradores, em

1995, apontam que os critérios de Ligth continuam sendo o melhor método para a diferenciação dos derrames pleurais (BURGESS *et al.*, 1995). Nessa mesma linha de pesquisa, Joseph concluiu que o nível de desidrogenase láctica no LP é o marcador que apresenta melhor acurácia para essa diferenciação (JOSEPH *et al.*, 2001).

A “American Thoracic Society” classifica a reação da pleura secundária ao processo infeccioso em três estágios associados com DPP, que são: exsudativo, fibrinopurulento e de organização. Eles não são pontualmente definidos e podem fundir-se um com o outro (LEWIS; BUKSTEIN, 1992).

O primeiro estágio é exsudativo, no qual o foco de infecção contígua à pleura induz ao aumento da permeabilidade da pleura visceral e leva ao acúmulo de pequena quantidade de líquido estéril. Caracteriza-se como uma efusão parapneumônica simples, com uma pequena porcentagem de leucócitos polimorfonucleares, pH normal e nível baixo de DHL e glicose (LIGTH; RODRIGUEZ, 1998; HEFFNER, 1999). Nessa fase o derrame ainda não é loculado, não está contaminado e tem duração média de 48 horas (FRAGA; KIM, 2002). Se um tratamento adequado com antibiótico for instituído nesse período, a efusão pleural não evolui para o estágio fibropurulento, e a colocação de dreno de toracostomia não será necessária (HEFFNER, 1999).

O segundo estágio é fibrinopurulento, apresentando-se com aumento de fibrina, restos celulares e leucócitos PMN. Caracteriza-se com o aumento do fluido, que previamente era estéril, com a invasão de bactéria na cavidade pleural. O DHL aumenta, o pH do fluido pleural e a glicose diminuem. Nesse estágio a fibrina é depositada continuamente sobre as pleuras, com a presença da loculação, e a formação de membranas limita algumas áreas, o que acaba dificultando a drenagem do tórax (ALKRINAWI; CHERNICK, 1996; JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005).

A bactéria no espaço pleural desencadeia complexas respostas de defesa, incluindo a ativação da cascata do complemento. A maior função biológica deste sistema é a neutralização e remoção dos microorganismos (VIVES *et al.*, 2000). Com a migração de neutrófilos para o espaço pleural, ocorre um aumento na produção de citocinas (ANTONY, 2003; CHAPMAN; DAVIES, 2004).

A persistência da infecção pleural leva à redução da concentração de glicose, devido ao aumento da glicólise dos polimorfonucleares fagocitários e pelo metabolismo bacteriano. Como os produtos da glicose metabolizados, CO₂ e ácido lático se acumulam no espaço pleural. O pH cai usualmente abaixo de 7,10; o DHL aumenta em decorrência da lise celular. Ocorre um acúmulo de grande quantidade de líquido pleural com leucócitos polimorfonucleares, bactérias e restos celulares (dois a dez dias do início do processo), o que caracteriza o estágio fibrinopurulento (HOUSTON, 1987; CHAPMAN; DAVIES, 2004).

No terceiro estágio ou estágio de organização (duas a quatro semanas após a infecção primária) ocorre um distúrbio no balanço entre a coagulação e a fibrinólise dentro do espaço pleural. A inibição da fibrinólise e a ativação da cascata da coagulação resultam na formação de fibrina, formando uma membrana na superfície pleural, adesões e loculações, impedindo a drenagem do líquido infectado. Esse estágio é caracterizado pelo crescimento e proliferação de fibroblastos na superfície de ambas as pleuras e capilares no exsudato, tornando-as inelásticas, o que acaba por restringir os movimentos do pulmão envolvido. A toracotomia é necessária para a cura dos pacientes neste estágio em que o líquido é usualmente purulento, multiloculado e espesso. Nessa fase a efusão pleural é chamada de empiema (CHAPMAN; DAVIES, 2004; JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005).

Na fase de organização há diminuição da opsonização bacteriana devido à depleção do complemento, podendo resultar em persistência de bactérias (SAHN, 1998). Se o paciente não for tratado, pode ocorrer drenagem espontânea do líquido através da parede torácica (*empyema necessitatis*) ou pelo pulmão, produzindo uma fístula broncopleural (BALFOUR-LYNN *et al.*, 2005). A diferenciação entre esses três estágios pode ser difícil, mas isso tem uma importante influência no tratamento (LEWIS; BUKSTEIN, 1992).

Além da deposição de fibrina, fibroblastos metabolicamente ativados se movem no espaço pleural, desimpedidos pela injúria de mesotélio, e começam a secretar glicosaminoglicans e colágenos. Tanto a fibrina como o colágeno, no compartimento pleural, formam loculações por ligação das duas superfícies pleurais e limitam a expansão do pulmão (LEWIS; BUKSTEIN, 1992). A loculação previne a disseminação do empiema, mas torna difícil a remoção do líquido da

cavidade pleural. Para ocorrer reexpansão do pulmão, é necessária a ruptura dos septos e a remoção de toda a fibrina (LIGTH; HAMM, 1997).

A resposta pleural para a inflamação tem sido inadequadamente investigada até o momento. Muitos dos estudos foram realizados em modelos animais ou em culturas de células mesoteliais. Os principais estudos estão focados para as citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 8 (IL-8), e os metabólicos intermediários, como o óxido nítrico (NO). Entretanto a significância clínica dessas variáveis é desconhecida, a determinação da acurácia desses marcadores pode trazer informações para o manejo na prática clínica (ALEMAN *et al.*, 2003; UTINE *et al.*, 2005).

Dessa forma, tais marcadores têm sido estudados com esta proposta de diferenciação das efusões pleurais, como podemos observar pela análise de citocinas, elastase polimorfonuclear, adenosina deaminase, lisozima, antígeno carcinoembrionário, proteína C reativa e mieloperoxidase. Porém não há estudos específicos sobre o comportamento dessas substâncias na efusão não-complicada, complicada e no empiema (HERMANDO *et al.*, 1987; GABAY; KUSHNER, 1999).

1.5 Manifestações clínicas

O quadro clínico dos pacientes com pneumonia bacteriana e efusão pleural é semelhante àqueles que não apresentam derrame pleural. A criança encontra-se em quadro de doença febril aguda, mal-estar, letargia, dor torácica, produção de escarro (JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005). As manifestações clínicas do paciente com efusão parapneumônica dependem do germe, uso prévio de antibióticos, estado geral do paciente, estágio da doença, que apresenta uma correlação direta do tempo entre o início dos sintomas e a procura de atendimento médico (SAHN, 1998).

A presença de DPP deverá ser considerada em pacientes com pneumonia e história de condições predisponentes (LEWIS; BUKSTEIN, 1992). A

identificação rápida dos pacientes com efusão pleural poderia melhorar o prognóstico clínico. Infelizmente não é possível diferenciar clinicamente os pacientes com efusão pleural complicada da não-complicada. Não existem diferenças na idade dos pacientes, na contagem dos leucócitos sanguíneos, no pico de temperatura, na incidência de dor pleurítica ou na extensão da pneumonia (SAHN, 1998; HEFFNER, 1999).

A apresentação mais comum é febre persistente, outros sintomas, como mal-estar geral, prostração, tosse não produtiva, dor torácica, dor abdominal, dispnéia e perda de peso podem estar presentes (CIRINO, 2004; CHAPMAN, 2004). Frequentemente encontramos uma história de infecção viral, como varicela, precedendo o empiema (JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005).

O exame físico revela febre, taquipnéia, taquicardia, diminuição dos sons respiratórios, macicez na percussão torácica, redução do frêmito, entre outros (CIRINO, 2004). O paciente pode apresentar sinais de sepse, incluindo angústia respiratória severa e hipotensão. O exame também revela redução na entrada de ar e macicez no lado afetado (JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005). O tempo de duração da doença até a hospitalização varia em torno de oito dias (LEWIS; BUKSTEIN, 1992). Ver tabela 1.

Existem sinais e sintomas no quadro de pneumonia que apresentam alta sensibilidade (ex: febre e taquipnéia) e baixa especificidade; e aqueles com alta especificidade (ex: crepitação na ausculta, dor pleurítica) e baixa sensibilidade (MCINTOSH, 2002).

TABELA 1 - Sintomas e sinais de efusão pleural parapneumônica

Sintoma	Incidência	Sinal	Incidência
Tosse (não produtiva)	60-88%	Febre persistente	60-95%
Dor no peito	59-96%	Tórax silencioso à percussão	88%
Dispnéia	27-75%	Redução dos sons respiratórios	81%
Expectoração	36-67%	Redução frêmito vocal	75-81%
Anorexia	37%	Taquipnéia, taquicardia	75%
Astenia	30%	Crepitantes	70%
Mal-estar geral	25%	Dificuldade respiratória	52%
Vômitos	19%	Sinais de choque (hipotensão)	25%
Dor na garganta	19%	Perda de peso	24%
Dor nas costas	12%	Cianose	5%
Dor abdominal	6%	Escoliose	*

Fonte: FERRER e colaboradores (1999), LEWIS E BUKSTEIN (1992), CIRINO e colaboradores (2004) e LIGHT (2001).

* incidência não informada

1.6 Achados radiológicos

Todo paciente com suspeita de pneumonia deverá realizar radiografia de tórax para confirmar a presença de derrame pleural e excluir outras condições, como um tumor maligno ou abscesso pulmonar (JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005). É um exame útil para confirmar pneumonia. Vários estudos têm demonstrado que o RX de tórax apresenta baixa sensibilidade e especificidade ao se avaliarem os achados físicos e a história clínica (MCINTOSH, 2002).

Devem-se considerar outras possibilidades diagnósticas na presença de doença aguda, RX com parênquima infiltrado e efusão pleural, além de pneumonia bacteriana. Esse quadro clínico pode ser produzido por embolização pulmonar, pancreatite aguda, tuberculose e outras doenças (ALKRINAWI; CHERNICK, 1996).

Não há achados radiológicos específicos para efusão pleural, mas devem ser obtidas radiografias antero-posterior e perfil em todos os pacientes com suspeita de efusão parapneumônica (COLICE, 2000). A radiografia de tórax tem uma baixa acurácia diagnóstica para detectar líquido livre na cavidade, com uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 70% (HEFFNER, 1999).

O fluido pleural livre precipita para as partes pendentes da cavidade torácica, que são os seios costofrênico (parte posterior), quando o paciente está em posição supina. Se a área posterior do seio costofrênico está velada ou se a parte posterior do diafragma não está visível no RX lateral do tórax, deverá ser realizado RX de decúbito bilateral para apurar se existe líquido livre. O líquido livre fica coletado entre a parede torácica e a porção inferior do pulmão, e a sua quantidade poderá ser estimada pela mensuração desse espaço. Se a distância entre a borda interna da parede torácica e a outra borda do parênquima pulmonar for menor que 10 mm, isso indica uma pequena efusão pleural, sem significado clínico, e a toracocentese não é indicada (LIGTH, 1985).

Se a medida do fluido for maior que 10 mm no RX de decúbito, deverá ser feita toracocentese diagnóstica (ALKRINAWI; CHERNICK, 1996; CONNER *et al.*, 2003). Uma vez identificada a presença de LP no RX de tórax, a melhor maneira para identificar com acurácia a presença de efusão loculada, estimar a quantidade e a viscosidade do líquido, monitorar a resolução das efusões é a realização de ultra-sonografia (US) (METERSKY, 2003; CHAPMAN; DAVIES, 2004). Alguns estudos descrevem que a presença de loculações visíveis ao exame ecográfico é mais freqüentemente encontrada em derrames de maior extensão, estão relacionadas com o aumento no tempo de hospitalização, maior necessidade de colocação de tubo de drenagem pleural e também com maior risco de necessitar intervenção cirúrgica (WAIT *et al.*, 1997; BOUROS *et al.*, 1999).

Nas efusões parapneumônicas, a tomografia computadorizada (TC) de tórax é útil em diferenciar doença pleural de parenquimatosa, determinar

loculações, caracterizar a superfície pleural e monitorizar o tratamento. Para melhor avaliar a doença pleuropulmonar, é necessário o uso de contraste intravenoso, pois promove a localização de coleções líquidas e avalia as membranas pleurais e o parênquima adjacente (AQUINO *et al.*, 1994; METERSKY, 2003).

Embora a US e TC tenham um papel importante na investigação das efusões parapneumônicas, nenhuma técnica identifica com segurança o estágio da infecção pleural ou prediz a evolução (KEARNEY *et al.*, 2000).

A ressonância nuclear magnética (RNM) tem pouca aplicação na efusão parapneumônica, pois sua capacidade de detectar imagens de lesões parenquimatosas é limitada. Alguns relatos sugerem que a RNM pode discriminar transudatos de exsudatos. A RNM é reservada para pacientes com suspeita de loculações pleurais, mas que não podem receber o contraste para realizar TC por hipersensibilidade (HEFFNER, 1999).

1.7 Análise do líquido pleural

A toracocentese é o procedimento definitivo para o diagnóstico e avaliação de uma EP e deve ser realizada assim que a efusão for detectada. A demora em realizar a toracocentese está associada a longos períodos de internação e maiores custos (HEFFNER *et al.*, 1995; LIM, 2001). Em algumas instituições de ensino há descrição de pneumotórax em 12% dos pacientes submetidos a esse procedimento, porém esse risco diminui à medida que aumenta a experiência do médico ou com a utilização da ultra-sonografia (HEFFNER *et al.*, 1995).

Nenhum exame laboratorial é absoluto em ditar uma ação clínica específica no manejo da efusão pleural (POE *et al.*, 1991; HEFFNER *et al.*, 1995). A análise do LP parece ser o mais útil dos testes diagnósticos na identificação do estágio da efusão pleural e para guiar o tratamento (LIM, 2001; TARN; LAPWORTH, 2001; VILLENA *et al.*, 2004). Em crianças ainda não está estabelecida a acurácia, a especificidade e a sensibilidade das várias medidas bioquímicas da efusão (ALKRINAWI, 1996). Da mesma maneira não existem critérios totalmente

definidos para indicar drenagem das efusões pleurais nessa faixa etária. Até que estudos sejam conduzidos para avaliar sua utilidade em pacientes pediátricos, é razoável a utilização dos mesmos critérios empregados em populações de adultos.

Recentemente, o *British Thoracic Society Standards of Care Committee* aponta para uma falta de evidência quanto à utilização de análises bioquímicas no manejo das efusões parapneumônicas. Salienta a importância de valorizar a presença de pus e/ou identificação do agente bacteriano na efusão pleural parapneumônica como indicativo da necessidade de drenagem (BALFOUR-LYNN *et al.*, 2005).

O aspirado pleural deve ser analisado quanto às suas características, cor, opalescência e odor. Na análise do LP o primeiro aspecto a ser avaliado é o aspecto macroscópico. Pode ser seroso (amarelo-citrino), purulento ou hemorrágico. Caso seja purulento, confirmamos o diagnóstico de empiema; tendo indicação imediata de drenagem torácica, as demais indicações necessitam de parâmetros laboratoriais (HEFFNER *et al.*, 1995; LIGTH, 2001).

O líquido turvo deve ser centrifugado para determinar se a causa é a presença de leucócitos ou lipídios. Líquido claro após a centrifugação sugere leucócitos; líquido turvo sugere lipídeo (LIM, 2001; TARN; LAPWORTH, 2001). Todas as amostras devem ser submetidas à análise bacterioscópica e bacteriológica (LIGTH, 2001).

Uma coloração de Gram com identificação bacteriana, mesmo que o líquido não seja purulento, implica estágio avançado de doença e indica a necessidade de drenagem imediata (HEFFNER *et al.*, 1995; HEFFNER, 1999). A coloração de Gram, comparada com o cultural, tem uma sensibilidade de 48% e uma especificidade de 100% (FERRER *et al.*, 1999). O bacterioscópico é positivo em taxas que variam de 40,2 a 61% dos pacientes com empiema (NASCIMENTO-CARVALHO; SOUZA MARQUES, 2004; DONOWITZ; MANDELL, 2005). Embora a maior parte desses pacientes tenham cultura positiva, a ausência de crescimento não significa que o DPP não requeira drenagem (DONOWITZ; MANDELL, 2005).

A concentração de proteínas no líquido pleural, a contagem de células nucleadas ou a percentagem de polimorfonucleares não diferenciam uma efusão

pleural complicada de uma não complicada (BALFOUR-LYNN *et al.*, 2005). Embora a contagem de leucócitos no LP tenha um valor diagnóstico limitado, reflete o estágio da resposta inflamatória e limita a possibilidade diagnóstica nos derrames por exsudato (SEGURA, 2004). A sua mensuração no fluido pleural e a análise diferencial têm ajudado para a realização do diagnóstico e no manejo de pacientes com efusão pleural (CONNER *et al.*, 2003).

Vários estudos têm descrito que tanto a coleta quanto a análise criteriosa do pH, da glicose e do DHL do líquido pleural, podem ser úteis na decisão clínica (SAHN, 1993). A concentração de glicose no líquido pleural se correlaciona diretamente com o pH na efusão parapneumônica (HOUSTON, 1987). Uma meta-análise confirmou que o pH tem a melhor acurácia diagnóstica, seguido da glicose e do DHL (HEFFNER *et al.*, 1995). Embora o pH do líquido pleural seja o indicador utilizado para a realização de toracostomia, a avaliação deverá ser interpretada na situação clínica e bacteriológica encontrada (SEGURA, 2004).

Entretanto, ainda permanecem controvérsias quanto ao papel dos marcadores bioquímicos que indicam drenagem torácica. A presença de pH < 7,10, glicose < 40 mg/dL ou < 25% da glicemia ocorrem devido à presença local de atividade metabólica das células inflamatórias e das bactérias, e a presença de DHL alto (> 1000 U/L) ocorre como resultado do *turnover* inflamatório celular. Esses parâmetros indicam que a efusão parapneumônica é complicada, e eles têm sido utilizados para indicação de drenagem de tórax (NASCIMENTO-CARVALHO; SOUZA MARQUES, 2004). Apesar disso, existem poucas informações quanto ao rendimento desses marcadores e a suas limitações (SEGURA, 2004).

Caso a toracocentese inicial revele um fluido pleural com pH entre 7,0 e 7,2 ou DHL acima de 1.000 UI/L, e nenhum dos critérios acima mencionados para a colocação de dreno de tórax forem encontrados, a efusão pleural encontra-se entre os estágios I e II. Nessa conjuntura, o paciente pode necessitar ou não da colocação de tubo de drenagem de tórax, e cada paciente deverá ser considerado separadamente. Se a efusão é grande e o pH está próximo de 7,0, provavelmente o tubo deverá ser utilizado. Por outro lado, se a efusão é pequena e o pH está próximo de 7,2, provavelmente o tubo não será necessário. Perante essa situação, toracocenteses seriadas serão necessárias com intervalo de 12-24 h,

para a decisão terapêutica (LIGHT, 1995). O empiema torácico pode não ser diagnosticado no início, ficando o diagnóstico mascarado por antibioticoterapia prévia ou associado a uma doença debilitante (LEWIS; BUKSTEIN, 1992).

O pH $\geq 7,30$ na admissão mostra um bom prognóstico com uso de antibiótico, enquanto, com um pH $\leq 7,10$, a drenagem do espaço pleural pode ser necessária para resolver a infecção e para evitar a fibrose pleural. Os pacientes com pH entre 7,30 e 7,10 requerem observação com testes-diagnósticos adicionais (repetidas toracocenteses, TC) antes da decisão de realizar drenagem (HAMM; LIGHT, 1997).

Outros autores têm questionado esses critérios para drenagem precoce (BERGER; MORGANROTH, 1990). Berger e colaboradores, em estudo retrospectivo, demonstraram que as efusões parapneumônicas classificadas como complicadas evoluíram bem apenas com o uso de antibiótico (BERGER; MORGANROTH, 1990). Outro estudo retrospectivo avaliou os critérios de Light para decisão de drenagem cirúrgica e evidenciaram que esses critérios têm alta especificidade, mas baixa sensibilidade (POE *et al.*, 1991).

1.8 Resultados bacteriológicos

O diagnóstico definitivo de infecção bacteriana requer o isolamento do organismo no sangue, fluido pleural ou pulmões. A cultura do escarro não tem valor nas crianças com pneumonia (SECTISH; PROBER, 2004). A identificação da bactéria na EP ou no sangue nem sempre é possível. A dificuldade de isolar o germe se justifica pela administração prévia de antibióticos e/ou falta de adequadas técnicas para o cultivo biológico (CIRINO *et al.*, 2004).

Algumas séries identificaram o agente na análise bacteriológica das EP em até 88% dos casos, enquanto a hemocultura foi positiva em até 62% dos casos (BYINGTON *et al.*, 2002; CHAPMAN; DAVIES, 2004). Estudos recentes que têm utilizado técnicas moleculares para a identificação do agente etiológico, por exemplo, a *Polymerase Chain Reaction*, detectaram o agente etiológico em 75% das culturas negativas (MARTINS, 2000; BALFOUR-LYNN *et al.*, 2005).

Outra maneira de determinar o germe causador da pneumonia é através da detecção de antígenos nas secreções respiratórias. Essa técnica é usada há mais de duas décadas na tentativa de maximizar o diagnóstico etiológico do escarro, especialmente para infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*, *Legionella pneumophila* e uma variedade de vírus respiratórios. Podem ser utilizadas a contra-immunoeletroforese e *enzyme-linked immunosorbent assay* para detectar o polissacarídeo do pneumococo, com 70% a 90% de sensibilidade e uma especificidade de 80% (DONOWITZ; MANDELL, 2005).

É importante lembrar que certos organismos predominam em diferentes grupos etários. Nos pacientes menores de seis meses, o *Staphylococcus aureus* é detectado em mais de 50% dos casos. O *Haemophilus influenzae* predomina nos pacientes de sete a 24 meses, sendo detectado menos freqüentemente em pacientes de dois a 15 anos de idade. Nesta faixa etária predomina *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pneumoniae*. Anaeróbios e bactérias atípicas são mais freqüentes na faixa de cinco a 15 anos (CIRINO *et al.*, 2004).

Uma vez que o paciente seja portador de pneumonia bacteriana, a presença de DP e a freqüência com a qual o fluido torna-se infectado depende da infectividade do organismo. A incidência de efusão associada à pneumonia é maior em pacientes que após início dos sintomas demoram 48 horas ou mais para procurar atenção médica. Menos que 5% dos DPP secundários ao pneumococo apresentam cultura positiva (LIGTH, 1985).

Tanto anaeróbios, quanto outras bactérias Gram negativas, vírus e organismos atípicos têm sido implicados na gênese da efusão pleural. Os organismos atípicos são freqüentemente mais difíceis de se identificar com as técnicas de cultura usualmente utilizadas, fazendo com que tanto o diagnóstico, como tratamento, sejam mais difíceis de serem estabelecidos (MICHELOW *et al.*, 2004).

A pneumonia secundária ao *Staphylococcus aureus* freqüentemente apresenta cultura positiva, particularmente em crianças. Derrame pleural ocorre em 70% desses casos, a maioria com cultura positiva (80%), estando associado a maiores complicações no parênquima pulmonar, como abscesso e pneumatoceles (PAZ *et al.*, 2001).

Quando o pneumococo for o agente envolvido na pneumonia, a hemocultura é positiva em 10-30% das crianças (SECTISH; PROBER, 2004). Nos pacientes ambulatoriais a positividade do germe na corrente sanguínea é de 1 a 3%; nos pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade, as culturas de sangue são positivas em torno de 1 a 16% e, dessa forma, o seu custo-benefício é questionado (SECTISH; PROBER, 2004; NASCIMENTO-CARVALHO; SOUZA-MARQUES, 2004). No entanto, a presença de uma hemocultura positiva é altamente específica, contribuindo para identificar os pacientes com maior mortalidade e sugerir alternativas de antibióticos, principalmente no que se refere aos pacientes que necessitam tratamento hospitalar (NASCIMENTO-CARVALHO; SOUZA-MARQUES, 2004).

Cirino e colaboradores realizaram em São Paulo um estudo retrospectivo com 117 pacientes pediátricos com efusão pleural parapneumônica. Cerca de 46% dos pacientes tiveram cultura positiva, e o agente etiológico mais comumente encontrado foi *Streptococcus pneumoniae* (64,5%), seguido do *Staphylococcus aureus* (14,6%) e *Haemophilus influenzae* (7,4%) (CIRINO *et al.*, 2004).

1.9 Terapia antimicrobiana

A pneumonia aguda pode ser causada por vários agentes etiológicos. O diagnóstico específico frequentemente não é possível no início do tratamento, devido à dificuldade para se obter material do tecido infectado e à ausência de métodos confiáveis que possam confirmar o agente etiológico. Dessa forma, o médico deverá escolher a terapia empírica mais adequada (SECTISH; PROBER, 2004).

Os objetivos do tratamento da pneumonia são simples, a não-evolução para a sepse, retorno à circulação do líquido pleural, assim como o retorno à função normal do pulmão. A cavidade pleural precisa ser esterilizada e o pulmão se expandir. O primeiro passo para estabilizar o paciente é o uso de fluidos, oxigenioterapia, antipiréticos e analgesia. O tratamento específico requer o uso de

antibióticos e/ou toracocentese, com utilização de drenos de tórax, fibrinolíticos, decorticação (aberta ou através de videocirurgia) (RODRIGUES, 1999; SECTISH; PROBER, 2004).

A escolha do tratamento deverá ser baseada em algoritmos. O primeiro aspecto a ser avaliado é a faixa etária do paciente. Também são importantes: história e exame físico, fatores epidemiológicos, aspecto radiológico da pneumonia e a presença de doenças associadas, além das análises microbiológicas para tentar reconhecer o agente etiológico da pneumonia e, desse modo, permitir a seleção do antibiótico (MCINTOSH, 2002).

Podem ocorrer diferenças na indicação de antimicrobianos para a pneumonia. Além das variáveis anteriormente citados, são analisadas a flora predominante na região e a presença de resistência bacteriana. De acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária, os pacientes são divididos em menores e maiores de dois meses. Nas crianças menores de dois meses, o tratamento será sempre iniciado em regime hospitalar; utilizando-se ampicilina e aminoglicosídeo ou ampicilina e cefalosporina de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxona). Essa associação visa ao tratamento dos agentes microbianos mais freqüentes nessa faixa etária, como o estreptococo do grupo B, enterobactérias, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus pneumoniae*. O aminoglicosídeo pode ser gentamicina, amicacina ou tobramicina, devendo a escolha ser feita no perfil regional de resistência bacteriana. Em recém-nascidos (idade < 28 dias) prefere-se a cefotaxima à ceftriaxona. Havendo suspeita de infecção por *Chlamydia trachomatis*, emprega-se a eritromicina por 14 dias (NASCIMENTO-CARVALHO; SOUZA-MARQUES, 2004).

Para os pacientes com mais de dois meses de idade e que necessitam de tratamento hospitalar, o esquema antimicrobiano deverá ser de acordo com a gravidade do quadro: nos casos graves inicia-se a penicilina cristalina ou a ampicilina, e para os casos muito graves, a oxacilina associada ao cloranfenicol ou à ceftriaxona. Essa associação é necessária para tratar *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, produtores de betalactamase além dos não produtores de betalactamases (NASCIMENTO-CARVALHO; SOUZA-MARQUES, 2004).

Nos casos com infecção complicada no espaço pleural, drogas antimicrobianas e drenagem do espaço pleural são complementares. Muitos agentes antimicrobianos penetram adequadamente no espaço pleural infectado para exceder a concentração inibitória mínima dos organismos freqüentes, como a penicilina, cefalosporinas, clindamicina, metronidazol, vancomicina e quinolonas. Os aminoglicosídeos são menos capazes de penetrar no espaço pleural e têm menor atividade no meio anaeróbico ácido. Entretanto, os aminoglicosídeos podem ser combinados com antibióticos β -lactâmicos, para alcançar atividade sinérgica contra empiema causado por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* ou *Serratia marcescens* (SEPTIMUS, 2005).

Não existem evidências de qual seria o curso ótimo para a terapia de pneumonia. Historicamente o curso da terapia deve ser de 10 a 14 dias, dependendo da virulência do agente etiológico, da presença de co-morbidades e da velocidade da resposta clínica ao início do tratamento (SEPTIMUS, 2005). Não existem estudos definitivos quanto à duração da terapia nos casos de infecção no espaço pleural. Pacientes com DPP não complicados podem ser tratados no mesmo período que se indica para a pneumonia de base. Para os pacientes com DPP complicado e empiema, a duração do tratamento deverá ser ditada pela resposta clínica à drenagem e ao antimicrobiano. O uso de terapia prolongada (três semanas ou mais) pode ser necessário (DONOWITZ; MANDELL, 2005).

1.10 Proliferação bacteriana e citocinas

Todas as células produzem e secretam citocinas durante a sua vida. No entanto, o gatilho para produzir uma citocina específica difere entre as células. As citocinas, também conhecidas como um fator de crescimento peptídeo ou modificador da resposta biológica, são responsáveis pela manutenção do crescimento tecidual normal e pela homeostase, são capazes de modular mais

que uma função celular (KROEGEL; ANTONY, 1997; PORTER; YOUNGSTOW, 1999).

As citocinas que apresentam uma função importante na doença pulmonar são: o fator ativador de plaquetas (FAP), a interleucina 1 (IL-1), o fator transformador de crescimento, fator de necrose tumoral, interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 8 (KROEGEL; ANTONY, 1997; MARCHI *et al.*, 2001).

O evento inicial na inflamação pleural é mediado pelo estímulo das células mesoteliais. A parede celular bacteriana estimula a produção de IL-1, IL-8, FAP, FNT- α , proteína epitelial ativadora de neutrófilos-78 (KROEGEL; ANTONY, 1997; HACIMUSTAFAOGLU *et al.*, 2005).

No DPP também têm sido encontrados aumento da atividade pró-coagulante e diminuição da atividade fibrinolítica, que auxiliam a deposição de fibrina no espaço pleural. A deposição de fibrina e o aumento da atividade dos fibroblastos acarretam espessamento pleural, que é característico do empiema no estágio tardio. A resposta do sistema fibrinolítico aos mediadores inflamatórios na efusão pleural parapneumônica complicada e no empiema é incerta. Sabe-se que a inflamação pleural pode reduzir a atividade fibrinolítica no líquido pleural via citocinas pró-inflamatórias, como o FNT- α e a interleucina-1 β (ALEMAN *et al.*, 2003; CHUNG *et al.*, 2003). Entretanto, se a pneumonia associada à EP é tratada prontamente com agentes microbianos, os mediadores celulares e as citocinas são suprimidas. No DPPNC a pleura fica normal sem fibrose significativa (SEPTIMUS, 2005).

Dessa forma, no pulmão a agressão ao alvéolo desencadeia uma série de respostas inflamatórias, com aumento da permeabilidade vascular, recrutamento de diferentes populações de células inflamatórias e produção de diferentes substâncias que modulam a intensidade da resposta inflamatória (ODEH *et al.*, 2002; MOHAMMED *et al.*, 2003; CHIBANTE, 2004), mecanismo semelhante ao que ocorre no líquido cefalorraquidiano (LCR). Portanto, podemos inferir que as mesmas alterações ocorram na efusão pleural parapneumônica (EPP) e que, assim, as modificações após o tratamento sejam as mesmas em ambos os fluidos corporais.

1.11 Terapia antimicrobiana e modificações na análise laboratorial

As modificações nos parâmetros laboratoriais (bioquímico e bacteriológico) ainda são objeto de discussão e dúvida. Para o diagnóstico de efusão parapneumônica (não-complicada, complicada ou empiema), é fundamental a obtenção do material para análise laboratorial, assim como o exame do LCR é fundamental para o diagnóstico de meningite bacteriana, pois a partir das avaliações bioquímicas, do Gram e do cultural, é que o tratamento adequado pode ser instituído.

Alguns estudos indicam que o tratamento prévio pode alterar o exame bacteriológico, mas não significativamente a bioquímica e a citologia do LCR, o qual mantém as características bacterianas numa fase inicial da doença (BLAZER *et al.*, 1983; KANEGAYE *et al.*, 2001). Por outro lado, ao analisarmos o comportamento bioquímico do LP frente à antibioticoterapia, não existem dados na literatura que avaliem a influência de tal interação sob o comportamento laboratorial, principalmente nas efusões complicadas.

A possibilidade de isolar a bactéria causadora de empiema, no sangue ou no fluido pleural, tem uma grande variabilidade, conforme a série estudada (14,6 - 90%). Algumas causas têm sido responsabilizadas por tais achados, como o uso precoce de antibióticos e também por a coleta do material ser realizada após o início do tratamento com antimicrobianos (HARPER, 1995; FRAGA; KIM, 2002; SEPTIMUS, 2005).

Como já referido anteriormente, a suspeita clínica de meningite bacteriana nos obriga a processar a análise do LCR. O diagnóstico do envolvimento bacteriano só pode ser estabelecido pela identificação do germe no exame bacteriológico. Na maioria das vezes o diagnóstico é estabelecido de maneira presuntiva a partir dos dados clínicos, analisados de maneira conjunta com os dados bioquímicos do LCR.

A utilização prévia de antibióticos por via oral ocorre entre 30 a 50% dos pacientes com diagnóstico de meningite bacteriana, antes da coleta do material. Entretanto, este uso prévio pode alterar o perfil do exame LCR (bioquímica, bacteriológico). Numa fase precoce, as alterações possibilitam a diferenciação entre meningite bacteriana de viral, porém acabam retardando o diagnóstico por

“mascarar” os sintomas clínicos (BONADIO; SMITH, 1990; ROTHROCK *et al.*, 1992).

Em alguns pacientes com meningite, ocorre demora na esterilização do LCR, cujas razões para que isso aconteça não são totalmente esclarecidas. Estudos mostram que os leucócitos polimorfonucleares apresentam fagocitose alterada no espaço subaracnóide. Também existe redução da opsonização e da atividade bactericida no LCR normal ou infectado. Além disso, o líquido contém baixa concentração de imunoglobulinas e de complemento. Nos pacientes com meningite, a atividade dos antibióticos pode ser afetada na presença de pH baixo e a ausência de fatores imunes (LEBEL; MCCRACKEN, 1989; PROBER, 2004).

Nos pacientes com meningite, pré-tratados com antibióticos nas 24 horas que antecederam à coleta do LCR, a presença de resultados negativos nos exames bacterioscópico, cultural e hemocultura tem valor limitado para o diagnóstico e manejo de tais pacientes. O Gram do líquido consegue detectar o germe em 75% a 90% dos pacientes com meningite, sem a utilização de antibióticos previamente à coleta e em 40% a 60% dos que já utilizaram antibióticos por via oral. A positividade do Gram relaciona-se com a quantidade de bactérias LCR, 97% nas infecções com $\geq 10^3$ UFC/mL (unidades formadoras de colônia) de bactéria, e somente em 25% com $< 10^3$ UFC/mL (CHRISTENSON *et al.*, 2003; GIL *et al.*, 2005).

Embora a cultura seja considerada um teste diagnóstico definitivo, a coloração do Gram pode informar o organismo causador da meningite (DUNBAR *et al.*, 1998). O tratamento parcial pode diminuir a concentração bacteriana no líquido cefalorraquidiano e a frequência de positividade do resultado do Gram, diminuindo o crescimento bacteriano e impossibilitando a positividade do Gram e da cultura (KANEGAYE *et al.*, 2001). O LCR normalmente torna-se estéril em 24 a 36 horas do início do tratamento da meningite bacteriana (VALMARI *et al.*, 1986). Rothrock e colaboradores verificaram que a presença de Gram positivo e da cultura do líquido foram significativamente maiores no grupo que não utilizou tratamento prévio com antibióticos ($p < 0,05$) (ROTHROCK *et al.*, 1992). Kanegaye e colaboradores demonstraram que a esterilização do líquido ocorre mais rapidamente após o uso de antibiótico parenteral (KANEGAYE *et al.*, 2001).

A cultura do líquido pode ser estéril após uma hora do início da terapia para meningite meningocócica e no período de quatro horas para o pneumococo. O exame microscópico do Gram do líquido é um exame rápido e barato, sua sensibilidade é de 92% para o agente etiológico nos casos de meningite bacteriana ou fúngica e de 99% para os pacientes que não utilizaram antimicrobiana previamente à coleta do líquido (DUNBAR *et al.*, 1998; KANEGAYE *et al.*, 2001).

A avaliação de parâmetros não específicos, que são a contagem de células brancas, a concentração de glicose e proteínas no período de convalescença de meningite, pode nos informar dados até que os culturais sejam avaliados. A contagem de leucócitos aumenta significativamente nas primeiras 24 horas de tratamento e depois disso declina, estando em valores normais em 10 dias na maioria dos casos. Hipoglicorraquia geralmente normaliza-se em 48 horas. A proteinorraquia diminui progressivamente ao longo do tratamento. Valores muito elevados da celularidade, glicose muito baixa sugerem complicações neurológicas ou falha do tratamento (VALMARI *et al.*, 1986).

Pacientes pediátricos com quadro de meningite tiveram o LCR avaliado durante tratamento com antibióticos após 48-72 horas. Em 100% houve persistência da pleocitose, com predomínio de neutrófilos polimorfonucleares. Houve normalização da glicorraquia (71%) e da proteinorraquia (11%), e em 14% houve predomínio de PMN ($p < 0,0001$) (BONADIO; SMITH, 1990).

Quanto aos parâmetros bioquímicos, alguns estudos apresentaram dados divergentes dos acima citados. Não ocorreram alterações significativas na concentração de glicose, proteínas e neutrófilos em pacientes que foram previamente tratados com antimicrobianos, dados esses confirmados por Blazer e colaboradores que analisaram o LCR de pacientes pediátricos. Não conseguiram demonstrar diferenças significativas entre o exame do LCR inicial e após 44-68 horas de antibioticoterapia endovenosa, quanto à análise da celularidade, proteína, glicose e a percentagem de polimorfonucleares (BLAZER *et al.*, 1983; ROTHROCK *et al.*, 1992).

A avaliação clínica dos pacientes pediátricos com meningite que fizeram uso de antibioticoterapia anteriormente à detecção do quadro infeccioso foram significativamente diferentes daquelas dos que não fizeram uso prévio ($p < 0,05$).

Apresentaram temperaturas inferiores, menos freqüentemente alteração do status mental, e a duração dos sintomas clínicos foi maior; essas crianças tiveram mais vômitos, infecções de via aérea superior e realizaram mais visitas médicas na semana que antecedeu à detecção da meningite. Também quadro clínico mais discreto (ROTHROCK, 1992).

Outro estudo avaliou a evolução clínica de pacientes com meningite tratados com cefalosporinas, nos quais as culturas do LCR permaneceram persistentemente positivas. As conseqüências na demora na esterilização do líquido após 18-36 horas do início do tratamento, independente do tratamento efetuado, estão associadas a seqüelas neurológicas. Nesse grupo de pacientes a glicorraquia foi menor, e a contagem de leucócitos e a concentração de proteínas foram maiores no primeiro e no segundo exame líquórico quando comparados ao grupo no qual a cultura foi estéril (LEBEL *et al.*, 1989).

Vários estudos se dedicaram a avaliar a interferência da antibioticoterapia nos parâmetros bacteriológicos, bioquímicos e citológicos no LCR e no sangue. Mas nenhum estudo até o momento avaliou as modificações no líquido pleural e a interferência no tratamento do paciente. Portanto, o uso de antibioticoterapia prévia (AP), a coleta do líquido pleural para a análise laboratorial, poderia influenciar os resultados dos exames e, dessa forma, retardaria o tratamento mais adequado para o paciente.

Na avaliação das efusões pleurais parapneumônicas não encontramos estudos direcionados para a influência da antibioticoterapia prévia à análise do líquido pleural, sob a evolução clínica dos pacientes e o perfil bioquímico encontrado no LP. Alguns estudos apontam para prejuízos na identificação bacteriológica do agente, o que reforçaria ainda mais a importância e compreensão de tais achados. Assim como na meningite bacteriana, o diagnóstico e tratamento das efusões parapneumônicas são estabelecidos de maneira presuntiva.

Uma vez que alguma similaridade entre os dois processos infecciosos pode ser estabelecida, é importante que o comportamento do líquido pleural seja melhor determinado. A doença pulmonar apresenta um tempo de evolução clínica até a realização do procedimento diagnóstico, no caso a toracocentese, superior ao do processo infeccioso do sistema nervoso central (SNC). Sendo assim, é

freqüente encontrarmos uma grande parcela dos pacientes sob efeito de antibioticoterapia (DAVIES *et al.*, 1999; CIRINO *et al.*, 2004).

Pela importância da avaliação dos parâmetros bioquímicos e bacteriológicos do DPP, procuramos delinear um estudo para avaliar a influência da antibioticoterapia nos resultados dos exames e quais seriam as implicações no tratamento e no prognóstico do paciente pediátrico.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKARSU, S. et al. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions. **Mediators of inflammation**, Oxford, v. 1, p. 2-8, fev. 2005.

ALEMÁN, C. et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. **Clinical Science**, London, v. 105, n. 5, p. 601-607, nov. 2003.

ALEXANDRAKIS, M.G. et al. Evaluation of Ferritin, Interleukin-6, Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor Alpha in the Differentiation of Exudates and Transudates in Pleural Effusions. **Anticancer Research**, Athens, v. 19, n. 4C, p. 3607-3612, jul./aug.1999.

ALKRINAWI, S.; CHERNICK, V. Pleural Infection in Children. **Seminars in Respiratory Infections**, Orlando, v. 11, n. 3, p. 148-154, sep. 1996.

ANTONY, V.B. Immunological mechanisms in pleural disease. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 21, n. 3, p. 539-544, mar. 2003.

AQUINO, S.L.; WEBB, W.R.; GUSHIKEN, B.J. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. **Radiology**, Illinois, v. 192, n. 3, p. 803-808, sep. 1994.

BALFOUR-LYNN, I.M. et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. **Thorax**, London, v. 60, Suppl I, p. i1-21, fev. 2005.

BANCO DE DADOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. DATASUS - **Tecnologia da Informação a Serviço do SUS**. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php> Data-SUS>. Acesso em: 5 setembro 2006.

BERGER, H.A.; MORGANROTH, M.L. Immediate drainage is not required for all patients with complicated parapneumonic effusions. **Chest**, Chicago, v. 97, n. 3, p. 731-735, mar. 1990.

BLAZER, S.; BERANT, M.; ALON, U. Bacterial meningitis. Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. **American Journal of Clinical Pathology**, Chicago, v. 80, n. 3, p. 386-387, mar. 1983.

BONADIO, W.A.; SMITH, D. Cerebrospinal fluid changes after 48 hours of effective therapy for Haemophilus influenzae type B meningitis. **American Journal of Clinical Pathology**, Chicago, v. 94, n. 4, p. 426-428, oct. 1990.

BOUROS, D. et al. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 159, n. 1, p. 37-42, jan. 1999.

BOYER, D.M. Evaluation and Management of a Child with a Pleural Effusion. **Pediatric Emergency Care**, Baltimore, v. 21, n. 1, p. 63-68, jan. 2005.

BURGESS, L.J.; MARITZ, F.J.; TALJAARD, J.J.F. Comparative Analyses of the Biochemical Parameters Used to Distinguish Between Pleural Transudatos and Exudates. **Chest**, Chicago, v. 107, n. 6, p. 1604-1609, jun. 1995.

BYINGTON, C.L. et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological Associations. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 34, n. 4, p. 434-440, fev. 2002.

CAMERON, R.; DAVIES, H. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empiema. **Cochrane Database Systematic Reviews**, (2):CD002312, 2004. Disponível em: <http://www.thecochranelibrary.com/>. Acesso em: 15 dezembro 2006.

CAMERON, R.J. Management of complicated parapneumonic effusions and thoracic empyema. **Internal Medicine Journal**, Carlton, v. 32, n. 8, p. 408-414, aug. 2002.

CEYHAN, B.B. et al. Transforming growth factor beta-1 level in pleural effusion. **Respirology**, Carlton, v. 8, n. 3, p. 321-325, sep. 2003.

CHAPMAN, S.J.; DAVIES, R.J.O. Recent advances in parapneumonic effusion and empyema. **Current opinion in pulmonary medicine**, Philadelphia, v. 10, n. 4, p. 299-304, jul, 2004.

_____. The management of pleural space infections. **Respirology**, Carlton, v. 9, n. 1, p. 4-11, mar. 2004.

CHAVALITTAMRONG, B. et al. Diagnostic significance of pH, lactic acid dehydrogenase, lactate and glucose in pleural fluid. **Respiration**, Basel, v. 38, n. 2, p. 112-120, jun. 1979.

CHENG, D.S. et al. Vascular endothelial growth factor level correlates with transforming growth factor- β isoform levels in pleural effusions. **Chest**, Chicago, v. 118, n.6, p. 1747-1753, dec. 2000.

CHIBANTE, A.M.S. Papel da célula mesotelial pleural nos processos inflamatórios. **Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 4, p. 269-271, out./nov./dez. 2004.

CHRISTENSON, J.C.; KORGENSKI, E.K. Laboratory Diagnosis of Infection Due to Bacteria, Fungi, Parasites, and Rickettsiae. In: LONG, S.S.; PICKERING, L.K.; PROBER, C.G. **Principles and Practice of Pediatric**

Infectious Diseases. Orlando: W.B. Saunders Company, 2003. cap.300, p. 1380-1391.

CHUNG, C.L.; CHEN, Y.C.; CHANG, S.C. Effect of Repeated Thoracenteses on Fluid Characteristic, Cytokines and Fibrinolytic Activity in Malignant Pleural Effusion. **Chest**, Chicago, v. 123, n. 4, p. 1188-1195, apr. 2003.

CIRINO, L.M.I.; GOMES, F.M.S.; BATISTA, B.N. The etiology of extensive pleural effusions with troublesome clinical course among children. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 122, n. 6, p. 269-272, dec. 2004.

COLICE, G.L. et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. **Chest**, Chicago, v. 118, n. 4, p. 1158-1171, oct. 2000.

CONNER, B.D. et al. Variations in pleural fluid WBC count and differential with different sample containers and different methods. **Chest**, Chicago, v. 123, n. 4, p. 1181-1187, apr. 2003.

DAVIES, C.W.H. et al. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 160, p. 1682-1687, nov. 1999.

DONOWITZ, G.R.; MANDELL, G.L. Acute Pneumonia. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, B.R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Florida: WB Saunders Company, 2005. cap.61, p. 820-845.

DUNBAR, A.S. et al. Microscopic Examination and Broth Culture of Cerebrospinal Fluid in Diagnosis of Meningitis. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 36, n.6, p. 1617-1620, jun. 1998.

FERRER, A. et al. Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease**, Wiesbaden, v.18, n. 4, p. 237-241, apr. 1999.

FRAGA, J.C.; KIM, P. Abordagem cirúrgica da efusão pleural parapneumônica e suas complicações. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, Supl 2, p. S161-S170, nov./dez. 2002.

FREIJ, B.J. et al. Parapneumonic effusions and empyema in hospitalized children: a retrospective review of 227 cases. **Pediatric Infectious Disease**, Baltimore, v. 3, n. 6, p. 578-591, nov./dec. 1984.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 6, p. 448-454, fev. 1999.

GIL SUAY, V. et al. Parapneumonic effusions secondary to community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected

patients. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 8, n. 11, p. 1934-1939, nov. 1995.

GILL, V.J.; FEDORKO, D.P.; WITEBSKY, F.G. The Clinician and the Microbiology Laboratory. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, B.R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Florida: WB Saunders, 2005. cap.15, p. 203-241.

GREWAL, H. et al. Early Video-assisted Thoracic Surgery in the Management of Empyema. **Pediatrics**, Springfield, v. 103, n. 5, e63, may 1999.

HACIMUSTAFAOGLU, M. et al. The evaluation and cluster analysis of parapneumonic effusion in childhood. **Journal of Tropical Pediatrics**, London, v. 52, n. 1, p. 52-55, fev. 2006.

HAMM, H.; LIGHT, R.W. Parapneumonic effusion and empyema. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 10, n. 5, p. 1150-1156, may 1997.

HARPER, M.B.; BACHUR, R.; FLEISHER, G.R. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 14, n.9, p. 760-767, sept. 1995.

HEFFNER, J.E. Indications for Draining a Parapneumonic Effusion: An Evidence-Based Approach. **Seminars in Respiratory Infections**, Orlando, v. 14, n. 1, p. 48-58, mar. 1999.

_____. Infection of the pleural space. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 20, n. 3, p. 607-622, sep. 1999.

HEFFNER, J.E. et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 151, n. 6, p. 1700-1708, jun. 1995.

HEFFNER, J.E.; BROWN, L.K.; BARBIERI, C.A. Diagnostic value of test that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. **Chest**, Chicago, v. 111, n. 4, p. 970-980, apr. 1997.

HEFFNER, J.E. et al. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. **Archives Surgery**, Chicago, v. 130, n. 4, p. 433-438, apr. 1995.

HERNANDO, H.R.V. et al. Meaning and Diagnostic Value of Determining the Lysozyme Level of Pleural Fluid. **Chest**, Chicago, v. 91, n. 3, p. 342-345, apr. 1987.

HOUSTON, M.C. Pleural fluid pH: Diagnostic, therapeutic, and prognostic value. **American Journal of Surgery**, New York, v. 154, n. 3, p. 333-337, sep. 1987.

JAFFÉ, A.; BALFOUR-LYNN, I.M. Management of Empyema in Children. **Pediatric Pulmonology**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 148-156, aug. 2005.

JOSEPH, J. et al. Is the pleural fluid transudate or exudate? A revisit of the diagnostic criteria. **Thorax**, London, v. 56, n. 11, p. 867-870, nov. 2001.

KALOMENIDIS, J. New advances in the investigation of pleural disease. **Pneumon**, v. 16, n. 3, p. 247-251, sep./dec. 2003.

KANEGAYE, J.T.; SOLIEMANZADEH, P.; BRADLEY, J.S. Lumbar Puncture in Pediatric Bacterial Meningitis: defining the Time Interval for Recovery of Cerebrospinal Fluid Pathogens after Parenteral Antibiotic Pretreatment. **Pediatrics**, Springfield, v. 108, n.5, p. 1169-1174, nov. 2001.

KEARNEY, S.E. et al. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. **Clinical Radiology**, Edinburg, v. 55, n. 7, p. 542-547, jul. 2000.

KERN, J.A.; RODGERS, B.M. Thoracoscopy in the management of empyema in children. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v. 28, n. 9, p. 1128-1132, sep. 1993.

KRISHNAN, S. et al. Urokinase in the Management of Complicated Parapneumonic Effusions in Children. **Chest**, Chicago, v. 112, n. 6, p. 1579-1583, oct. 1997.

KROEGEL, C.; ANTONY, V.B. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 10, n. 10, p. 2411-2418, oct. 1997.

LEBEL, M.H.; MCCracken JR, G.H. Delayed Cerebrospinal Fluid Sterilization and Adverse Outcome of Bacterial Meningitis in Infants and Children. **Pediatrics**, Springfield, v. 83, n. 2, p. 161-167, feb.1989.

LEWIS, K.T.; BUKSTEIN, D.A. Parapneumonic Empyema in Children: Diagnosis and Management. **American Family Physician**, Kansas City, v. 46, n. 5, p.1443-1455, nov. 1992.

LIGHT, R.W. et al. Diagnostic Significance of Pleural Fluid pH and PCO₂. **Chest**, Chicago, v. 64, n. 5, p. 591-596, nov. 1973.

LIGHT, R.W. A New Classification of Parapneumonic Effusions and Empyema. **Chest**, Chicago, v. 108, n. 2, p. 299-301, aug. 1995.

_____. Diagnostic principles in pleural disease. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 10, p. 219-225, feb. 1997.

_____. Parapneumonic Effusion and Empyema. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 6, n. 1, p. 55-62, mar. 1985.

_____. Parapneumonic Effusions and Empyema. In: LIGHT, R.W. **Pleural Diseases**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. cap.9, p.151-181.

LIGHT, R.W. et al. Parapneumonic Effusions. **The American Journal Medicine**, New York, v. 69, n. 4, p. 507-512, oct. 1980.

LIGHT, R.W.; HAMM, H. Pleural disease and acquired immune deficiency syndrome. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 10, n. 11, p. 2638-2643, nov. 1997.

LIGHT, R.W.; RODRIGUEZ, M.R. Management of parapneumonic effusions. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 373-382, jun. 1998.

LIM, T.K. Management of parapneumonic pleural effusion. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, v. 7, n. 4, p. 193-197, jul. 2001.

MARCHI, E.; VAZ, M.A.C.; VARGAS, F. Marcadores de inflamação pleural: novas perspectivas diagnósticas e terapêuticas. In: SILVA, L.C.C. **Condutas em Pneumologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.v.II, p. 655-659.

MARTINS, L.F.M. **Contribuição da técnica da reação em cadeia da polimerase no diagnóstico do derrame pleural parapneumônico em pediatria**. 2000. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Curso de Pós-Graduação em Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000.

MCINTOSH, K. Community-Acquired Pneumonia in Children. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 346, n. 6, p. 429-437, feb. 2002.

METERSKY, M.L. Is the lateral decubitus radiograph necessary for the management of a parapneumonic pleural effusion? **Chest**, Chicago, v. 124, n. 3, p. 1129-1132, sep. 2003.

MICHELOW, I.C. et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. **Pediatrics**, Springfield, v. 113, n. 4, p. 701-707, apr. 2004.

MOELLERING, J.R.R.C.; ELIOPOULOS, G.M. Principles of Anti-infective Therapy. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, B.R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Florida: W.B. Saunders Company, 2005. cap.16, p.242-253.

MOHAMMED, K.A. et al. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. **American Journal Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 281, n. 1, p. L119-L125, jul. 2001.

MUNGLANI, R.; KENNEY, I.J. Paediatric parapneumonic effusions: a review of 16 cases. **Respiratory Medicine**, London, v. 85, n. 2, p. 117-119, mar. 1991.

NASCIMENTO-CARVALHO, C.M.; SOUZA-MARQUES, H.H. Recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 15, n. 6, p. 380-387, jun. 2004.

ODEH, M. et al. Correlation between levels of tumor necrosis factor-alpha and levels of pH, glucose, and lactate dehydrogenase in parapneumonic effusions. **The Journal of Infection**, London, v. 50, n. 2, p. 114-119, fev. 2005.

_____. Correlation between polymorphonuclear leukocyte counts and levels of tumor necrosis factor- α in pleural fluid of patients with parapneumonic effusion. **Lung**, Heidelberg, v. 180, n. 5, p. 265-271, 2002.

_____. Tumor necrosis factor alpha in the diagnostic assessment of pleural effusion. **QJM: An International Journal of Medicine**, Great Britain, v. 93, n. 12, p. 819-824, dec. 2000.

PAZ, F.C. et al. Derrame pleural y empiema complicado en niños. Evolución y factores pronósticos. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 129, n. 11, p. 1289-1296, nov. 2001.

POE, R.H. et al. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. **Chest**, Chicago, v. 100, n. 4, p. 963-967, oct. 1991.

PORCEL, J.M.; VIVES, M. etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. **Chest**, Chicago, v. 124, n. 3, p. 978-983, sep. 2003.

PORTER, J.M. Cytokines and pleural drainage fluid: do local levels make a difference? **Chest**, Chicago, v. 115, n.6, p. 1489-1490, jun. 1999.

POTTS, D.E.; TARYLE, D.A.; SAHN, S.A. The Glucose-pH Relationship in Parapneumonic Effusions. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 138, n. 9, p. 1378-1380, sep. 1978.

PROBER, C.G. Central Nervous System Infections. In: BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R.M.; JENSON, H.B. **Textbook of Pediatrics**. Philadelphia: SAUNDERS, 2004. cap. 594, p. 2038-2047.

RODRIGUES, J.C. Derrames pleurais. In: ROZOV, T. **Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Atheneu, 1999. cap.29, p. 233-244.

ROMERO, S. et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. **Chest**, Chicago, v. 104, n. 2, p.339-404, aug. 1993.

ROTHROCK, S.G. et al. Pediatric bacterial meningitis: is prior antibiotic therapy associated with an altered clinical presentation? **Annals of Emergency Medicine**, Lansing, v. 21, p. 146-152, feb. 1992.

SAHN, S.A. Management of Complicated Parapneumonic Effusions. **The American review of respiratory disease**, Baltimore, v. 148, n. 3, p. 813-817, sep. 1993.

_____. Use of fibrinolytic agent in the management of complicated parapneumonic effusions and empiemas. **Thorax**, v. 53, Suppl 2, p. S65-S72, aug. 1998.

SALDIVA, P.H.N. Bases Anatômicas e Funcionais do Trato Respiratório. In: ROZOV T. **Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Atheneu, 1999. cap. 1, p. 3-31.

SECTISH, T.C.; PROBER, C.G. Pneumonia. In: BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R.M.; JENSON, H.B. **Textbook of Pediatrics**. Philadelphia: SAUNDERS, 2004. cap. 389, p. 1432-1435.

SEGURA, R.M. Useful clinical biological markers in diagnosis of pleural effusions in children. **Paediatric respiratory reviews**, London, v. 5, Suppl A, p. S205-S212, 2004.

SEPTIMUS, E. Peural Effusion and Emyema. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, B.R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Florida: WB Saunders, 2005. cap. 62, p. 846-853.

STRANGE, C.; SAHN, A.S. Management of Parapneumonic Pleural Effusion and Emyema. **Infectious disease clinics of North America**, Philadelphia, v. 5, n. 3, p. 539-559, sep. 1991.

_____. The Definitions and Epidemiology of Pleural Space Infection. **Seminars in respiratory infections**, Orlando, v. 14, n. 1, p. 3-8, mar. 1999.

TARN, A.C.; LAPWORTH, R. Biochemical analysis of pleural fluid: what should we measure? **Annals of clinical biochemistry**, London, v. 38 (Pt 4), p. 311-322, jul. 2001.

UTINE, E.G. et al. Childhood parapneumonic effusions: biochemical and inflammatory markers. **Chest**, Chicago, v. 128, n. 3, p. 1436-1441, sep. 2005.

VALMARI, P.; PELTOLA, H.; KATAJA, M. Cerebrospinal fluid cell, glucose and protein changes during the treatment of *Haemophilus influenzae* meningitis.

Scandinavian journal of infectious diseases, Stockholm, v. 18, n.1, p. 39-43, 1986.

VILLENA, V. et al. Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. **Chest**, Chicago, v. 125, n.1, p. 156-159, jan. 2004.

VIVES, M. et al. Pleural SC5b-9: a test for identifying complicated parapneumonic effusions. **Respiration; international review of thoracic diseases**, Karger, v. 67, n. 4, p. 433-438, 2000.

VIVES, M. et al. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exudative from transudative pleural effusions. **Chest**, Chicago, v. 109, n. 6, p. 1503-1507, jun. 1996.

WAIT, M.A. et al. A. A randomized trial of empyema therapy. **Chest**, Chicago, v. 111, n. 6, p. 1548-1551, jun. 1997.

WARREN, P. MH 13 The surgical treatment of pulmonary and cardiac disease. **History of Biomedicine**, Karolinska Institutet University Library. Disponível em <http://www.umanitoba.ca/faculties/medicine/units/medical_humanities/history/notes/surgery/index.html>. Acessado em março de 2006.

XIROUCHAKI, N. et al. Diagnostic value of interleukin-1 α , interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions. **Chest**, Chicago, v. 121, n. 3, p. 815-820, mar. 2002.

3 JUSTIFICATIVA

O derrame pleural parapneumônico é uma complicação relativamente freqüente em nosso meio (PAZ *et al.*, 2001; CIRINO *et al.*, 2004). As indicações para a toracocentese e a drenagem torácica na população pediátrica são baseadas em estudos realizados em adultos (TARN; LAPWORTH, 2001; VILLENA *et al.*, 2004). Existem poucos estudos efetivados somente em pacientes pediátricos abordando aspectos relacionados a diagnóstico e manejo das efusões pleurais parapneumônicas.

A toracocentese com análise do líquido pleural é empregada com o fim de selecionar pacientes que virão a necessitar de dreno torácico como complementação ao tratamento com antibióticos. A detecção de líquido pleural purulento ou um patógeno no Gram é uma indicação para instituir a toracostomia (HEFFNER *et al.*, 1995; HEFFNER, 1999).

Entretanto limitações próprias do exame bacteriológico podem prejudicar o desempenho do método. Algumas, relacionadas ao uso prévio de antibióticos, nos quais o germe muitas vezes não é identificado (HARPER, 1995); outras, atreladas ao tempo necessário para o cultivo do agente no meio de cultura (podendo levar até uma semana) (GILL *et al.*, 2005).

Os parâmetros bioquímicos também podem ser utilizados para orientar o tratamento: pH do líquido pleural, glicose e desidrogenase láctica. Assim como no exame bacteriológico, os desempenhos de tais análises (sensibilidade e especificidade), não são adequados como determinantes isolados a serem utilizados de maneira universal, para todos os pacientes portadores de efusão parapneumônica, principalmente na população pediátrica (ALKRINAWI; CHERNICK, 1996; LIM, 2001; CHAPMAN; DAVIES, 2004).

Até o presente momento, apesar de todas as indicações de drenagem torácica estarem associadas a características do líquido pleural, nenhum estudo avaliou o efeito da antibioticoterapia sobre o seu comportamento bacteriológico e bioquímico.

Dentro desse quesito, estabelecido um comportamento comparativo, é bem determinada a influência de uma AP sobre o rendimento do exame bacteriológico e do perfil bioquímico encontrado em outros fluidos corporais infectados

(HARPER *et al.*, 1995; DUNBAR *et al.*, 1998; KANEGAYE *et al.*, 2001). Na presença de meningite bacteriana, o uso prévio de antibióticos tem sido responsabilizado por uma não-identificação do agente no exame bacterioscópico em 99% dos casos (BONADIO; SMITH, 1990; DUNBAR *et al.*, 1998).

Considerando aspectos relativos a uma situação de confirmação etiológica, o diagnóstico definitivo de infecção bacteriana pulmonar requer o isolamento do microorganismo envolvido (sangue, fluido pleural ou tecido pulmonar) (SECTISH; PROBER, 2004; JAFFÉ; BALFOUR-LYNN, 2005). A possibilidade de isolar a bactéria que causou o empiema, no sangue ou no fluido pleural, varia amplamente entre as séries estudadas (14,6 - 91%) (FRAGA; KIM, 2002; CIRINO *et al.*, 2004). Uma justificativa para tanta variabilidade pode estar centrada na utilização de drogas antimicrobianas antes da colheita do material biológico a ser avaliado (HARPER *et al.*, 1995).

Especificamente na análise do líquido cefalorraquidiano, a interpretação dos valores bioquímicos é fundamental para o diagnóstico presuntivo de meningite bacteriana e determinação da conduta a ser assumida. Uma prescrição prévia de antimicrobianos deve ser sempre considerada como fator importante na análise conjunta de dados clínicos e laboratoriais.

Na presença de meningite, Bonadio e colaboradores conseguiram demonstrar, em 101 pacientes pediátricos, que ocorre normalização dos parâmetros bioquímicos do LCR após 48 a 72 horas do início da antibioticoterapia parenteral, com a normalização da glicorraquia e da proteinorraquia (BONADIO; SMITH, 1990).

A exemplo do que ocorre no LCR, torna-se medida de extrema importância a determinação do papel da antibioticoterapia prévia sobre os parâmetros do LP, pois também as suas características laboratoriais serão determinantes da conduta a ser assumida. Essa potencial interferência poderia causar demora na indicação do uso de dreno de tórax, acarretando um tratamento inadequado e as complicações posteriores advindas desse fato

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Descrever o perfil laboratorial (bioquímico e bacteriológico) de uma população pediátrica portadora de derrame pleural parapneumônico.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar a influência da antibioticoterapia prévia na análise bacteriológica e bioquímica das efusões pleurais parapneumônicas de pacientes pediátricos;

Determinar o risco de desenvolvimento de empiema pela análise das variáveis bioquímicas (DHL, pH e glicose) na efusão pleural parapneumônica;

Determinar se a antibioticoterapia prévia é responsável por diferenças na evolução clínica e no prognóstico dos pacientes.

**Influência da antibioticoterapia na avaliação laboratorial das efusões
pleurais parapneumônicas**

Influence of antibiotic therapy on laboratory evaluation of parapneumonic pleural
effusions

Becker, A.; Zanella, M.I.; Amantéa, S.L.

*Programa de Pós-Graduação em Medicina/Ciências Médicas da Fundação
Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre - Hospital Da Criança
Santo Antônio - Complexo Hospitalar Santa Casa , Porto Alegre, RS*

Correspondência e contato pré-publicação:

Adriana Becker

Rua Cristóvão Colombo, 4105/1803, Torre C – CEP 90560-005

Porto Alegre – RS, Brasil; Fone: (51) 21039771

RESUMO

Introdução

O manejo terapêutico das efusões pleurais parapneumônicas é alvo de controvérsias. As características do líquido pleural (físicas, bacteriológicas e bioquímicas) têm norteado a conduta instituída na maioria dos centros.

Objetivo

Descrever o perfil laboratorial do derrame pleural parapneumônico (DPP) e avaliar a influência da administração prévia de antimicrobianos.

Métodos

Coorte prospectiva, delineada em pacientes pediátricos (1m-16 anos), com diagnóstico DPP estabelecido em hospital pediátrico (Hospital da Criança Santo Antônio – Brasil). Para testar potenciais diferenças da ação da antibioticoterapia prévia (AP) sobre a evolução clínica e avaliação laboratorial, os pacientes foram separados em dois grupos. Os resultados foram analisados por teste de qui-quadrado ou Mann-Whitney ($\alpha=0,05$). O risco de associação das análises bioquímicas pleurais com o diagnóstico de empiema foi testado por razão de chances (RC), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e controlado para AP por análise multivariada (regressão logística).

Resultados

Foram selecionadas 110 crianças. Em 50% dos casos havia AP. A evolução clínica entre os dois grupos foram semelhantes. Diferenças foram detectadas no DPP quanto ao aspecto físico ($p=0,033$) e na identificação bacteriológica ($p=0,023$). Análises bioquímicas ($\text{pH} \leq 7,1$ e glicose ≤ 40 mg/dL) demonstraram risco de associação com empiema, mesmo após ajuste para AP. Para o pH a RC foi de 9,614 (IC95%:1,952-47,362; $p=0,005$) e para a glicose a RC foi de 9,201 (IC95%:1,333-63,496; $p=0,024$).

Conclusões

A utilização prévia de antimicrobianos nos pacientes com DPP altera o resultado dos exames bacteriológicos, entretanto, não interfere significativamente nos resultados das análises bioquímicas.

Palavras-chave: efusão pleural parapneumônica, antibiótico, crianças.

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas constituem-se na principal causa de morbimortalidade por doenças infecciosas abaixo dos cinco anos de idade nos países em desenvolvimento^{1,2}. Nesses pacientes, a presença de efusão pleural (EP) apresenta taxas de incidência variável (14,6 - 91%), podendo evoluir para empiema em 5 a 10% dos casos^{1,3-5}.

Sob o ponto de vista evolutivo, as manifestações clínicas presentes, no diagnóstico do quadro, não nos permitem discriminar com segurança a existência de complicações associadas à pneumonia. Uma vez identificada a presença de EP, é mandatória a análise do fluido para estabelecimento da conduta terapêutica a ser instituída^{3,5-8}.

A caracterização de empiema (presença de pus e/ou a identificação de agente à análise bacteriológica do material) é o único fator universalmente aceito para a indicação de toracostomia associada à terapêutica antimicrobiana^{5,9}. Alguns autores extrapolam para a população pediátrica resultados de estudos conduzidos em adultos, os quais apontam para a valorização de algumas análises bioquímicas da EP (pH, glicose, desidrogenase láctica), para indicação do procedimento^{4,5,8}. Sendo assim, é extremamente importante que se compreenda o comportamento dessas análises laboratoriais, frente ao uso prévio de antimicrobianos, na população pediátrica portadora de derrame pleural parapneumônico (DPP).

Tal como ocorre em outras doenças infecciosas que comprometem a população pediátrica, o resultado da análise laboratorial dos fluidos corporais pode ter seus resultados modificados pela utilização de antimicrobianos anteriormente ao diagnóstico definitivo da doença. É bem estabelecido o papel da antibioticoterapia prévia (AP) em portadores de meningite bacteriana, modificando o rendimento da análise bacteriológica e mesmo bioquímica do líquido cefalorraquidiano (LCR)¹⁰⁻¹⁴.

Entretanto, para a análise das efusões parapneumônicas de pacientes pediátricos, tal efeito não tem sido analisado, mesmo considerando que a prescrição de antimicrobianos antecedendo a análise do fluido pleural é uma situação freqüente¹. O objetivo principal do nosso estudo foi descrever o perfil

laboratorial (bioquímico e bacteriológico) de uma população pediátrica portadora de DPP.

MÉTODOS

Foi delineado um estudo de coorte contemporâneo (prospectivo, longitudinal e observacional) em uma população de pacientes pediátricos com faixa etária entre um mês e 16 anos de idade, admitidos no Serviço de Emergência do Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brasil, no período de julho de 2001 a dezembro de 2005, com diagnóstico estabelecido de derrame pleural parapneumônico.

O diagnóstico era estabelecido por critérios clínicos e radiológicos (presença de líquido associada à infecção pulmonar ipsilateral). Todo paciente com suspeita de DPP era submetido à radiografia de tórax ântero-posterior e perfil, além de projeção lateral com raios horizontais do lado afetado. Na identificação de uma coluna radiopaca, obtida pela presença de líquido na incidência lateral maior que 10 mm, uma toracocentese diagnóstica era sempre indicada^{7,15}. A avaliação ecográfica somente foi indicada nos pacientes com evolução clínica mais prolongada (maior que cinco dias) ou na suspeita de loculação à análise radiológica inicial.

Foram excluídos do estudo pacientes com imunodeficiências congênitas ou adquiridas; efusão pleural associada a outras situações clínicas (como síndrome nefrótica, cardiopatia e tuberculose); coleta de líquido pleural insuficiente para dosagem laboratorial ou processamento fora das normas técnicas estabelecidas.

Todos os pacientes com diagnóstico de DPP que foram submetidos a toracocentese diagnóstica eram acompanhados durante a internação, e seus dados demográficos, laboratoriais e evolução clínica transcritos para uma ficha-padrão. Para efeito de estudo os pacientes foram divididos em dois grupos, em função da utilização de antibioticoterapia prévia. Caracterizou-se como tendo usado antibiótico aquele paciente que recebera duas doses de qualquer antimicrobiano em um período de até 48 horas que antecedia ao atendimento clínico e à realização da toracocentese diagnóstica.

Dentro da rotina assistencial do serviço, uma vez realizada a toracocentese, o material (líquido pleural) era encaminhado para análise de pH, glicose, desidrogenase láctica (DHL), proteínas, além de bacterioscópico e cultural. Concomitantemente, hemograma e hemocultura foram realizados em todos os pacientes. A partir das características físico-químicas e do resultado laboratorial do líquido pleural, o plano terapêutico inicial era estabelecido.

Após esse procedimento, os pacientes eram submetidos a uma nova radiografia de tórax para detectar complicações pós-toracocentese e avaliar a possibilidade de efusão pleural residual. O diagnóstico das complicações associadas era estabelecido pela equipe assistencial responsável pelo cuidado do paciente.

Todos os procedimentos de análise laboratorial seguiam as normas técnicas recomendadas pelo laboratório da Instituição. O material para dosagem de pH foi obtido em anaerobiose em seringa previamente lavada com heparina 1:1000 UI, e encaminhado imediatamente ao laboratório, protegido com uma rolha de borracha. A leitura foi realizada em um aparelho de gasometria ABL 5 (Radiometer / Copenhagen, Denmark). A medida da glicose foi feita pelo método GOG-PAP (oxidase-peroxidase), com reativo da Merck®, e o resultado, expresso em mg/dL¹⁶.

A avaliação bacterioscópica da efusão pleural era feita por microscopia óptica, com a utilização da coloração de Gram. A identificação do germe envolvido no DPP era realizada a partir do exame bacteriológico semeado em ágar sangue. Na presença de germe Gram negativo, sugestivo de *Haemophilus influenzae*, o material era semeado em ágar chocolate. Na constatação de outro germe Gram negativo, era semeado em ágar MacConkey para a diferenciação de enterobactérias¹⁷.

A caracterização da evolução clínica foi determinada pela necessidade de procedimentos invasivos indicada pela equipe médica assistencial ao longo de toda a internação. Para efeito de análise, a evolução clínica foi dicotomizada entre a realização de uma simples toracocentese e a necessidade de procedimento mais invasivo (drenagem torácica fechada, videotoroscopia). Esses dois grupos foram responsáveis pela caracterização respectiva da efusão pleural em parapneumônica não-complicada e efusão pleural parapneumônica complicada^{3,8}.

Todo procedimento terapêutico sempre foi determinado pela equipe médica assistencial, sem o envolvimento do pesquisador, seguindo as rotinas clínicas adotadas pelo Serviço^{3,9,18}.

O cálculo amostral inicial foi obtido pela análise de dados relatados na literatura^{1,7}. Para uma frequência estimada de culturais positivos do líquido pleural com identificação bacteriana na ordem de 40% (pacientes sem a utilização de antimicrobianos previamente) e de 10% (pacientes com prescrição de antimicrobianos), numa relação 1:1, considerando um poder da amostra de 80% e uma significância de 95%, foi estimado como necessário um número mínimo de 76 pacientes (38 por grupo).

Todos esses tiveram termo de consentimento firmado por seus pais ou responsáveis, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição, sob número 004/01.

Para análise estatística, os dados foram digitados em planilha eletrônica Excel (Microsoft®) e analisados por pacote estatístico SPSS (*Statistical Packace for Social Sciense*), versão 10.0. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas através de média e respectivo desvio-padrão. Na presença de assimetria para variáveis quantitativas, utilizou-se a mediana e os percentis 25-75%. Para a descrição das variáveis categóricas, utilizaram-se as frequências absolutas e os percentuais.

As comparações dos dados quantitativos foram feitas por meio do teste U de Mann-Whitney, nas situações de assimetria. O teste qui-quadrado foi utilizado na comparação de variáveis categóricas. Para avaliar os preditores do empiema e controlar possíveis variáveis de confusão, utilizou-se uma análise através de um modelo de regressão logística. O nível de significância (α) adotado nesse estudo foi de 0,05.

RESULTADOS

No período de julho de 2001 a dezembro de 2005, foram incluídos no estudo 117 pacientes que tiveram amostras de efusões pleurais parapneumônicas coletadas por toracocentese. Destes, foram excluídos sete pacientes (6%): cinco com efusão pleural por outra etiologia (tuberculose) e dois por amostra

insuficiente do material, resultando em 110 crianças com efusão pleural parapneumônica, submetidas ao protocolo de investigação, sendo suas principais características descritas na tabela 2.

O tempo médio do aparecimento dos sintomas até a realização da toracocentese foi de $6,41 \pm 3,33$ dias. Em 100% dos casos o acometimento verificado radiologicamente foi lobar e, destes, 5,5% já apresentavam pneumatoceles na avaliação radiológica. Quanto à localização topográfica da lesão, o lado direito foi o mais acometido, com EP ocorrendo em 59 crianças (53,6%), sendo constatado o comprometimento do lado esquerdo em 34 (30,9%) e o comprometimento bilateral em 17 crianças (15,5%).

A avaliação ecográfica foi realizada em 57 (51,8%) pacientes e, destes, 61,4% apresentavam septações no exame inicial. Quanto ao aspecto do líquido pleural, a presença de líquido límpido ocorreu em 33 (30%), turvo em 46 (41,8%) e purulento em 23 (20,9%) pacientes. O exame bacterioscópico foi positivo em 27 casos (24,5%), e a cultura evidenciou crescimento bacteriano em 25 (22,7%). Em todos os pacientes cujo exame cultural foi positivo, encontramos correlação com o exame bacterioscópico. Em dois deles a identificação bacteriológica ocorreu apenas no Gram.

Pneumotórax e enfisema subcutâneo foram as complicações mais freqüentemente associadas à toracocentese, tendo ocorrido em 11,8% dos pacientes. A necessidade de qualquer intervenção cirúrgica complementar, que caracterizava o derrame pleural como complicado, ocorreu em 76 (69%) pacientes.

Em 50% dos casos (n=55 pacientes) havia relato de uso prévio de antimicrobiano, caracterizado por um período mínimo de 48 horas antes da internação. Analisando comparativamente os grupos, em relação à utilização prévia ou não de antimicrobianos, quanto à análise das características clínicas previamente descritas na tabela 2, não identificamos nenhuma diferença entre os grupos para todas as outras variáveis ($p > 0.05$).

Considerando a influência do uso de antimicrobianos administrados previamente à realização da toracocentese e a posterior análise do líquido pleural, observamos uma redução na identificação do agente etiológico na ordem de 64%. Conseguimos observar diferenças na análise desse líquido quanto ao seu aspecto

físico ($p=0,033$) e à identificação do agente pela análise bacteriológica ($p=0,023$). Essa análise do sangue (hemocultura) também evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos influenciados pela antibioticoterapia prévia ($p=0,033$) (tabela 3).

Analisando de maneira individualizada os parâmetros bioquímicos do líquido pleural, observamos que o pH e a glicose baixa tiveram um maior risco de associação com o desenvolvimento de empiema. Para o pH, a razão de chance (RC) foi de 11,139 (intervalo de confiança de 95%, IC95%: 2,28-54,40) com um $p=0,003$. Para a glicose, a RC foi de 8,351 (IC95%:1,20-58,12) com um $p=0,032$. Quanto à elevação do DHL, não observamos associação significativa com o desenvolvimento de empiema, sendo a RC de 0,53 (IC95%:0,54-5,22) para um $p=0,58$.

Ao analisarmos conjuntamente tais variáveis, após controle por análise multivariada (regressão logística), considerando como potencial efeito confundidor o uso prévio de antimicrobianos, observamos que seus resultados mantiveram-se praticamente inalterados (tabela 4).

Tabela 2 - Características gerais dos pacientes

Características	n = 110
Idade (meses) *	41,4±30,7
	33 (19,7-56,2) †
Gênero masculino, f (%) ‡	58 (52,7)
Sinais e sintomas§	
Febre ‡	108 (98,2)
Tosse ‡	95 (86,4)
Dispneia ‡	49 (44,5)
Vômitos ‡	39 (35,5)
Inapetência ‡	41 (37,3)
Gemência ‡	37 (33,6)
Dor torácica ‡	24 (21,8)
Dor abdominal ‡	25 (22,7)
Prostração ‡	18 (16,4)
Lado da efusão ‡	
Direito	65 (59,1)
Esquerdo	42 (38,2)
Bilateral	3 (2,7)
Análise bioquímica do LP	
pH *	7,42±0,54
Glicose *	45,55±37,24
Proteínas *	4,24±0,89
DHL †	2.551,5 (1.087,5 - 8.951,0)
Análise bacteriológica do LP e Sangue‡	
Cultural do líquido pleural positivo	25 (22,7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22 (88,0)
<i>Haemophilus sp</i> ¶	1 (4,0)
<i>Staphylococcus sp</i>	1 (4,0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (4,0)
Hemocultura positiva	19 (17,3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (68,4)
<i>Haemophilus sp</i>	2 (10,5)
<i>Staphylococcus sp</i>	2 (10,5)
Outros germes #	2 (10,5)

Dado apresentado como média±desvio-padrão; † Dados apresentados como mediana (IQ 25-75%); ‡ Dado apresentado como número absoluto (percentagem); § O mesmo paciente pode apresentar mais de um sinal e sintoma; || Não houve diferença ou predominância na identificação das bactérias nas diferentes faixas etárias; ¶ O paciente apresentou crescimento de dois germes associados: *Haemophilus sp* e *Streptococcus pneumoniae*; # Outros germes: Enterococo em um paciente e em outro a associação de *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus sp*.

Tabela 3 - Comparação das características entre os pacientes com uso ou não de antibioticoterapia

Características	Uso prévio de antibiótico n=55	Sem uso prévio de antibiótico n=55	p
Idade, meses ^{*, ‡}	27 (15 - 61)	37 (24 - 52)	0,152
Sexo masculino †, §	31 (56,4)	27 (49,1)	0,567
Aspecto purulento †, §	6 (12)	17 (32,7)	0,033
Presença septações na ecografia de tórax †, §	21 (65,6)	14 (56)	0,641
pH ≤ 7.1 †, §	11 (23,4)	20 (41,7)	0,093
Glicose (≤ 40 mg/dL) †, §	19 (36,5)	30 (56,6)	0,062
DHL (≥ 1.000 UI/L) †, §	37 (78,7)	29 (74,4)	0,825
Gram positivo †, §	8 (14,5)	19 (34,5)	0,027
Cultura EP positiva †, §	7 (12,7)	18 (32,7)	0,023
Hemocultura positiva †, §	5 (9,4)	15 (27,3)	0,033
Leucócitos no sangue (células/mm ³) ^{*, ‡}	15.190 (11.530 - 20.367)	16.460 (9.400 - 22.200)	0,964
Leucócitos no LP (células/mm ³) ^{*, ‡}	4.500 (1.082 - 9.370)	5.400 (563 - 20.590)	0,568
DPP complicado †, §	34 (61,8)	42 (76,4)	0,149
Tempo de internação ^{*, ‡}	13 (10-18)	15 (12-20)	0,143

* Teste Mann-Whitney; † Qui-quadrado (x²) ; ‡ Dado apresentado como mediana (IQ 25-75%);

§ Dado apresentado como número absoluto (percentagem); || p < 0,05

DHL: desidrogenase láctica;

EP: efusão pleural;

DPP complicado: necessidade de qualquer procedimento cirúrgico (drenagem torácica fechada e/ou videotoracoscopia).

Tabela 4 - Avaliação dos parâmetros bioquímicos frente ao desenvolvimento de empiema com ajuste para o uso prévio de antimicrobianos por modelo de regressão logística

Variáveis	RC ajustado †	IC 95% ‡	P
pH			
≤ 7,10	9,614	(1,952 – 47,362)	0.005 *
Glicose			
≤ 40 mg/dL	9,201	(1,333 – 63,496)	0.024 *
DHL			
≥ 1.000 UI/L	0,693	(0,064 – 7,459)	0.763

*p ≤ 0.05

† RC ajustado: razão de chance ajustada para o uso de antimicrobianos nas 48 horas que antecederam à coleta do material para análise

‡ IC95%: intervalo de confiança de 95%

DISCUSSÃO

Embora se constitua numa situação clínica prevalente, principalmente nos países em desenvolvimento, o manejo das efusões pleurais parapneumônicas permanece alvo de controvérsias^{1,2}. A análise do líquido pleural tem sido a principal ferramenta utilizada para nortear o tratamento adjuvante à antibioticoterapia em tais pacientes.

Contudo, até o momento, nenhum estudo havia sido delineado para avaliar a influência de uma antibioticoterapia prévia à análise do líquido pleural parapneumônico, isto é, quais as possíveis interferências e modificações no comportamento bioquímico e bacteriológico da efusão pleural secundárias ao tratamento.

Estudos têm sugerido que o sangue e o fluido pleural dos pacientes tratados com antibióticos antes da hospitalização apresentam um menor

rendimento à análise bacteriológica com propósito de identificação do agente etiológico envolvido¹⁹. Tal fator tem estimulado o desenvolvimento de técnicas laboratoriais alternativas para aumentar o rendimento da identificação etiológica (reação em cadeia da polimerase, detecções de antígenos capsulares)^{20,21}.

Nossos resultados confirmam que o uso da antibioticoterapia prévia é capaz de influenciar significativamente o rendimento do exame bacteriológico (líquido pleural e sangue). Tanto o exame bacterioscópico quanto a cultura da EP e a hemocultura apresentaram maiores taxas de identificação bacteriana quando não utilizado nenhum antimicrobiano. Sendo assim, o uso de antimicrobianos antes da análise do líquido pleural pode diminuir a identificação do agente na EP e, com isso, influenciar toda estratégia terapêutica a ser instituída. Entretanto, no nosso estudo não houve aumento do tempo de internação nem a necessidade de mais procedimentos cirúrgicos quando foram avaliados os dois grupos separadamente.

Harper e colaboradores demonstraram que a hemocultura dos pacientes com diagnóstico clínico de bacteremia apresentou identificação nula do agente etiológico envolvido quando antibioticoterapia prévia era utilizada¹⁹. Ao analisar o LCR de pacientes com meningite, Kanegaye e colaboradores constataram que o uso prévio de antimicrobianos poderia acarretar a esterilização do líquido após uma hora do início do tratamento endovenoso¹¹. Outros estudos apontam para resultados semelhantes, com esterilização do líquido em 48-72 horas, após o início do tratamento com antibióticos em até 99% dos casos^{10,13,14}.

A literatura também cita os parâmetros bioquímicos do líquido pleural para a indicação de drenagem torácica precoce ($\text{pH} \leq 7,10$, glicose ≤ 40 mg/dL e DHL ≥ 1.000 UI/L)^{9,22-24}. Alguns autores têm demonstrado um baixo rendimento dessas variáveis, na tentativa de identificar precocemente os pacientes que venham a se beneficiar da colocação de um tubo de toracostomia²⁵⁻²⁹.

Embora os critérios preconizados por Light e colaboradores¹⁸ sejam adotados como rotina clínica, em muitos centros permanecem alvo freqüente de críticas^{23,25-27}. Berger e colaboradores demonstraram em uma série de pacientes portadores de DPP que seriam classificados como complicados, uma evolução favorável apenas com o uso de antimicrobianos²⁶. Poe e colaboradores, ao avaliarem os critérios de Light para decisão de drenagem cirúrgica, concluíram

que estes, apesar de alta especificidade, possuem baixa sensibilidade²⁷. Alguns consensos clínicos internacionais direcionados para o manejo pediátrico dos DPP já não citam as análises bioquímicas do líquido pleural como importantes para o estabelecimento de condutas⁶.

Embora não tenha sido objeto primário do nosso estudo avaliar a acurácia dos parâmetros bioquímicos na indicação da terapêutica mais apropriada, observamos que tanto pH, glicose e DHL não sofrem influência significativa pelo uso prévio de antimicrobianos. Rothrock e colaboradores concluíram que os parâmetros bioquímicos (glicose e proteína), avaliados no LCR em pacientes portadores de meningite bacteriana, também não se alteram significativamente com o uso prévio de antimicrobianos¹². Resultados similares foram demonstrados por Blazer e colaboradores na avaliação da celularidade, glicose, proteínas e a percentagem de polimorfonucleares do LCR, com o uso de antibióticos previamente à coleta do material para análise¹⁴.

Analizamos o risco individual de os parâmetros bioquímicos estarem associados ao empiema, considerando os pontos de corte recomendados pela literatura. Observamos ser elevado tanto para valores de pH $\leq 7,1$ [RC:11,139 (IC95%: 2,28-54,40); p=0,003], quanto para glicose ≤ 40 mg/dL [RC: 8,351 (IC95%: 1,20-58,12); p=0,032]. Isso assume maior significância, ao constatarmos que as taxas de risco se modificam muito pouco com uma análise ajustada para o uso prévio de antimicrobianos. Para o valor de pH $\leq 7,1$, a RC foi de 9,614 (IC95%: 1,95-47,36; p=0,005); e para glicose ≤ 40 mg/dL, a RC foi de 9,201 (IC95%: 1,33-63,49; p=0,024). Portanto, diferentemente do que ocorreu na análise bacteriológica da EP, caso os parâmetros bioquímicos venham a ser valorizados para indicação de qualquer procedimento, estes parecem não sofrer influência com a administração prévia de antimicrobianos.

Embora nosso estudo possa ser considerado uma grande série de pacientes pediátricos portadores de derrame pleural parapneumônico, quando comparado à descrição de outros estudos com características similares^{1,29-32}, ele possui algumas limitações.

Como era de se esperar, a identificação do agente etiológico envolvido foi baixa (22,7%). Fato esse tem sido comum e de causalidade múltipla. Atribui-se a uma administração freqüente de antimicrobianos, frente a um diagnóstico

presuntivo de doença bacteriana e utilização de técnicas laboratoriais elaboradas para processamento do líquido pleural (passíveis de interferência em várias etapas), como causas de potencial influência^{33,34}.

Nossa série aponta para o uso de antibioticoterapia prévia num percentual maior do que os referidos em outros estudos. Davies e colaboradores descreveram o uso prévio de antibióticos em 39% dos pacientes com DPP, enquanto nossos resultados apontam para taxas de 50%³⁵.

A própria caracterização de antibioticoterapia prévia (administração de pelo menos duas doses de qualquer antimicrobiano em um período de até 48 horas que antecedia à realização da toracocentese diagnóstica) também pode favorecer a ocorrência de alguns vieses. Não temos nenhum controle sobre o nível sérico das medicações administradas, nem mesmo podemos estabelecer com segurança que a medicação foi administrada corretamente. Sendo assim, poderíamos inferir que o rendimento do exame bacteriológico poderia ser ainda pior, e a interferência dos antimicrobianos administrados previamente, mais marcada.

Por outro lado, também não podemos desconsiderar que uma não-modificação dos parâmetros bioquímicos possa ter ocorrido por uma prescrição inadequada de antimicrobiano, isto é, ausência de qualquer efeito clínico. Embora possível, julgamos pouco provável, visto que o efeito sobre a análise bacteriológica foi marcado.

Portanto, podemos concluir que a utilização prévia de antimicrobianos nos pacientes com derrame pleural parapneumônico altera o resultado dos exames de Gram, cultural e da hemocultura. Entretanto, não interfere significativamente nos resultados das análises bioquímicas (pH, glicose e DHL) preconizadas por alguns para indicação de toracostomia.

REFERÊNCIAS

1. Cirino LMI, Gomes FMS, Batista BN. The etiology of extensive pleural effusions with troublesome clinical course among children. São Paulo Med J. 2004;122:269-72.

2. Nascimento-Carvalho CM, Souza-Marques HH. Recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;15:380-7.
3. Fraga JC, Kim P. Abordagem cirúrgica da efusão pleural parapneumônica e suas complicações. *J Pediatr*. 2002;78(supl 2):S161-S170.
4. Strange C, Sahn SA. Management of Parapneumonic Pleural Effusion and Empyema. *Infect Dis Clin North Am*. 1991;5:539-59.
5. Heffner JE. Infection of the pleural space. *Clin Chest Med*. 1999;20:607-22.
6. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, *et al*. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax*. 2005;60(Suppl I):i1-i21.
7. Light RW. Parapneumonic Effusion and Empiema. *Clin Chest Med*. 1985;6:55-62.
8. Chapman SJ, Davies RJO. The management of pleural space infections. *Respirology*. 2004;9:4-11.
9. Heffner JE. Indications for draining a parapneumonic effusion: An Evidence-Based Approach. *Sem Res Infect*. 1999;14:48-58.
10. Bonadio WA, Smith D. Cerebrospinal Fluid Changes after 48 Hours of Effective Therapy for Hemophilus Influenzae Type B Meningitis. *Am J Clin Pathol*. 1990;94:426-8.
11. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar Puncture in Pediatric Bacterial Meningitis: Defining the Time Interval for Recovery of Cerebrospinal Fluid Pathogens After Parenteral Antibiotic Pretreatment. *Pediatrics*. 2001;108:1169-74.
12. Rothrock SG, Green SM, Wren J, Letai D, Daniel-Underwood L, Pillar E. Pediatric Bacterial Meningitis: Is Prior Antibiotic Therapy Associated With an Altered Clinical Presentation? *Ann Emerg Med*. 1992;21:146-512.
13. Dunbar SA, Eason RA, Musher DM, Clarridge III JE. Microscopic Examination and Broth Culture of Cerebrospinal Fluid in Diagnosis of Meningitis. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1617-20.
14. Blazer S, Berant M, Alon U. Bacterial meningitis. Effect of Antibiotic Treatment on Cerebrospinal Fluid. *Am J Clin Pathol*. 1983;80:386-7.

15. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med.* 1980;69:507-12.
16. Merck.com [site na Internet]. São Paulo: Merck SA [atualizado 16 de fevereiro 2007; citado 17 de fevereiro 2007]. Disponível em: <http://www.merckla.com/mbra-quimica>. Acesso: 19/01/2006
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Descrição dos Meios de Cultura Empregados nos Exames. Available at: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia/mod_4_2004.pdf. Acesso: 20/01/2006.
18. Light RW. A New Classification of Parapneumonic Effusions and Empyema. *Chest.* 1995;108:299-301.
19. Harper MB, Bachur R, Fleisher GR. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:760-7.
20. Nunes AA, Camargos PA, Costa PR, Campos MT. Antigen detection for the diagnosis of pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:135-9.
21. Narita M, Matsuzono Y, Itakura O, Yamada S, Togashi T. Analysis of mycoplasmal pleural effusion by the polymerase chain reaction. *Arch Dis Child.* 1998;78:67-9.
22. Heffner JE, McDonald J, Barbieri C, Klein J. Management of parapneumonic effusions. Na analysis of physician practice patterns. *Arch Surg.* 1995;130:433-8.
23. Sahn AS. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Respir Dis.* 1993;148:813-7.
24. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in treatment of parapneumonic effusions and empiema. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2004, Issue 1. Art No.: CD002312. DOI:10.1002/14651858.CD002312.pub2.
25. Alkrinawi S, Chernick V. Pleural Infection in Children. *Sem Respir Infec.* 1996;11:148-54.
26. Berger HÁ, Morganroth ML. Immediate drainage of all patients with complicated parapneumonic effusions. *Chest.* 1990;97:731-5.

27. Poe RH, Marian MG, Israel RH, Allay MC. Utility of Pleural Analysis in Predicting Tube Thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. *Chest*. 1991;100:963-7.
28. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1700-08.
29. Munglani R, Kenney IJ. Paediatric parapneumonic effusions: a review of 16 cases. *Respir Med*. 1991;85:117-9.
30. Alkrinawi S, Chernick V. Pleural Fluid in Hospitalized Pediatric Patients. *Clin Pediatr*. 1996;35:5-9.
31. Hoff SJ, Neblett WW, Edwards KM, Heller RM, Pietsch JB, Holcomb GW, et al. Parapneumonic empyema in children: decortication hastens recovery in patients with severe pleural infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:194-9.
32. Chonmaitree T, Powel KR. Parapneumonic Pleural Effusion and Empyema in Children. *Clin Pediatr*. 1983;22:414-9.
33. Brook I. Microbiology of empyema in children and adolescents. *Pediatrics*. 1990;85:722-6.
34. Septimus E. Peural Effusion and Empyema. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin BR, ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Florida: WB Saunders; 2005. p. 846-53.
35. Davies CWH, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJO. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Méd*. 1999;160:1682-7.

**Influence of antibiotic therapy on laboratory evaluation of parapneumonic
pleural effusions**

Influência da antibioticoterapia na avaliação laboratorial das efusões pleurais
parapneumônicas

Becker, A; Zanella, M.I.; Amantéa, S.L.

*Post-graduation Department of Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas
de Porto Alegre - Hospital Da Criança Santo Antônio - Complexo Hospitalar Santa
Casa , Porto Alegre, RS*

Address for reprints:

Adriana Becker

Rua Cristóvão Colombo, 4105/1803, Torre C – CEP 90560-005

Porto Alegre – RS, Brasil; Fone: (51) 21039771

ABSTRACT

Objective

Therapeutic management of parapneumonic pleural effusions is controversial. The characteristics of pleural fluid (physical, bacteriological and biochemical) have been guiding the practice patterns adopted in most centers.

To describe the laboratory profile of parapneumonic pleural effusion (PPE) and to assess the influence of previous administration of antimicrobials.

Patients and Methods

Prospective cohort, designed in pediatric patients (1m-16 years old), with a PPE diagnosis established at a pediatric hospital (Hospital da Criança Santo Antônio – Brazil). In order to test potential differences of the action of previous antibiotic therapy (PA) on clinical evolution and laboratory evaluation, patients were divided into two groups. Results were analyzed by chi-squared test or Mann-Whitney ($\alpha=0.05$). The risk of associating biochemical analyses with empyema diagnosis was tested through odds ratio (OR), 95% confidence interval (CI 95%) and PA was controlled by multivaried analysis (logistic regression).

Results

One hundred and ten children were selected. PA was observed in 50% of the cases. Clinical evolution between both groups did not show differences. Differences were observed on PPE concerning appearance ($p=0.033$) and bacteriological identification ($p=0.023$). Biochemical analyses ($pH \leq 7.1$ e glucose ≤ 40 mg/dL) showed risk of association with empyema, even after PA adjustment. For pH, OR was 9.614 (IC95%:1.952-47.362; $p=0.005$) and for glucose, OR was 9.201 (IC95%:1.333-63.496; $p=0.024$).

Conclusions

Previous use of antimicrobials in PPE patients alters the result of bacteriological tests. However, it does not interfere significantly with the results of biochemical analyses.

Key words: parapneumonic pleural effusion, antibiotic, children.

INTRODUCTION

Acute respiratory infections are the main cause of morbimortality for infectious diseases under five years old in developing countries.^{1,2} In these patients, the presence of pleural effusion (PE) shows variable incidence rate (14.6 – 91%), evolving to empyema in 5 to 10% of the cases.^{1,3-5} In terms of evolution, the present clinical manifestations at diagnosis do not allow us to discriminate the existence of complications associated with pneumonia. Once the presence of PE is identified, it is mandatory that the fluid be analyzed in order to determine the therapeutic practice to be followed.^{3,5-8}

The characterization of empyema (presence of pus and/or the identification of an agent to the bacteriological analysis of the material) is the only factor accepted worldwide for the indication of thorostomy associated with antimicrobial therapy.^{5,9} Results of studies carried out in adults pointing to the importance of some PE biochemical analyses (pH, glucose, lactic dehydrogenase) are extended to the pediatric population by some authors.^{4,5,8} Therefore, it is extremely important to understand the behavior of these laboratory analyses in the pediatric population with parapneumonic pleural effusion (PPE) by the previous use of antimicrobials.

Like other infectious diseases that compromise the pediatric population, the result of body fluids laboratory analysis may be modified by the use of antimicrobials before the ultimate disease diagnosis. The role of previous antibiotic therapy is well established in patients with bacterial meningitis, changing the performance of the bacteriological or biochemical analysis of the cerebrospinal fluid (CSF).¹⁰⁻¹⁴ However, for the analysis of parapneumonic effusions in pediatric patients, such effect has not been analyzed, even considering that the prescription of antimicrobials prior to pleural fluid analysis is a frequent scenario.¹ The main objective of our study is to describe the laboratory profile (biochemical and bacteriological) of a pediatric population with PPE. As a secondary objective, we attempted to evaluate the influence of previous antibiotic therapy on the profile of pleural fluid.

PATIENTS AND METHODS

A contemporary cohort study was designed (prospective, cross-sectional and observational), in a population of pediatric patients with a diagnosis of parapneumonic pleural effusion between one month and 16 years old, assisted at the Emergency Service of Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brazil, from July 2001 to December 2005.

Diagnosis was established through clinical and radiological criteria (presence of fluid associated with ipsilateral lung infection). Every patient suspected with PPE was submitted to anteroposterior and lateral chest x-ray, as well as lateral projection with horizontal rays on the affected side. When identifying a radiopaque column, obtained by the presence of fluid at the lateral incidence larger than 10 mm, a diagnostic thoracocentesis was always recommended.^{7,15} Ultrasound evaluation was only indicated for patients with longer clinical evolution (more than five days) or at the suspicion of loculation to initial radiological analysis.

Patients with congenital or acquired immunodeficiencies; pleural effusion associated with other clinical situations (such as nephrotic syndrome, cardiopathy and tuberculosis); insufficient pleural fluid collection for laboratory dosing or processing out of established techniques were excluded from this study.

All patients with PPE who were submitted to diagnostic thoracocentesis were accompanied during hospitalization and their demographic and laboratory data, as well as clinical evolution, were transcribed to a standard form. Patients were divided into two groups for this study, according to the use of previous antibiotic therapy. The patient who was considered to have received antibiotics was the one who had received two doses of any antimicrobial in a period of up to 48 hours before clinical assistance and diagnostic thoracocentesis.

In the routine of the emergency service, after thoracocentesis was performed, the material (pleural fluid) was sent for the analysis of pH, glucose, lactic dehydrogenase (LDH), proteins, bacterioscopy and culture. Hemogram and hemoculture were simultaneously performed in all patients. From physical-chemical characteristics and the laboratory result of pleural fluid, the initial therapeutic plan was established.

After this procedure, patients were submitted to a new chest x-ray in order to detect post-thoracocentesis complications and assess the possibility of residual pleural effusion. The diagnosis of associated complications was established by the assistance team responsible for the patient's care.

All laboratory analysis procedures followed the technical norms recommended by the Institution's laboratory. The material for pH dosing was obtained in anaerobiosis, in a syringe previously washed with heparin 1:1000 UI and immediately sent to the laboratory protected by a rubber cork. Reading was performed by an ABL 5 gasometry device (Radiometer/Copenhagen, Denmark). Glucose measure was made through the GOG-PAP (oxidase-peroxidase) method with Merck® reactive, and the result expressed in mg/dL.¹⁶

The bacterioscopic evaluation of pleural effusion was performed by optical microscopy, by the use of Gram coloring. The identification of the germ involved in PPE was carried out by a bacteriological test grown on blood agar. At the presence of Gram-negative germ, suggestive of *Haemophilus influenzae*, the material was grown on chocolate agar. When another negative germ was identified, the material was grown on Mac Conkey agar for the differentiation of enterobacteria.¹⁷

The characterization of clinical evolution was determined by the need for invasive procedures indicated by the medical team assisting throughout the hospitalization period. For the analysis, clinical evolution was dichotomized between the performance of a simple thoracocentesis and the need for a more invasive procedure (chest drainage, video-assisted thoracic surgery). These two groups were responsible for the characterization of pleural effusion into a non-complicated parapneumonic pleural effusion and a complicated one.^{3,8} All therapeutic procedure was always determined by the assisting medical team, with no involvement by the researcher, following the clinical routines adopted by the Service.^{3,9,18}

The initial sample calculation was obtained through the analysis of literature data.^{1,7} For an estimated frequency of positive cultures of pleural fluid with 40% bacteria identification (patients with no previous use of antimicrobials) and 10% (patients with antimicrobials prescription), in a 1:1 ratio, considering a sample

power of 80% and 95% significance, a minimum number of 76 patients (38 per group) was estimated.

All patients had the informed consent signed by their parents or guardians and the study was approved by the Ethics and Research Committee of the Institution, under number 004/01.

For statistical analysis, data were entered on Excel (Microsoft®) and analyzed by the Statistical Package for Social Science (SPSS), version 10.0. Quantitative variables with symmetrical distribution were described through mean and respective standard deviation. At the presence of asymmetry for quantitative variables, median and percentiles 5-75% were used. For the description of category variables, absolute frequencies and percentages were used.

Comparisons of quantitative data were made through the U Mann-Whitney test in asymmetry situations. Chi-squared test was used in the comparison of category variables. In order to assess empyema predictors and control possible confounding variables, logistic regression model analysis was used. The significance level adopted (α) in this study was 0.05.

RESULTS

During the period of July 2001 through December 2005, 117 patients with samples of parapneumonic effusions collected through thoracocentesis were included in this study. Out of these, seven patients (6%) were excluded: five with pleural effusion due to another etiology (tuberculosis) and two for insufficient material sample. Finally, 110 children with parapneumonic pleural effusion were submitted to the investigation protocol and had their characteristics described in table 1.

Average time from the onset of symptoms until the performance of thoracocentesis was 6.41 ± 3.33 . In 100% of the cases, presented lobar pneumonia and, out of these, 5.5% had already shown pneumatoceles in the radiological evaluation. As far as the topographic location of the lesion is concerned, the right side was more affected, with PE occurring in 59 children (53.6%), left side compromising occurred in 34 children (30.9%) and bilateral compromising in 17 children (15.5%).

Ultrasound evaluation was performed in 57 (51.8%) patients and, out of these 61.4% showed septations at the initial test. Concerning the appearance of the pleural fluid and the presence of limp fluid, it occurred in 33 (30%), turbid in 46 (41.8%) and purulent in 23 (20.9%) of the patients. Bacterioscopic test was positive in 27 cases (24.5%) and culture showed bacteria growth in 25 (22.7%). All patients whose culture test was positive had correlation with the bacterioscopic test. In two patients, bacteriological identification occurred only in Gram.

Pneumothorax and subcutaneous emphysema were the complications most frequently associated with thoracentesis, having occurred in 11.8% of patients. The need for any complementary surgical intervention, which characterized pleural effusion as complicated, occurred in 76 (69%) patients.

In 50% of the cases (n = 55 patients) there was record of previous use of antimicrobials, characterized by a minimum period of 48 hours before hospitalization. After analyzing the groups comparatively towards the previous use of antimicrobials or not, about the analysis of the clinical characteristics previously described in table 1, we have not identified any difference between the groups for all the other variables ($p > 0.05$).

Considering the influence of the use of microbials administered prior to thoracentesis and later analysis of pleural fluid, we observed a decrease in the identification of the etiologic agent at 64%. We were able to observe difference in the pleural fluid analysis concerning its physical appearance ($p = 0.033$) and the identification of the agent through bacteriological analysis ($p = 0.023$). The bacteriological blood analysis (hemoculture) also showed statistically significant difference between the groups influenced by previous antibiotic therapy ($p = 0.033$) (table 2).

Analyzing the biochemical parameters of pleural effusion individually, we observed that low pH and glucose has a higher risk of association with the development of empyema. For pH, odds ratio (OR) was 11.139 (confidence interval 95%, CI95%: 2.28-54.4) with $p = 0.003$. For glucose, OR was 8.351 (CI95%: 1.20-58.12) with $p = 0.032$. As LDH increase is concerned, we have not observed significant association with the development of empyema, OR was 0.53 (CI95%: 0.54-5.22) with $p = 0.58$.

When analyzing these variables together, after control through multi-varied analysis (logistic regression), considering the previous use of microbials as a potential confounding effect, we have observed that results remained unaltered (table 3).

Table 1 - Patients' general characteristics

Characteristics	N = 110
Age (months)*	41.4±30.7
Male Gender, f (%)‡	33 (19.7-56.2)†
Signs and symptoms f(%)‡§	58 (52.7)
Fever	108 (98.2)
Cough	95 (86.4)
Dyspnea	49 (44.5)
Vomit	39 (35.5)
Loss of appetite	41 (37.3)
Moaning	37 (33.6)
Chest Pain	24 (21.8)
Abdominal Pain	25 (22.7)
Prostration	18 (16.4)
Effusion Side f (%)‡	
Right	65 (59.1)
Left	42 (38.2)
Bilateral	3 (2.7)
PL Biochemical Analysis	
pH*	7.42±0.54
Glucose*	45.55±37.24
Proteins*	4.24±0.89
LDH†	2.551.5 (1.087.5- 8.951.0)
PL Blood Bacteriological Analysis f (%)‡	
Positive pleural fluid culture	25 (22.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22 (88.0)
<i>Haemophilus sp</i> ¶	1 (4.0)
<i>Staphylococcus sp</i>	1 (4.0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (4.0)
Positive hemoculture f (%)	19 (17.3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (68.4)
<i>Haemophilus sp</i>	2 (10.5)
<i>Staphylococcus sp</i>	2 (10.5)
Other germs#	2 (10.5)

*Data presented as mean±standard deviation; †Data presented as median (IQ 25-75%); ‡Data presented as absolute number (percentage); §The same patient may present more than one sign or symptom; || There was no difference or predominance in the identification of bacteria in the different ages; ¶The patient showed growth of two associated germs: *Haemophilus sp* and *Streptococcus pneumoniae*; #Other germs were: enterococcus in one patient and the association of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus sp.* in another.

Table 2 - Comparison of the characteristics between patients with and without the use of antibiotic therapy

Characteristics	Previous use of antibiotics n=55	Without previous use of antibiotics n=55	Value p
Age. months*†	27 (15-61)	37 (24-52)	0.152
Male gender‡§	31 (56.4)	27 (49.1)	0.567
Purulent ppearance‡§	6 (12)	17 (32.7)	0.033
Presence of septations on chest ultrasound‡§	21 (65.6)	14 (56)	0.641
pH ≤ 7.1‡§	11 (23.4)	20 (41.7)	0.093
Glucose (≤ 40 mg/dL) ‡§	19 (36.5)	30 (56.6)	0.062
LDH (≥1.000 UI/L) ‡§	37 (78.7)	29 (74.4)	0.825
Positive Gram‡§	8 (14.5)	19 (34.5)	0.027
Positive PE culture‡§¶	7 (12.7)	18 (32.7)	0.023
Positive hemoculture‡§	5 (9.4)	15 (27.3)	0.033
Leukocyte in the blood (cells/mm ³)*†	15.190 (11.530-20.367)	16.460 (9.400-22.200)	0.964
Leukocyte in the PE (cells/mm ³)*†	4.500 (1.082-9.370)	5.400 (563-20.590)	0.568
Complicated PPE‡§#	34 (61.8)	42 (76.4)	0.149
Time at the hospital*†	13 (10-18)	15 (12-20)	0.143

*Mann-Whitney test;

†Data presented as median (IQ 25-75%);

‡Qui-squared (x²);

§Data presented as absolute number (percentage);

|| LDH: Lactic dehydrogenase;

¶PE: Pleural effusion;

#Complicated PPE: need for any surgical procedure (chest drainage and/or videolaparoscopy).

Table 3 - Evaluation of the biochemical parameters at the development of empyema with adjustment for the previous use of antimicrobials through logistic regression

Variáveis	RC ajustado†	IC 95%‡	Value p
pH			
≤ 7.10	9.614	(1.952 – 47.362)	0.005*
Glucose			
≤ 40 mg/dL	9.201	(1.333 – 63.496)	0.024*
LDH			
≥ 1.000 UI/L	0.693	(0.064 – 7.459)	0.763

*p ≤ 0.05

†Adjusted OR: adjusted odds ratio for the use of antimicrobials in the 48 hours prior to the material collection for analysis

‡CI 95%: confidence interval of 95%

DISCUSSION

Despite being a prevalent clinical situation, especially in developing countries, the management of parapneumonic pleural effusions is still controversial.^{1,2} Pleural fluid analysis has been the main tool to guide the complementary treatment and antibiotic therapy in these patients.

However, up to the present, no study has been designed to assess the influence of antibiotic therapy prior to parapneumonic pleural fluid analysis, i.e., what the possible interferences and changes in biochemical and bacteriological behavior of pleural effusions secondary to treatment are.

Studies have been suggesting that blood and pleural fluid of patients treated with antibiotics before hospitalization show lower performance at the bacteriological analysis in order to identify the etiological agent involved.¹⁹ Such factor has been encouraging the development of alternative laboratory techniques to increase etiological identification (polymerase chain reaction, detection of capsular antigens).^{20,21}

Our results confirm that the use of previous antibiotic therapy may influence the performance of the bacteriological test (pleural fluid and blood) significantly. Bacterioscopic test, as well as PE culture and hemoculture showed higher rate of bacteria identification when no antimicrobial was used. Therefore, the use of antimicrobials before pleural fluid analysis may reduce the identification of PE agent and, consequently, influence all therapeutic strategy to be applied. However, in our study there was no increase in hospitalization time or the need for more surgical procedures when both groups were evaluated separately.

Harper and collaborators showed that hemoculture of patients diagnosed with bacteremia showed no identification of the etiologic agent involved when previous antibiotic therapy was used.¹⁹ When analyzing the CSF of patients with meningitis, Kanegaye and collaborators verified that the previous use of antimicrobials could lead to liquor sterilization after one hour from the beginning of endovenous treatment.¹¹ Other studies point to similar results, with liquor sterilization in 48-72 hours after the beginning of the treatment with antibiotics in up to 99% of the cases.^{10,13,14}

Literature also mentions the biochemical parameters of pleural fluid for the early indication of thoracic drainage ($\text{pH} \leq 7.10$, $\text{glucose} \leq 40 \text{ mg/dL}$ e $\text{LDH} \geq 1,000 \text{ U/L}$).^{9,22-24} Some authors have been showing low performance of these variables, in an attempt to early identify patients who may benefit from the placement of a thoracostomy tube.²⁵⁻²⁹

Although the criteria devised by Light and collaborators¹⁸ are adopted as clinical routine in several centers, they are still frequently criticized.^{23,25-27} Berger and collaborators show a favorable evolution in a series of patients with PPE that would be classified as complicated, just by the use of antimicrobials.²⁶ After analyzing Light's criteria for the decision of surgical drainage, Poe and collaborators concluded that they have low sensibility despite their high specificity.²⁷ Some international clinical consensus leading to the pediatric management of PPE do not mention biochemical analyses of pleural fluid as important for the establishment of practice patterns.⁶

Although the primary goal of our study was not to assess the accuracy of biochemical parameters on recommending the most appropriate therapy, we have observed that pH, glucose and LDH are not significantly influenced by the previous

use of antimicrobials. Rothrock and collaborators concluded that biochemical parameters (glucose and protein), assessed by the CSF, do not alter significantly with the previous use of antimicrobials in patients with bacterial meningitis.¹² Similar results were shown by Blazer and collaborators in the assessment of cellularity, glucose, proteins and the percentage of CSF polymorphonuclears with the use of antibiotics prior to collecting material for analysis.¹⁴

We analyzed the individual risk of biochemical parameters being associated with empyema, considering the cut points recommended by the literature. It was elevated for pH values ≤ 7.1 [OD:11.139 (CI95%: 2.28-54.40); $p=0.003$], as well as glucose ≤ 40 mg/dL [OD: 8.351 (CI95%:1.20-58.12); $p=0.032$]. This assumes greater significance when noting that risk rates are little modified with adjusted analysis for the previous use of antimicrobials. For a pH value of ≤ 7.1 OR was 9.614 (CI95%:1.95-47.36; $p=0.005$) and for glucose ≤ 40 mg/dL, OR was 9.201 (CI95%:1.33-63.49; $p=0.024$). Therefore, unlike what occurred in the PE bacteriological analysis, in case biochemical parameters are values for the recommendation of any procedure, they do not seem to be influenced by the previous administration of antimicrobials.

Even though our study can be considered a large series of pediatric patients with parapneumonic pleural effusion, when compared to the description of other studies with similar characteristics,^{1,29-32} it has a few limitations.

As expected, the identification of the etiological agent involved was low (22.7%). This fact has been common and has multiple causes. It can be attributed to frequent administration of antimicrobials after a presuming disease diagnosis and use of laboratory techniques devised for pleural fluid processing (subjected to interference in several steps), as causes of potential influence.^{33,34}

Our series points to the use of previous antibiotic therapy at a higher percentage than the ones mentioned in other studies. Davies and collaborators described the previous use of antibiotics in 39% of PPE patients, whereas our results point to 50% rates.³⁵

The characterization of previous antibiotic therapy (administration of at least two doses of any antimicrobial in a period of up to 48 hours prior to diagnostic thoracocentesis) may also favor the occurrence of certain downsides. We do not have any control over the blood level of the medicine administered, or can we

confidently establish that the medication was correctly administered. Thus, we could infer that the performance of the bacteriological test could be even worse and the interference of previously administered antimicrobials, more outstanding.

On the other hand, we cannot fail to consider that a non-modification of biochemical parameters may have occurred due to inappropriate antimicrobial prescription, i.e., absence of any clinical effect. We consider it possible but quite unlikely, once the effect over bacteriological analysis was relevant.

Therefore, we can conclude that the previous use of antimicrobials in patients with parapneumonic pleural effusion alters the results of Gram, culture and hemoculture tests. Nevertheless, it does not interfere significantly with the results of biochemical analyses (pH, glucose and LDH), devised by some authors for the recommendation of thoracostomy.

REFERENCES

- 1 Cirino LMI, Gomes FMS, Batista BN. The etiology of extensive pleural effusions with troublesome clinical course among children. *São Paulo Med J* 2004;122:269-272
- 2 Nascimento-Carvalho CM, Souza-Marques HH. Recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária. *Rev Panam Salud Publica* 2004;15:380-387
- 3 Fraga JC, Kim P. Abordagem cirúrgica da efusão pleural parapneumônica e suas complicações. *J Pediatr* 2002;78(supl 2):S161-S170
- 4 Strange C, Sahn SA. Management of Parapneumonic Pleural Effusion and Empyema. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:539-559
- 5 Heffner JE. Infection of the pleural space. *Clin Chest Med* 1999;20:607-622
- 6 Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, *et al.* BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60(Suppl I):i1-i21
- 7 Light RW. Parapneumonic Effusion and Empiema. *Clin Chest Med* 1985;6:55-62
- 8 Chapman SJ, Davies RJO. The management of pleural space infections. *Respirology* 2004;9:4-11

- 9 Heffner JE. Indications for draining a parapneumonic effusion: An Evidence-Based Approach. *Sem Res Infect* 1999;14:48-58
- 10 Bonadio WA, Smith D. Cerebrospinal Fluid Changes after 48 Hours of Effective Therapy for Hemophilus Influenzae Type B Meningitis. *Am J Clin Pathol* 1990;94:426-428
- 11 Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar Puncture in Pediatric Bacterial Meningitis: Defining the Time Interval for Recovery of Cerebrospinal Fluid Pathogens After Parenteral Antibiotic Pretreatment. *Pediatrics* 2001;108:1169-1174
- 12 Rothrock SG, Green SM, Wren J, et al. Pediatric Bacterial Meningitis: Is Prior Antibiotic Therapy Associated With an Altered Clinical Presentation? *Ann Emerg Med* 1992;21:146-152
- 13 Dunbar SA, Eason RA, Musher DM, et al. Microscopic Examination and Broth Culture of Cerebrospinal Fluid in Diagnosis of Meningitis. *J J Clin Microbiol* 1998;36:1617-1620
- 14 Blazer S, Berant M, Alon U. Bacterial meningitis. Effect of Antibiotic Treatment on Cerebrospinal Fluid. *Am J Clin Pathol* 1983;80:386-387
- 15 Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980;69:507-512
- 16 Merck.com [site na Internet]. São Paulo: Merck SA [atualizado 16 de fevereiro 2007; citado 17 de fevereiro 2007]. Disponível em: <http://www.merckla.com/mbra-quimica>. Accessed January 19, 2006.
- 17 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Descrição dos Meios de Cultura Empregados nos Exames. Available at: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia/mod_4_2004.pdf. Accessed January 20, 2006.
- 18 Light RW. A New Classification of Parapneumonic Effusions and Empyema. *Chest* 1995;108:299-301
- 19 Harper MB, Bachur R, Fleisher GR. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:760-767
- 20 Nunes AA, Camargos PA, Costa PR, et al. Antigen detection for the diagnosis of pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:135-139

- 21 Narita M, Matsuzono Y, Itakura O, et al. Analysis of mycoplasmal pleural effusion by the polymerase chain reaction. *Arch Dis Child* 1998;78:67-69
- 22 Heffner JE, McDonald J, Barbieri C, et al. Management of parapneumonic effusions. Na analysis of physician practice patterns. *Arch Surg* 1995;130:433-438
- 23 Sahn AS. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Respir Dis.* 1993;148:813-817
- 24 Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in treatment of parapneumonic effusions and empiema. *Cochrane Database of Syst Rev* 2004, Issue 1. Art No.: CD002312. DOI:10.1002/14651858.CD002312.pub2
- 25 Alkrinawi S, Chernick V. Pleural Infection in Children. *Sem Respir Infec* 1996;11:148-154
- 26 Berger HÁ, Morganroth ML. Immediate drainage of all patients with complicated parapneumonic effusions. *Chest* 1990;97:731-735
- 27 Poe RH, Marian MG, Israel RH, Allay MC. Utility of Pleural Analysis in Predicting Tube Thocostomy/decortication in parapneumonic effusions. *Chest* 1991;100:963-967
- 28 Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1700-1708
- 29 Munglani R, Kenney IJ. Paediatric parapneumonic effusions: a review of 16 cases. *Respir Med* 1991;85:117-119
- 30 Alkrinawi S, Chernick V. Pleural Fluid in Hospitalized Pediatric Patients. *Clin Pediatr* 1996;35:5-9
- 31 Hoff SJ, Neblett WW, Edwards KM, et al. Parapneumonic empyema in children: decortication hastens recovery in patients with severe pleural infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:194-199
- 32 Chonmaitree T, Powel KR. Parapneumonic Pleural Effusion and Empyema in Children. *Clin Pediatr* 1983;22:414-419
- 33 Brook I. Microbiology of empyema in children and adolescents. *Pediatrics* 1990;85:722-726

34 Septimus E. Pleural Effusion and Empyema. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin BR, ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. Florida: WB Saunders; 2005. p. 846-53

35 Davies CWH, Kearney SE, Gleeson FV, et al. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1682-1687

APÊNDICE A – Documento do Conselho de Ética



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Américo Dias, 285 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585
 CEP 90020-190 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92.815.000/0001-68
 Site: www.santaensa.org.br - E-mail: atividades@irsantaensa.org.br



Programa de Controle de Qualidade

PARECER Nº 257/07

Protocolo CEP nº: 272/00

Data de Entrada: 20/12/00

Data da Reavaliação: 26/06/07

Pesquisador Responsável: Dra. Ana Paula Pereira Silva

Instituição: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

O Comitê de Ética em Pesquisa da **IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE** CEP/ISCMPA, no uso de suas atribuições, conforme Regimento Interno, avaliou e aprovou em 26/06/07 os documentos ref. ao projeto de pesquisa intitulado, "*O papel do fator de necrose tumoral no derrame pleural parapneumônico*", considerando que os mesmos atendem as exigências previstas na legislação vigente do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde, demonstradas através dos documentos abaixo aprovados e parecer transcrito:

"Após avaliação do artigo: "Influence of antibiotic therapy on laboratory evaluation of parapneumonic pleural effusions", em fase de submissão para publicação na revista CHEST, o qual utiliza dados secundários do estudo: Fator de Necrose Tumoral em Efusão Pleural Parapneumônica na Criança, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas".

Membros do Comitê de Ética em Pesquisa:

- Dr. Cláudio Telöken, médico – Coordenador do CEP
- Dr. João Carlos Goldani, Médico
- Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão, Médico
- Dr. Marcelo Garcia da Rocha, Médico – Vice-Coordenador do CEP
- Dra. Ana Guardiola, Médica
- Dr. Carlos Franco Voegeli, Especialista em Análises Clínicas
- Léria Rosane Holsbach, Engenheira Clínica
- Norma Elisabeth R. Heinzelman, Usuária da Instituição
- Vera Maria Santufé, Especialista em Análise Clínicas
- Dr. Sérgio Luís Amantéa, Médico
- Jocimar Prates Muller, Fisioterapeuta
- Elen Maria Bandeira Borba, Rep. Conselho Municipal de Saúde
- João Manoel Prates Piccoli, Padre
- Carolina Koch, Advogada

Porto Alegre, 26 de Junho de 2007.

Dr. Cláudio Telöken
 Coordenador do CEP-ISCMPA

ANEXO A - Termo de Consentimento para a Pesquisa

Termo de Consentimento para a Pesquisa

Eu.....fui informada que neste hospital está sendo realizada uma pesquisa sobre pneumonia com derrame pleural. Fui informado (a) que o derrame pleural é o acúmulo de líquido entre as pleuras do pulmão devido à infecção e que o exame deste líquido é feito em todos os pacientes. Para a realização desse estudo será coletado uma pequena quantidade de líquido pleural que normalmente seria desprezado, além de sangue para os exames laboratoriais.

Foi-me garantido que se houver recusa na participação da pesquisa, não haverá nenhuma alteração no tratamento da criança.

Porto Alegre,.....de.....de 200....

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

ANEXO B – Protocolo de Pesquisa

Protocolo de Pesquisa

A. Dados de identificação:

Nº.....

Nome:.....

Registro:.....

Data de nascimento:...../...../.....

Data de internação:...../...../.....

B. Dados da anamnese:

2. Sexo: (1) masculino (2) feminino

3. Sintomas:

a) febre: (1) sim (2) não

b) dispnéia: (1) sim (2) não

c) tosse: (1) sim (2) não

d) dor torácica: (1) sim (2) não

e) dor abdominal: (1) sim (2) não

f) gemência: (1) sim (2) não

g) vômitos: (1) sim (2) não

h) inapetência: (1) sim (2) não

i) outros_____

4. Antibiótico nas últimas 48 h: (1) sim (2) não

5. Tratamento adequado: (1) sim (2) não

C. Radiografia de tórax:

6. Lado do derrame: (1) dir (2) esq (3) bilateral

7. Pneumatocele: (1) sim (2) não

8. Ecografia: (1) sim (2) não

9. Septação: (1) sim (2) não

D. Análise laboratorial:

10. Data da toracocentese:/...../.....

11. Dias de doença antes da toracocentese:dias

12. Volume retirado:ml

13. Cor do líquido: (1) amarelo citrino (2) sanguinolento

14. Aspecto do líquido: (1) límpido (2) turvo (3) purulento

15. Análise bioquímica do líquido pleural:

a) pH: _____

b) Glicose: _____

c) Proteína: _____

d) LDH: _____

d) Gram LP: (1) negativo (2) positivo

e) Cultural LP: (1) negativo (2) positivo.

Se sim, qual? _____

16. Hemocultura: (1) negativo (2) positivo (3) não se aplica

Se sim, qual? _____

E. Complicações da toracocentese (24h):

(1) pneumotórax (2) hemotórax (3) enfisema sub-cutâneo

(4) outra.....

F. Evolução:

(1) somente toracocentese

(2) drenagem de tórax fechada

(3) pleuroscopia

(4) segmentectomia

H. Antibiótico inicial:

(1) penicilina (2) cefuroxima (3) cloranfenicol

(4) oxacilina (5) outro:.....

I. Alta:/...../.....

ANEXO C – Carta para a Revista

January 15, 2008.

Jerold F. Lucey, MD
Pediatrics Editorial Office

Dear Dr Lucey

**SUBJECT: Influence of Antibiotic Therapy on Laboratory Evaluation of
Parapneumonic Pleural Effusions**

Enclosed is a manuscript presenting the Influence of Antibiotic Therapy on
Laboratory Evaluation of Parapneumonic Pleural Effusions.

We the authors further state that:

The manuscript is being submitted only to Pediatrics, the it will not be submitted elsewhere, and should it published in Pediatrics, that it will not be published elsewhere – either in similar form or verbatim – without permission of the editors.

- We are responsible for the report research.
- We have participated in the concept and design; analysis and interpretation of data; drafting or revising of the manuscript, and that we have approved the manuscript as submitted.
- We have disclosed any affiliation, financial agreement, or other involvement of any author with any company whose product figures prominently in the submitted manuscript so that the editors can discuss with the affected authors whether to print this information and in what manner.

Thank you for your consideration,

Adriana Becker, MD
Malba Inaja Zanella, MD
Sérgio Luís Amantéa MD, PhD

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)