

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LEANDRO APARECIDO RAVSKI

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL E MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO
INTRACRANIANA EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA**

PONTA GROSSA

2016

LEANDRO APARECIDO RAVSKI

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL E MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO
INTRACRANIANA EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA**

Dissertação apresentada para o Exame Geral de
Qualificação de Mestrado do Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas, da
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Romaiana Picada Pereira

PONTA GROSSA

2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

R252 Ravski, Leandro Aparecido
Avaliação laboratorial e monitoração
não invasiva da pressão intracraniana em
crianças com pneumonia/ Leandro Aparecido
Ravski. Ponta Grossa, 2016.
100p.

Dissertação (Mestrado em Ciências
Farmacêuticas - Área de Concentração:
Fármacos, Medicamentos e Biociências
Aplicadas à Farmácia), Universidade
Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos
Rebuglio Velloso.

Coorientadora: Prof^a Dr^a Romalana
Picada Pereira.

1.Não invasivo. 2.Morfologia.
3.Inflamação. I.Velloso, José Carlos
Rebuglio. II. Pereira, Romalana Picada.
III. Universidade Estadual de Ponta
Grossa. Mestrado em Ciências
Farmacêuticas. IV. T.

CDD: 615.8

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA, NÚMERO DA ATA 05/2016, DO MESTRANDO LEANDRO APARECIDO RAVSKI REALIZADO NO DIA 22 DE FEVEREIRO DE 2016, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

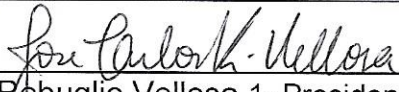
Aos vinte e dois dias de fevereiro de dois mil e dezesseis, às 14h e 30min na sala 115, bloco M, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em seção pública sob a presidência do Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso (UEPG) reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas do mestrando Leandro Aparecido Ravski na linha de pesquisa: Fármacos, medicamentos e biociências aplicadas à farmácia/avaliação clínico/laboratorial de processos fisiopatológicos, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): Dionízia Xavier Scomparin (UEPG) e Omar Kdudsi Khalil (IFPR). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu - se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título do trabalho foi: "Avaliação de Parâmetros Laboratoriais e da Pressão Intracraniana em Crianças com Pneumonia Através de Método Inovador Não Invasivo". Encerrado a defesa, a banca pronunciou-se APROVADO a dissertação, considerado como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. O aluno deverá entregar, no prazo de até 60 dias, a versão definitiva da dissertação de Mestrado, com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

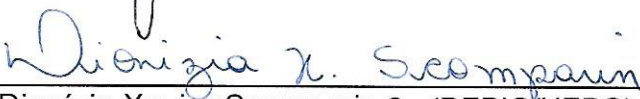
Observações (se necessário): _____

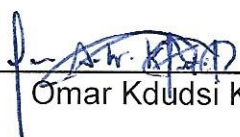
Alteração de título: sim ☒ não ☐

Novo título:

AVALIAÇÃO LABORATORIAL E MONITORAÇÃO NÃO - INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA


José Carlos Rebuglio Velloso 1- Presidente (DECLIN – UEPG)


Dionízia Xavier Scomparin 2 - (DEBIO/UEPG) – Titular


Omar Kdudsi Khalil 3 - (IFPR) – Titular

Ponta Grossa, 22 de Fevereiro de 2016.

À Gabriela, pessoa com quem amo
partilhar a vida. Com você tenho me
sentido mais vivo de verdade. Obrigado
pelo carinho, pela paciência e por sua
capacidade de me trazer abrigo na correria
de cada dia.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades encontradas neste período de estudos.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso pelo apoio desde o início desta etapa tão importante da minha vida e pela sabedoria com que me guiou nesta caminhada.

Agradeço a todos os professores por me proporcionar o conhecimento, não somente me ensinando, mas por terem me feito aprender. Com suas palavras de apoio e incentivo, possibilitando a evolução pessoal no conhecimento e escrita.

Gostaria de registrar também o meu reconhecimento à minha família que me apoiou desde a minha graduação.

Aos meus amigos e colegas que direta ou indiretamente participaram desta etapa de pós-graduação.

Enfim, agradeço a todos que de qualquer forma contribuíram para a realização deste trabalho de pesquisa.

O que prevemos raramente ocorre; o que menos esperamos geralmente acontece. (Benjamin Disraeli)

Quando você acha que sabe todas as perguntas, vem a vida e muda todas as respostas. (Bob Marley)

RESUMO

A pneumonia é uma doença aguda, caracterizada pela inflamação do parênquima do tecido pulmonar. É a doença respiratória de maior incidência no mundo. Ocorrem aproximadamente 150 milhões de casos em crianças menores de 5 anos a cada ano, e aproximadamente 2 milhões resultam em morte. Na pneumonia, o dano ao tecido pulmonar ocorre devido à liberação das espécies reativas do oxigênio, causando aumento do estresse oxidativo, devido à formação de radicais livres. Na busca de novas alternativas para auxiliar no diagnóstico da pneumonia, a avaliação de possíveis variações na pressão intracraniana (PIC) frente à infecção pulmonar pode ter grande importância. Pesquisadores desenvolveram um novo sistema de aferição da PIC totalmente não invasivo, que alterou o curso da história da neurociência. Este trabalho tem o objetivo de trazer novos dados à comunidade científica, caracterizando ondas de PIC normais para um grupo de crianças saudáveis e investigando possíveis alterações em crianças diagnosticadas com pneumonia. Este estudo incluiu 96 voluntários, divididos em dois grupos: Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia) e Controle (crianças saudáveis). Houve a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma, dosagens bioquímicas, marcadores inflamatórios, capacidade antioxidante total do soro e atividade da catalase. Além da realização do monitoramento da PIC com a utilização da nova tecnologia não invasiva. Ocorreu aumento significativo na glicemia, nos parâmetros inflamatórios, nos parâmetros hematológicos (leucócitos totais, neutrófilos, bastonetes e segmentados) e na capacidade antioxidante total do soro para o grupo Teste. Uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, colesterol total, HDL, LDL, hemoglobina e hematócrito foram significativamente diminuídos no grupo Teste. Ainda houve diferença estatística entre os grupos na análise da PIC. Nosso estudo mostrou o comportamento da PIC em crianças, identificando alterações nos dois grupos estudados, não demonstrando relação direta com a pneumonia. Este estudo serviu para introduzir este inovador aparelho de monitoramento da PIC, totalmente não invasivo, que vem revolucionando a neuromedicina, sem a necessidade de trepanação do crânio, podendo agora, qualquer população ser estudada sem riscos ao voluntário do estudo.

Palavras-chave: Não invasivo. Morfologia. Inflamação.

ABSTRACT

Pneumonia is an acute disease characterized by inflammation of the lung parenchyma tissue. It is a respiratory disease with the highest incidence in the world. There are approximately 150 million cases in children under 5 years each year, and approximately 2 million result in death. In pneumonia, the damage to the lung tissue occurs due to the release of reactive oxygen species, causing increased oxidative stress due to the formation of free radicals. In the search for new alternatives to assist in the diagnosis of pneumonia, the assessment of possible variations in intracranial pressure (ICP) compared to pulmonary infection can be of great importance. Researchers have developed a new ICP measurement system completely non-invasive, which changed the course of history of neuroscience. This work aims to bring new data to the scientific community, characterizing normal PIC waves to a group of healthy children and investigating possible changes in children diagnosed with pneumonia. This study included 96 volunteers, divided into two groups: Test (hospitalized children diagnosed with pneumonia) and control (healthy children). There was the realization of the following laboratory tests: blood count, biochemical tests, inflammatory markers, serum total antioxidant capacity and catalase activity. In addition to the completion of the ICP monitoring with the use of new non-invasive technology. There was a significant increase in blood glucose, the inflammatory parameters in hematological parameters (total leukocytes, neutrophils, rods and targeted) and total serum antioxidant capacity of the test group. Urea, creatinine, total protein, albumin, total cholesterol, HDL, LDL, hemoglobin and hematocrit were significantly decreased in the test group. Although there was no statistical difference between the groups in terms of PIC. Our study showed the PIC's behavior in children, identifying changes in both groups, showing no direct relationship with pneumonia. This study served to introduce this innovative monitoring unit pic completely non-invasive, which has revolutionized the neuromedicina without the need for trepanation of the skull, can now be studied without any population risks to volunteer study.

Keywords: Noninvasive. Morphology. Inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Desequilíbrio entre antioxidantes e ERO resultando no estresse oxidativo.....	25
Figura 2 -	Tipos de monitores intracranianos invasivos.....	31
Figura 3 -	Monitoramento invasivo com cateter intraventricular.....	33
Figura 4 -	Posicionamento dos sensores invasivos e minimamente invasivos.....	35
Figura 5 -	Sensor utilizado no aparelho de monitoramento minimamente invasivo.....	35
Figura 6 -	Esquema simplificado do equipamento de monitoramento da pressão intracraniana minimamente invasivo. Evolução dos aparelhos de monitoramento da PIC.....	36
Figura 7 -	Tela de monitoramento da PIC. Software Braincare.....	37
Figura 8 -	Posicionamento do sensor no couro cabeludo.....	38
Figura 9 -	Formato característico da onda da PIC (superior) e cérebro com complacência diminuída (inferior).....	39
Figura 10 -	Características de Idade e Gênero da amostra estudada	51
Figura 11 -	Média e desvio padrão do perfil bioquímico (glicemia, uréia e creatinina).....	53
Figura 12 -	Média e desvio padrão do perfil bioquímico (proteínas totais, albumina e globulina).....	54
Figura 13 -	Média e desvio padrão do perfil bioquímico (ácido úrico, TGO e TGP).....	55
Figura 14 -	Média e desvio padrão do perfil lipídico.....	56
Figura 15 -	Média e desvio padrão de indicadores de processos inflamatórios (VHS, PCR e alfa-1 glicoproteína ácida).....	57
Figura 16 -	Média e desvio padrão do eritrograma.....	58
Figura 17 -	Média e desvio padrão do leucograma (leucócitos totais, neutrófilos, segmentados e bastonetes).....	59
Figura 18 -	Média e desvio padrão do leucograma (eosinófilos, linfócitos e monócitos).....	60

Figura 19 - Média e desvio padrão do leucograma (basófilos e linfócitos atípicos).....	61
Figura 20 - Média e desvio padrão de atividade antioxidante (atividade da catalase e % de captura do ABTS).....	64
Figura 21 - Distribuição percentual dos escores da Pressão Intracraniana.....	65
Figura 22 - PIC. O dado apresentou problemas para ser analisado, devido ao excesso de movimentação ou baixa sensibilidade.....	66
Figura 23 - PIC. O paciente apresentou morfologia da pressão intracraniana dentro do padrão estabelecido na literatura ($P1 > P2 > P3$). $R = 1,65$.	67
Figura 24 - PIC. O paciente apresentou alteração na morfologia da pressão intracraniana, a amplitude do pico P2 se aproximou da amplitude do pico P1. $R = 1,03$	68
Figura 25 - PIC. O paciente apresentou alteração na morfologia da pressão intracraniana ($P1 < P2 > P3$). $R = 0,8$	69
Quadro 1 - Etiologia das pneumonias comunitárias de acordo com a idade....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Perfil bacteriano em crianças internadas acometidas por pneumonia adquirida na comunidade.....	21
Tabela 2 -	Antibioticoterapia indicada para pacientes internados por idade....	23
Tabela 3 -	Características de acordo com a etnia da amostra estudada.....	51
Tabela 4 -	Parâmetros bioquímicos e hematológico distribuídos de acordo com os valores de referência para sexo e idade para os dois grupos estudados.....	61
Tabela 5 -	Parâmetros hematológicos distribuídos de acordo com os valores de referência para sexo e idade para os dois grupos estudados....	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BGN	Bacilos Gram-negativos
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ERN	Espécies reativas do nitrogênio
ERO	Espécies reativas do oxigênio
FNT	Fator de necrose tumoral
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
HIC	Hipertensão intracraniana
HOCl	Ácido hipocloroso
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IRA	Infecções respiratórias agudas
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MDA	Malondialdeído
mV	Milivolt
PACs	Pneumonias adquiridas na comunidade
PCR	Proteína C-reativa
PCT	Procalcitonina
PIC	Pressão intracraniana
PPC	Pressão de perfusão sanguínea
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
TCE	Trauma cranioencefálico
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VSR	Vírus sincicial respiratório

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	A PNEUMONIA.....	16
2.1.1	Classificação das pneumonias.....	17
2.1.2	Sinais e sintomas.....	19
2.1.2.1	<i>Febre.....</i>	19
2.1.2.2	<i>Tosse.....</i>	21
2.1.2.3	<i>Dispnéia e/ou taquipnéia.....</i>	22
2.1.2.4	<i>Estertores e Sibilos.....</i>	23
2.1.2.5	<i>Outros sinais e sintomas.....</i>	24
2.1.3	Fatores de risco.....	25
2.1.4	Diagnóstico.....	26
2.1.5	Etiologia.....	28
2.1.6	Prevenção e Tratamento.....	30
2.1.7	Epidemiologia.....	33
2.2	ESTRESSE OXIDATIVO.....	34
2.2.1	Radicais livres e oxidantes.....	35
2.2.2	Antioxidantes endógenos.....	36
2.3.2	PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC).....	38
2.3.1	Monitoramento Invasivo.....	39
2.3.2	Monitoramento Não Invasivo.....	42
3	OBJETIVOS.....	50
3.1	GERAL.....	50
3.2	ESPECÍFICOS.....	50
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	51
4.1	AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA.....	53
4.1.1	Hemograma Completo.....	53
4.1.2	VHS (velocidade de hemossedimentação).....	53
4.2	AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA POR ENSAIOS IMUNOLÓGICOS.....	53
4.2.1	Proteína C Reativa (PCR).....	53
4.2.2	Alfa-1 Glicoproteína Ácida.....	54

4.3	AVALIAÇÕES BIOQUÍMICAS DO METABOLISMO.....	54
4.3.1	Perfil Lipídico.....	54
4.3.2	Glicemia.....	55
4.3.3	Ácido Úrico.....	55
4.3.4	Creatinina.....	55
4.3.5	Uréia.....	55
4.3.6	TGO (AST – Aspartato aminotransferase).....	56
4.3.7	TGP (ALT – Alanina aminotransferase).....	56
4.3.8	Proteínas totais.....	56
4.3.9	Albumina.....	56
4.4	DETERMINAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ESTRESSE OXIDATIVO.....	57
4.5	DOSAGEM DA ATIVIDADE DA ENZIMA CATALASE (CAT).....	57
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	58
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	60
6	CONCLUSÃO.....	79
	REFERÊNCIAS.....	80
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	87
	APÊNDICE B – CONVITE AOS RESPONSÁVEIS (CEI).....	89
	ANEXO A – REGISTRO DE PATENTE DO APARELHO DA PIC.....	91
	ANEXO B – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE SAÚDE.....	93
	ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	95
	ANEXO D – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO HOSPITAL (CIRCULAR).....	99

1 INTRODUÇÃO

A pneumonia é uma doença aguda que afeta o trato respiratório e é caracterizada pela inflamação do parênquima do tecido pulmonar. Ocorre em todas as faixas etárias, mas acomete principalmente crianças, sendo esta faixa etária uma das maiores causas de internamento hospitalar e de óbitos pós-neonatal (VAIDYA e BULAKH, 2013; HEMILÄ e LOUHALA, 2007; BOCCOLINI et al., 2013).

É a doença respiratória de maior incidência mundial. Estima-se que 150 milhões de casos de pneumonia em crianças menores de 5 anos ocorrem a cada ano, dos quais 20 milhões evoluem para agravamento da doença e aproximadamente 2 milhões resultam em morte (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007; GRAHAM e MARKS, 2013; ZAR et al., 2013). Sendo esse número maior que o da AIDS, da malária e do sarampo juntos (MURDOCH et al., 2009). A maioria das mortes (81%) vitimam crianças menores de 2 anos (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

No Brasil, 4 milhões de casos de pneumonia infantil ocorrem a cada ano. Contudo, devido a melhorias na prevenção e no tratamento, a taxa de mortalidade vem decrescendo. No entanto, nota-se ainda que a taxa de mortalidade na região norte do país é o dobro da região sul (AXELSSON e SILFVERDAL, 2011).

Na pneumonia, o dano ao tecido pulmonar ocorre devido à liberação das espécies reativas do oxigênio (ERO). Produzidas quando um processo inflamatório está instalado no pulmão, ocorrendo o acúmulo de neutrófilos e macrófagos nessa região. Esse acúmulo de células inflamatórias, causa o aumento do estresse oxidativo. Devido à formação dos radicais livres, destacando-se o ácido hipocloroso (HOCl), formado pela enzima mieloperoxidase, que está presente no citoplasma das células inflamatórias. (SALAMA, et al., 2013; CRUZ, 2010; KLEBANOFF, 2005).

A avaliação clínica do paciente no diagnóstico da pneumonia é muito importante, sendo a ausculta pulmonar uma ferramenta essencial. Porém, este procedimento requer grande experiência e boa acuidade auditiva do examinador (BOHADANA, IZBICKI e KRAMAN, 2014). Na busca de novas alternativas para auxiliar no diagnóstico da pneumonia muitos estudos vêm sendo realizados. Possíveis variações na pressão intracraniana (PIC) durante a ocorrência do processo inflamatório pulmonar podem ter grande relevância no suporte ao diagnóstico.

Mas, atualmente não está disponível no mercado tecnologia não invasiva para a avaliação da pressão intracraniana. Os métodos convencionais em uso permitem o registro da PIC apenas por meio de técnica invasiva, com inserção de catéteres dentro do crânio (ventrículo, parênquima ou espaço subaracnóideo, subdural ou extradural) (BRATTON, CHESNUT e GHAJAR et al., 2007). Esta forma invasiva tem duas graves complicações potenciais: a hemorragia e a infecção (THOMPSON et al., 2011).

Em 2012, pesquisadores do Instituto de Estudos Avançados de São Carlos/USP, dentre eles o Professor Dr. Sérgio Mascarenhas e o Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela, desenvolveram um novo sistema de monitoramento de pressão intracraniana totalmente não invasivo (ALISSON, 2015).

Segundo Mascarenhas et al. (2012) o novo método não invasivo, derruba por terra a doutrina de Monro-Kellie, que era aceita desde 1783, um dogma da neurologia, que afirma que o crânio não pode ser expandido após o encerramento das fontanelas. Estes pesquisadores provaram que crânios consolidados apresentam alterações volumétricas, como consequência de variações do volume no interior do crânio. Eles mostraram que o aumento ou a diminuição da pressão intracraniana causa variações volumétricas lineares na caixa craniana.

Devido à existência de poucos dados na literatura relacionados à pressão intracraniana, principalmente em crianças, e a parceria formada entre a Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) e pesquisadores da empresa *Braincare* e USP São Carlos/SP, com a concessão do aparelho de monitoramento da pressão intracraniana ao grupo de estudo do Laboratório de Análises Moleculares e Bioquímicas da UEPG, foi possível a inserção dessa nova tecnologia nesta pesquisa.

Este trabalho tem o intuito de trazer novos dados à comunidade científica, elucidando informações importantes sobre a PIC. Caracterizando ondas de PIC normais para um grupo de crianças saudáveis e investigando possíveis alterações em crianças acometidas por pneumonia. Utilizando-se da nova tecnologia não invasiva citada previamente. Onde, outrora a invasividade do procedimento de acompanhamento da PIC era inviável e inconcebível para ser realizado em um ser humano saudável.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A PNEUMONIA

No passado, o termo pneumonia significava um processo inflamatório agudo de um dos lobos do pulmão, provocado pelo pneumococo (TARANTINO, 2008). Sendo esse conceito revisto e simplificado, significando uma inflamação aguda, de qualquer natureza, localizada no parênquima pulmonar (KLIEGMAN et al., 2013; TARANTINO, 2008).

A pneumonia é causada na maioria das vezes por microrganismos (bactérias, vírus, fungos e protozoários), mas diversas causas não infecciosas devem ser consideradas. Estas causas incluem aspiração de ácido gástrico ou alimento, corpos estranhos, gases diversos e fumaças tóxicas (KLIEGMAN et al., 2013). Na infância, as principais etiologias são as bacterianas e as virais (TARANTINO, 2008).

As pneumonias bacterianas são causadas principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Mas em pacientes imunocomprometidos pode ocorrer infecção por *Streptococcus* do grupo A, *Klebsiella* e *Staphylococcus aureus*, bactérias incomuns para pessoas híginas (CUNHA, 2012).

A apresentação clínica da pneumonia é muito variável. Consiste de sintomas pulmonares e infiltrados sugestivos vistos na radiografia de tórax. A diferenciação com outras doenças respiratórias é dificultada, pois elas mimetizam a pneumonia, apresentando quadro clínico muito semelhantes (CUNHA, 2012).

As pneumonias são frequentes na prática pediátrica, aproximadamente 2% das crianças tem pneumonia anualmente, apesar da grande frequência, alguns casos podem ser graves, e colocar em risco o paciente. Por este motivo, a importância do diagnóstico precoce se faz necessário, e quando isso ocorre, na maioria das vezes o tratamento tem boa resposta (NEWMAN et al., 2012; TARANTINO, 2008).

O tratamento da pneumonia é relativamente rápido quando a escolha do antibiótico é apropriada para cada caso e direcionada para *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Em alguns casos é necessária a cobertura de outros patógenos, principalmente em pacientes imunocomprometidos e/ou em pacientes com doença severa que necessitem de cuidados de alta complexidade (ZAR et al., 2013; CUNHA, 2012).

Devido ao grande leito capilar existente no pulmão, os antibióticos alcançam suas concentrações necessárias para a penetração no tecido pulmonar e conseguem agir contra os patógenos responsáveis pela pneumonia. Os problemas no tratamento surgem quando patógenos atípicos podem ser os causadores da infecção. Neste cenário, a escolha da forma da antibioticoterapia se torna discutível, entre monoterapia ou combinação de antibióticos, e terapia parenteral ou oral. Exceto para os casos de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) ou doença severa, a terapia oral é a mais recomendada, podendo-se tratar as pneumonias leves à moderadas. Nos casos que se faz necessária a utilização da terapia parenteral, pode-se migrar para a oral depois de 2 ou 3 dias. Essa recomendação leva à uma diminuição nos custos e no tempo de internação e ainda na diminuição dos riscos de infecção devido ao acesso venoso (CUNHA, 2012).

2.1.1 Classificação das pneumonias

Entre as doenças que atingem o homem, a pneumonia possui o maior número de critérios para a sua classificação. Partindo desse princípio, percebe-se a dificuldade do profissional em escolher a classificação que julga ser a melhor para utilizar na sua rotina. Acredita-se que tratar a pneumonia está mais fácil do que classificá-la (TARANTINO, 2008).

Além da classificação da pneumonia ser difícil, ainda existe outro problema relacionado com as doenças respiratórias que afetam o pulmão, a ausculta pulmonar. Desde a invenção do estetoscópio por Laennec em 1819, tenta-se adotar uma nomenclatura para os sons pulmonares, mas ela continua imprecisa e necessita de uma uniformização proposta em muitos estudos publicados recentemente (XAVIER, 2014).

A classificação mais aceita para a pneumonia leva em consideração muitos critérios, os mais utilizados são: *idade* (algumas pneumonias ocorrem mais em crianças e outras em idosos), *habitação* (urbana ou rural), *foco* (alveolar, intersticial ou mista), *localização anatomorradiológica* (subsegmentar, segmentar ou lobar), *patogenia* (inalatória, aspirativa ou hematogênica) e finalmente o que se tem como a classificação ideal, à partir da *etiologia*, que pela dificuldade de adoção na prática, ela é simplificada de acordo com o seu agente, sendo a pneumonia causada por:

bactérias Gram-positivas, bacilos Gram-negativos aeróbios, anaeróbios, vírus, micoplasma, parasitas e outros (KLIEGMAN et al., 2013; TARANTINO, 2008).

Em relação ao tipo, a pneumonia é classificada de acordo com a forma que foi adquirida, sendo as principais: comunitárias, nosocomiais, de aspiração e dos imunocomprometidos (TARANTINO, 2008).

As pneumonias comunitárias ou adquiridas na comunidade (PACs), são as adquiridas fora do ambiente hospitalar, estando o paciente desempenhando suas funções normalmente (HARRIS et al., 2011; TARANTINO, 2008; PINHEIRO, JARDIM e OLIVEIRA, 2011). Do ponto de vista prático, são as pneumonias que se manifestam clinicamente na comunidade ou dentro das 48 horas após o internamento. Podendo ser estendido por alguns autores para 72 horas (PINHEIRO, JARDIM e OLIVEIRA, 2011; QUEEN et al., 2014; DUNCAN et al., 2013; LOEBINGER e WILSON 2012).

Elas também são chamadas de primárias, pois afetam de forma autônoma um pulmão sadio. Quando as PACs seguem um rumo clássico, sendo de forma aguda, com grandes manifestações respiratórias, acompanhadas de dor torácica, tosse produtiva e febre alta, aí elas podem ser chamadas de *típicas primárias*. Sendo o *Streptococcus pneumoniae* o principal responsável por infecções pulmonares dessa natureza, mas não é o único (HARRIS et al., 2011; TARANTINO, 2008).

As pneumonias nosocomiais são as que acometem pacientes internados, portadores de outras afecções ou comorbidades, podendo ser advindas de procedimento cirúrgico e internamentos prolongados em UTIs. Ocorrem após 48 horas de internamento, descartando dessa forma possíveis processos infecciosos iniciados antes do internamento (TARANTINO, 2008).

Mas esse conceito está sofrendo alterações, surgiram separações em categorias, englobando também pacientes que recebem assistência à saúde mesmo fora do hospital. Dessa forma, a pneumonia nosocomial ou hospitalar foi dividida em três partes: a primeira incluindo qualquer paciente com pneumonia relacionada a algum cuidado de saúde, a segunda sendo deste grupo os pacientes não intubados que são acometidos pela pneumonia após 48 horas de internamento e a terceira os pacientes com pneumonia associada a ventilação mecânica.

O outro tipo de pneumonia é a que ocorre por aspiração, ela foi por muito tempo conhecida como pneumonia causada por anaeróbios. Sabendo-se na atualidade, que elas são reconhecidamente precedidas pelo refluxo gastroesofágico. O último e muito importante tipo de pneumonia é a que ocorre nos imunocomprometidos. Devido a

gravidade e a grande incidência desse tipo de pneumonia, ela é responsável por grandes taxas de morbidade e mortalidade, quando relacionada com a pneumonia em geral (TARANTINO, 2008).

2.1.2 Sinais e sintomas

Devido à grande importância dos sinais e sintomas da pneumonia, principalmente para o diagnóstico rápido e eficaz, evitando complicações e agravamentos, serão abordados a seguir os principais.

2.1.2.1 Febre

A temperatura corporal normal é mantida por neurônios termossensíveis localizados no hipotálamo (BRUNTON, CHABNER, e KNOLLMANN, 2015; KLIEGMAN et al., 2013; BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007). Alterações da temperatura sanguínea e as conexões neurais diretas com receptores para o frio e o calor localizados na pele e nos músculos desencadeiam respostas desses neurônios. A temperatura corporal normal tem uma variação com ritmo circadiano, resultando em temperaturas menores pela manhã, e maiores no fim da tarde ou início da noite (KLIEGMAN et al., 2013; BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007; DUNCAN et al., 2013).

Indivíduos sadios têm sua temperatura corporal mantida entre 36,0 e 37,5 °C, sendo considerada a temperatura normal de 37°C (BRUNTON, CHABNER, e KNOLLMANN, 2015; BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007). A febre é um aumento controlado da temperatura corporal acima dos valores de temperatura normal (KLIEGMAN et al., 2013; DUNCAN et al., 2013).

A febre pode ocorrer em diversas situações, doenças do tecido conjuntivo, drogas, vacinas, lesão tecidual, doenças inflamatórias, câncer e nas infecções, destacando-se a última situação, devido sua maior ocorrência na prática clínica, principalmente na pediatria. Podendo ser decorrentes de processos infecciosos de etiologia bacteriana ou viral (BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007).

A febre é uma resposta que ocorre quando há liberação de pirogênios endógenos, destacando-se as citocinas (interleucina (IL) 1, IL-6, fator de necrose tumoral (FNT) e os interferons). Além das citocinas, outros pirogênios endógenos são liberados, os lipídios produzidos pelos leucócitos estimulados e outras células envolvidas. A produção de calor associado à febre aumenta o consumo de oxigênio,

produção de dióxido de carbono e o débito cardíaco. Dessa forma, disfunções cardíacas podem ser exacerbadas em portadores de cardiopatias ou anemias crônicas (KLIEGMAN et al., 2013; BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007; BRUNTON, CHABNER, e KNOLLMANN, 2015).

Na maioria das infecções ocorre a lesão de algum tecido, que induz uma resposta inflamatória, e consequentemente resulta na liberação de pirogênios endógenos. Agentes antimicrobianos quando administrados, normalmente eliminam rapidamente as bactérias. No entanto, dependendo do tamanho da lesão tecidual, a resposta inflamatória e a febre podem continuar por dias após a erradicação do agente causador da pneumonia, apesar da terapêutica adequada. Particularmente para crianças com pneumonia complicada (BRADLEY et al., 2011; KLIEGMAN et al., 2013). A persistência da febre isolada não é um indicativo de falha no tratamento (BRADLEY et al., 2011).

Como a resolução da febre é um sinal de terapia adequada para pneumonia bacteriana, uma curva de melhoria da febre pode ser utilizada para documentar a adequação do tratamento, na ausência de um agente etiológico e um antibiograma guiando a antibioticoterapia (BRADLEY et al., 2011).

A febre é um dos principais motivos de consulta pediátrica e a quase totalidade das crianças febris apresentam, como etiologia desse processo febril, uma doença infecciosa. Aproximadamente em 80% dos casos febris os processos patológicos instalados são facilmente diagnosticados, devidos aos seus sinais e sintomas (PINTO, 2012; DUNCAN et al., 2013).

Pode-se dizer, que a febre possui padrões de acordo com a idade e a natureza da enfermidade. Recém-nascidos normalmente não apresentam resposta febril ou estão hipotérmicos quando acometidos por uma infecção importante. Enquanto que lactentes maiores e crianças menores de 5 anos podem ter resposta febril exacerbada, chegando até 40,5°C, em casos de infecções bacterianas graves ou virais benignas. Já em crianças maiores, a febre alta é incomum, e sugere um processo patológico sério. Normalmente o padrão da febre não propicia a distinção entre infecções bacterianas, virais, fúngicas ou parasitoses e febres ocasionadas pelo câncer, drogas ou doenças autoimunes (BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007).

2.1.2.2 Tosse

Tosse (do latim *tusse* - significa expelir ar subitamente dos pulmões), geralmente por meio de esforços e com um ruído explosivo provocado pela abertura da glote. Uma repetição frequente da tosse é que constitui um sintoma de doença, tendo dessa forma relevância clínica (TARANTINO, 2008). Ela é um dos sintomas respiratórios mais comuns (e na maioria das vezes o mais perturbador) em todas as idades (BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007; DUNCAN et al., 2013; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 2015).

A tosse pode ocorrer numa grande variedade de patologias pulmonares e extrapulmonares. Sendo uma das maiores causas de procura por atendimento médico na pediatria (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006; MARTINS et al., 2008; TARANTINO, 2008).

Ela resulta da estimulação de receptores de irritação localizados nas mucosas das vias aéreas e em locais diferentes, como nas orelhas (BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007; MARTINS et al., 2008; DUNCAN et al., 2013). A tosse é considerada um mecanismo de defesa, pois elimina secreções, alimentos, sangue, materiais estranhos aspirados e pus. É o mecanismo mais eficaz quando existe lesão ou disfunção ciliar, como acontece na mucoviscidose, asma e discinesia ciliar, e ainda principalmente, quando ocorre acúmulo excessivo de secreção decorrente de processos infecciosos no sistema respiratório, evitando a diminuição de troca de gases por parte do pulmão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 2015).

A forma mais comum de classificação da tosse é pela sua duração, dessa forma ela pode ser:

- Aguda: presença de tosse até três semanas;
- Subaguda: tosse persistente entre três a oito semanas;
- Crônica: tosse além de oito semanas (TARANTINO, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006; DUNCAN et al., 2013);

A tosse pode ser provocada por várias afecções que podem estar localizadas em diversos sítios anatômicos (zonas tussígenas). O grande desafio diagnóstico consiste na profundidade da investigação clínica, dependendo de vários fatores, sendo que a duração deste sintoma tem importância ímpar (TARANTINO, 2008).

2.1.2.3 Dispneia e/ou taquipneia

A palavra é derivada do grego *dys* e *pnoia* tendo-se como tradução simplificada respiração difícil. Entre a literatura médica o termo dispneia tem grandes variações, mas diz respeito a sensações de desconforto respiratório, variando em intensidades distintas (PARSHAL et al., 2012; DUNCAN et al., 2013; TARANTINO, 2008; MARTINEZ, PADUA e TERRA FILHO, 2004). A dispneia pode ser classificada em aguda e crônica, sendo considerada crônica quando ela durar mais que 30 dias (DUNCAN et al., 2013).

Entre as causas de dispneia ela pode ser dividida em quatro grandes grupos: causas respiratórias, causas cardíacas (juntas as duas são responsáveis por dois terços dos casos), transtornos psicogênicos e estados causadores de alto débito cardíaco. Existem subdivisões destes grandes grupos, destacando-se o subgrupo das *causas obstrutivas*, se enquadrando neste subgrupo as pneumonias (DUNCAN et al., 2013; TARANTINO, 2008).

A dispneia é um sintoma, isto é, a percepção de um estado anormal, geralmente angustiante, que deve ser confirmado por meio de sinais clínicos que o indicam como: a taquipneia, o uso de músculo acessório e a tiragem intercostal (PARSHAL et al., 2012). Ela é uma queixa comum nos consultórios médicos, com relatos de ocorrência em até 20% da população em geral. Principalmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) a dispneia tem grande influência na morbimortalidade, limitando o paciente na realização de atividades físicas e sociais (MARTINEZ, PADUA e TERRA FILHO, 2004).

De acordo com as Diretrizes Brasileiras em Pneumonia Adquirida na Comunidade em Pediatria (2007) a taquipneia é mais comumente encontrada sem a presença de dispneia nos casos de PAC. Sendo este sintoma muito importante para o diagnóstico. Quanto menor for a idade da criança, mais perceptível será a dificuldade respiratória. Afirma ainda, que a taquipneia quando acompanhada de febre, deve ser reavaliada após o retorno à temperatura fisiológica. Os valores considerados para se considerar taquipneia variam de acordo com a idade: para menores de 2 meses (≥ 60 respirações por minuto (rpm)), entre 2 meses e 1 ano (≥ 50 rpm), de 1 a 5 anos (≥ 40 rpm), entre 6 e 8 anos (≥ 30 rpm) e acima de 8 anos (≥ 25 rpm) (DUNCAN et al., 2013; DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

2.1.2.4 Estertores e Sibilos

A ausculta pulmonar é uma ferramenta muito importante na prática clínica no diagnóstico de doenças pulmonares, possui baixo custo, pois se utiliza apenas de um estetoscópio e não é invasivo. Porém, é um método com limitações, pois é subjetivo, exige um nível elevado de experiência e boa acuidade auditiva do profissional para a detecção dos sons pulmonares (XAVIER, 2014; QUANDT et al., 2013; BASSO et al., 2008). Tarantino (2008) explana a seguinte afirmação: *“Aquele que se inicia na ausculta do aparelho respiratório deve, necessariamente, se submeter a um treinamento exaustivo, ouvindo inúmeras vezes um pulmão normal”*.

Apesar dos avanços da medicina e aprimoramentos dos estetoscópios, a nomenclatura dos sons pulmonares ainda permanece imprecisa e sem a uniformização dos termos utilizados. E na literatura encontram-se várias denominações para um mesmo som ou ruído, causando confusão e dificuldade na comparação entre eles (XAVIER, 2014; BASSO et al., 2008).

A ausculta pulmonar em crianças é outro desafio, recomenda-se para se evitar a ansiedade da criança, que o genitor a mantenha no colo e o médico realize a ausculta nesta posição, evitando o estresse emocional e conseqüentemente o choro da criança, algo que atrapalha bastante na ausculta. Nesse procedimento pode-se realizar a avaliação do padrão respiratório, frequência, profundidade e retrações respiratórias (BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007).

A presença de ruídos adventícios indica a presença de alguma anormalidade no sistema respiratório, podendo ser na via aérea ou no parênquima pulmonar. As crepitações são sons descontínuos, explosivos e de curta duração. Ouvidos na inspiração e às vezes durante a expiração, frequentes em doenças cardiorrespiratórias. Comumente descritos como crepitações finas e grossas (TARANTINO, 2008; BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007; XAVIER, 2014).

Os sibilos são sons contínuos e de alta frequência, podendo estar presentes durante a inspiração, a expiração ou em ambas as fases do ciclo respiratório. Já os roncos são sons de tonalidade grave que tem origem nas grandes vias aéreas e sugestionam a presença de secreção. Tanto os sibilos como os roncos possuem a mesma origem, a redução da luz brônquica pelo acúmulo de secreção espessa (XAVIER, 2014; TARANTINO, 2008).

Nas crianças, com frequência ocorre o comprometimento brônquico com estertores finos médios e grossos. À ausculta, o murmúrio vesicular poderá estar diminuído na condensação por pneumonia, como também nas grandes atelectasias e nos derrames pleurais (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

2.1.2.5 Outros sinais e sintomas

A seguir serão abordados alguns sinais e sintomas importantes no diagnóstico da pneumonia, mas que não são tão comuns como os anteriormente citados.

Primeiramente temos a gemência que pode ser definida como uma respiração forçada contra a glote parcialmente cerrada. Ela é sugestiva de hipoxia, atelectasia, pneumonia ou edema pulmonar (BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007).

Um estudo canadense mostrou que a febre foi o sinal mais sensível para o diagnóstico das doenças infecciosas do trato respiratório inferior. Enquanto a gemência e a tiragem foram os sinais mais específicos associados a infiltrados alveolares, confirmados posteriormente por radiografia de tórax (DUNCAN et al., 2013).

Outro importante sinal é o uso da musculatura acessória no ato da respiração, mais comumente chamada de tiragem ou retração, que pode ser difusa ou localizada, podendo ser chamada de supraclavicular, infraclavicular, intercostal ou epigástrica. Em estados normais, durante a inspiração os espaços intercostais deprimem-se ligeiramente, isso se deve a formação de uma pequena pressão negativa na cavidade pleural. Quando ocorre obstrução brônquica, o parênquima deste brônquio entra em colapso e a pressão negativa aumenta ainda mais, ocasionando a retração dos espaços intercostais (TARANTINO, 2008).

A presença da retração intercostal tem importante significado, pois normalmente está presente em casos de maior gravidade e é indicativo para o internamento da criança. Tem maior frequência de observação em crianças menores de 2 anos. Juntamente com a retração intercostal, é comum ser observado batimento de asas nasais, confirmando o estado de dificuldade respiratória (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

Outro sintoma que pode ocorrer em crianças com pneumonia é a dor torácica, podendo ocorrer na parede torácica, nos folhetos pleurais, nos pulmões, no coração, no pericárdio, nos vasos, no mediastino, no esôfago e no diafragma. Se tratando das pneumonias alveolares ou bacterianas o processo infeccioso inicia na periferia dos lobos, sob o folheto visceral, sendo a dor nesses casos, ocasionada pela adesão do folheto visceral ao folheto parietal, devido a existência de exsudatos entre os folhetos (TARANTINO, 2008).

Mais pronunciado nas pneumonias atípicas como sintoma propriamente dito, a diarreia juntamente com outros sintomas extrapulmonares como as dores articulares, rash cutâneo, otites e conjuntivites, é indicativo de pneumonias causadas por bactérias como o micoplasma e a clamídia, cursando com clínica e radiografia de tórax atípicos. A diarreia também pode ocorrer nos casos em que o tratamento da pneumonia esteja ocorrendo pela via oral, mas sendo desta forma, tratada como efeito adverso do medicamento administrado. Neste caso, o antibiótico administrado acaba eliminando parte da microbiota intestinal, causando um desequilíbrio, levando ao aparecimento da diarreia e também de outros sintomas como as náuseas, os vômitos, astenia e a inapetência. Este último sintoma acaba sendo um dos indicativos para o internamento da criança acometida pela pneumonia, sendo necessária a utilização de via endovenosa para a reposição hídrica e de eletrólitos e antibioticoterapia até a melhora significativa do quadro (NEGRI, 2009).

2.1.3 Fatores de risco

As infecções respiratórias baixas, principalmente as pneumonias, predominam principalmente em crianças menores de 1 ano, sendo os menores de 6 meses a faixa etária com maior risco de agravamento da doença (GOYA e FERRARI, 2005).

Muitas pesquisas são publicadas mostrando a importância dos fatores de risco da pneumonia, entre o grupo com maiores chances de ser acometido por pneumonia temos as crianças com baixo peso para a idade, que não tenham sido amamentadas no seio materno, que tiveram infecções anteriores como otite recorrente e histórico de bronquiolite e pneumonias, cujas mães estão com tosse, com irmãos hospitalizados por problemas respiratórios, que vivem em casas superlotadas, dormem em quartos mofados, passam tempo menor que 30 minutos ao sol por dia, ficam expostas ao fumo diariamente, todos esses fatores podem aumentar o risco da criança ser acometida

pela pneumonia (GRANT et al., 2012; DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

Outros fatores de risco como a desnutrição, a deficiência de micronutrientes (deficiência de vitamina A, anemia ferropriva e deficiência de zinco), e a vacinação deficiente também são consideráveis (GOYA e FERRARI, 2005). As comorbidades também podem ser consideradas como fatores de risco. Elas têm grande importância na debilitação do paciente, deixando-o mais suscetível a doenças, principalmente as respiratórias (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007). As comorbidades mais frequentes são: desnutrição grave, anemia, cardiopatias, pneumopatias, pacientes HIV positivos e pacientes imunodeprimidos (SOUZA, 2010).

2.1.4 Diagnóstico

Para o diagnóstico da pneumonia é imprescindível a correlação entre as anormalidades clínicas, radiológicas e laboratoriais do paciente. A radiografia de tórax tem a função de confirmar o diagnóstico de pneumonia, avaliar a extensão do processo e identificar possíveis complicações. Deve-se atentar-se muito a qualidade do exame, pois exames de má qualidade podem levar a interpretações equivocadas. O exame físico deve sempre preceder qualquer exame radiológico ou laboratorial. A suspeita de pneumonia geralmente ocorre na presença de tosse, taquipnéia e febre (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

A hemocultura é um exame muito importante para crianças tratadas ambulatorialmente que não demonstram melhora clínica e aquelas que têm sintomas progressivos ou deterioração clínica após o início da antibioticoterapia. Para crianças internadas, a hemocultura deve sempre ser realizada quando se presume que a pneumonia é bacteriana moderada à grave, principalmente as pneumonias complicadas (BRADLEY et al., 2011).

Para crianças hospitalizadas com produção de escarro, sempre que possível, devem ser obtidas amostras para a realização de cultura e bacterioscopia pela coloração de Gram. Um dos problemas da coleta de escarro é a contaminação que pode ocorrer com a microbiota residente do trato respiratório, levando a falsos

resultados na cultura e ainda a inabilidade da criança em escarrar. Necessitando de procedimentos invasivos para a obtenção da amostra (BRADLEY et al., 2011).

Rotineiramente no ambulatório não está indicada a realização do hemograma completo, somente em casos mais sérios, contribuindo na elucidação do quadro clínico do paciente, juntamente com a anamnese e exame radiográfico. Mas quando ocorre o internamento, devido à severidade da pneumonia, é interessante a realização do hemograma (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007; BRADLEY et al., 2011).

Além do hemograma, os exames que dosam a concentração dos marcadores de fase aguda são muito importantes na avaliação da gravidade do processo inflamatório. Na rotina ambulatorial, a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) são os testes utilizados para auxiliar no diagnóstico. Outro marcador importante é a procalcitonina (PCT), sendo estudado há muitos anos sua indicação no auxílio do diagnóstico e do prognóstico da sepse, mas que ainda, devido ao seu elevado custo, não é realidade no nosso país (BRADLEY et al., 2011).

A importância da PCT se dá principalmente na possibilidade de maior acurácia no diagnóstico de processos infecciosos, sobretudo nos de etiologia bacteriana. Proporcionando a condução da antibioticoterapia racional, gerando menores custos de tratamento e futuramente a diminuição do perfil de resistência bacteriana. Alguns estudos demonstraram que a PCT pode servir para distinguir processos bacterianos de virais, isso seria uma ferramenta muito interessante para o diagnóstico da pneumonia, diminuindo o uso da antibioticoterapia empírica (CASTRO e SILVA, 2012; FOUSHEE, HOPE e GRACE, 2012).

Outro parâmetro importante é a oximetria de pulso, que deve ser realizada em todas as crianças com pneumonia e suspeita de hipoxemia. A presença de hipoxemia é sinal da necessidade de oxigenoterapia urgente e suporte avançado de monitoramento da oxigenação sanguínea. Sendo um indicativo de exames laboratoriais como a gasometria arterial (BRADLEY et al., 2011; DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

Testes opcionais como a detecção de antígeno para o pneumococo na urina podem ser realizados, mas não são muito confiáveis, devido ao grande número de falso-positivos. Testes para patógenos virais também podem ser realizados, minimizando desta forma a terapia antibacteriana empírica que poderia ser instituída

para o tratamento desta patologia, somente em casos que a clínica e o teste radiográfico apontam para co-infecção bacteriana o tratamento empírico deve ser instituído (BRADLEY et al., 2011).

2.1.5 Etiologia

Existem inúmeros agentes etiológicos possíveis para a pneumonia, sendo os principais: os vírus, as bactérias, os parasitas e os fungos (DUNCAN et al., 2013; DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007; BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007). Tarantino (2008) afirma que em países desenvolvidos a pneumonia viral é mais comum, mas nos países em desenvolvimento os principais agentes etiológicos são as bactérias. Em contrapartida, Duncan et al. (2013) e Behrman e Kliegman (2007) relatam que a maioria das pneumonias pediátricas é viral (14 a 35%), principalmente nos lactentes, também nos países em desenvolvimento. Já para as crianças maiores a etiologia bacteriana é mais incidente, com comprometimento alveolar ou broncopneumônico. Vírus como o sincicial respiratório (VSR), parainfluenza e influenza podem desencadear surtos epidêmicos de pneumonias, alguns estudos comprovaram esta situação em diversos países (TARANTINO, 2008).

Streptococcus pneumoniae é o agente etiológico bacteriano mais comum em toda a faixa etária, seguido pelo *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, principalmente em crianças acima dos 5 anos de idade (DUNCAN et al., 2013; BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007). Outra bactéria menos comum é o *Staphylococcus aureus*, mas quando aparece é um sinal de maior gravidade, pois pode levar a formação de empiemas, pneumatoceles e insuficiência respiratória grave. Salientando que, infecções virais podem preceder as pneumonias bacterianas (BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007).

Crianças com imunocomprometimento, desnutrição ou deficiências no sistema de defesa pulmonar podem estar mais suscetíveis a infecções pulmonares. E podem ser acometidos com frequência por patógenos oportunistas como *Pneumocystis carinii*, bactérias entéricas gram negativas, anaeróbios, citomegalovírus, sarampo, varicela ou ainda fungos (TARANTINO, 2008; BEHRMAN e KLIEGMAN, 2007).

A maioria dos estudos sobre etiologia da pneumonia ocorre em países desenvolvidos, não podendo ser aplicados fidedignamente em nosso país. O grande

problema no estudo da etiologia da pneumonia na pediatria acontece principalmente devido à dificuldade de obtenção de amostras fidedignas, com possível contaminação com microrganismos da microbiota do trato respiratório superior. Devido a esse transtorno e muitas vezes à dificuldade financeira, o patógeno não é identificado em até 60% dos casos de pneumonia. Mas, para que ocorra o tratamento adequado ao paciente, o perfil etiológico deve ser conhecido, e os agentes mais encontrados em diversos estudos estão relacionados no quadro 1 (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007; DUNCAN et al., 2013; MURDOCH et al., 2009).

Quadro 1. Etiologia das pneumonias comunitárias de acordo com a idade.

IDADE	PATÓGENO (ORDEM DE FREQUÊNCIA)
RN - < 3 dias	<i>Streptococcus</i> do grupo B, Gram negativos (sobretudo <i>E. coli</i>), <i>Listeria sp.</i> (pouco comum no nosso meio).
> 3 dias	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> e Gram negativos.
1 a 3 meses	Vírus sincicial respiratório, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> .
1 mês a 2 anos	Vírus, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (tipo b), <i>H. influenzae</i> não tipável, <i>S. aureus</i> .
2 a 5 anos	Vírus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>H. influenzae</i> não tipável, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> .
6 a 18 anos	Vírus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> não tipável.

Fonte: DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007.

De acordo com a faixa etária os agentes etiológicos encontrados são diferentes, como mostrado no quadro 1. Poucos trabalhos no Brasil tratam da etiologia das pneumonias, em um importante trabalho desenvolvido em São Paulo, por meio do aspirado pulmonar foi realizada a identificação bacteriológica, os resultados dessa análise estão dispostos na tabela 1. A positividade final das amostras foi de 61,8%, sendo desse total, o *Streptococcus pneumoniae* o mais encontrado com 23,5%, seguido pelo *Haemophilus influenzae* com 15,6%, bacilos Gram-negativos (BGN) (9,8%) e o *S. aureus* (1%). Outros estudos nacionais obtiveram resultados

semelhantes, e reproduzem os dados mundiais (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

Tabela 1. Perfil bacteriano em crianças internadas acometidas por pneumonia adquirida na comunidade.

Bactérias	Faixa etária (meses)					Total
	1 a 6	6 a 12	12 a 24	24 a 48	40 ou mais	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	11	9	6	7	35
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	4	6	5	3	20
Bacilo Gram Negativo	1	5	2	1	6	15
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	0	3	2	1	0	6
<i>S. pneumoniae</i> + Bacilo Gram Negativo	0	2	0	1	0	3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	0	0	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	1	0	0	2
<i>Salmonella typhimurium</i>	0	0	1	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	0	0	0	1	1

Fonte: DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007.

2.1.6 Prevenção e Tratamento

A vacinação tem um importante papel na prevenção da pneumonia, a vacina contra o *S. pneumoniae* (pneumococo), que é o microrganismo causador da maioria dos casos de pneumonias bacterianas, está disponível no calendário nacional de vacinação infantil, e deve ser administrada a todas as crianças e adolescentes do país (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007; LOEBINGER e WILSON, 2012; TARANTINO, 2008). No estado do Paraná a vacina disponível é a pneumocócica 10-valente (conjugada), ela é dividida em três doses (2 meses, 4 meses e 6 meses) e ainda deve ser dada a dose de reforço aos 12 meses de idade (PARANÁ, 2013).

Outros fatores que desempenham importante papel na prevenção da pneumonia são as medidas preventivas da desnutrição, do baixo peso ao nascer e do desmame precoce. Sendo predisponentes a debilitação do sistema imunológico, facilitando ao acometimento por microrganismos oportunistas. A suplementação com oligoelementos e a vitamina A não demonstrou evidências na diminuição da mortalidade e no tempo de hospitalização (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007). Em contrapartida, a deficiência de vitamina A está associada a maiores taxas de processos infecciosos, principalmente no sistema respiratório. Isto se deve ao papel

crucial da vitamina A na função do sistema imune e também na diferenciação das células do sistema respiratório (HEIDARIAN et al., 2014).

O aleitamento materno é uma ferramenta muito importante, podendo reduzir as internações hospitalares por infecções do trato respiratório inferior. E a exclusividade deste, principalmente nos três primeiros meses de vida, tem efeito protetor sobre a internação por pneumonia (BOCCOLINI et al., 2013).

O tabagismo passivo é outro problema sério, que acarreta agravamentos e aumento na incidência de doenças do trato respiratório inferior, principalmente nos primeiros anos de vida (LOEBINGER e WILSON 2012; DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

O tratamento da pneumonia é imprevisível, principalmente a nível ambulatorial, onde a adesão ao tratamento é prejudicada devido a diversos fatores como a dificuldade na administração do medicamento via oral, na obtenção do medicamento prescrito e na realização da antibioticoterapia de forma correta, nos horários certos e pelo período prescrito. Além desses problemas relacionados ao paciente, outro importante fator que dificulta o tratamento é a baixa adesão pela classe médica às diretrizes nacionais de prática clínica (CUPURDIJA et al., 2015).

As diretrizes britânica e americana para o manejo clínico da pneumonia foram atualizadas no ano de 2011, enquanto que a brasileira está mais defasada, pois sofreu atualização somente em 2007. Essa atualização se faz necessária devido a intensa mudança no perfil microbiológico das bactérias que causam a pneumonia (CUPURDIJA et al., 2015). A diretriz britânica afirma que: “Todas as crianças com diagnóstico clínico claro de pneumonia deve receber antibióticos, devido a inviabilidade na distinção entre a etiologia viral e a bacteriana (HARRIS, et al., 2011).

Para o tratamento das pneumonias a antibioticoterapia varia de acordo com a faixa etária da criança, sendo direcionada para a etiologia mais provável para a idade. Ambulatorialmente a amoxicilina ou a penicilina procaína são os antibióticos de primeira escolha entre os dois meses até 18 anos. Para a faixa entre 6 a 18 anos têm-se como segunda opção os macrolídeos (Azitromicina, Claritromicina e Eritromicina), devido a maior incidência das pneumonias atípicas nessa faixa etária. A duração da antibioticoterapia não necessita ser longa, podendo o antibiótico ser suspenso de 3 a 5 dias após o desaparecimento dos sintomas (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

Para crianças internadas, menores de 2 meses, a antibioticoterapia deve ser iniciada por meio da utilização de penicilina cristalina ou ampicilina, associada a amicacina ou gentamicina. Para menores de 5 anos, com suspeita de pneumonia por *S. aureus* ou *H. influenzae* a oxacilina deve ser utilizada, associada ao cloranfenicol ou a uma cefalosporina de 3ª geração (Tabela 2) (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

A mudança de via parenteral para via oral ou intramuscular deve ser realizada após o segundo dia de estabilização clínica do paciente. Nos casos em que o paciente apresentar sibilos e insuficiência respiratória pode-se optar pela introdução de broncodilatadores e corticosteroides (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

Em estudos realizados por Queen et al. (2014) e Williams et al. (2013) foi comparado os custos, tempo de internação, duração da oxigenoterapia, duração da febre e as readmissões para antibióticos de amplo espectro e antibióticos de espectro estreito, e os resultados mostraram não haver diferenças estatísticas significativas entre eles, encorajando a utilização dos antibióticos de espectro estreito em crianças internadas com PAC, confirmando a recomendação das diretrizes nacionais e internacionais.

Tabela 2. Antibioticoterapia indicada para pacientes internados por idade.

Idade	Patógeno	Antibiótico
Todas as idades	Vírus	Sem indicação
RN		
< 3 dias	Estreptococos do grupo B/BGN/Listeria (raro)	Penicilina cristalina ou Ampicilina as-sociada a Amicacina ou Gentamicina.
> 3 dias	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Staphylococcus epidermitis</i> /BGN	Penicilina cristalina ou Ampicilina as-sociada a Amicacina ou Gentamicina.
1 mês a 3 meses	<i>S.pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>S. aureus</i>	Betalactâmicos (Penicilina cristalina, Amoxicilina) Cloranfenicol (suspeita de <i>H.influenzae</i>) Oxacilina (suspeita de <i>S.aureus</i>)
Pneumonia afebril	<i>Chlamydia trachomatis</i> / <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Macrolídeos
3 meses a 5 anos	<i>S.pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>S. aureus</i>	Betalactâmicos (Penicilina cristalina, Amoxicilina) Cloranfenicol (suspeita de <i>H.influenzae</i>) Oxacilina (suspeita de <i>S.aureus</i>)
6 a 18 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Mycoplasma pneumoniae</i> / <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Betalactâmicos (Penicilina cristalina, Amoxicilina) Macrolídeos

Fonte: DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007.

2.1.7 Epidemiologia

As infecções respiratórias agudas (IRA) acometem a maioria das crianças de 4 a 6 vezes por ano. Apesar dessa grande incidência, apenas 2 a 3% progridem para a pneumonia, porém até 80% das mortes ocasionadas por IRA estão relacionados com a pneumonia (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

Em 2011 o número de casos de pneumonia infantil no mundo foi de 120 milhões, dos quais 14 milhões evoluíram para doença grave, com 1,3 milhões de mortes. A maioria das mortes (81%) ocorreu em crianças menores de 2 anos de idade. A incidência e a gravidade da pneumonia infantil foram maiores na África e no sudeste da Ásia, correspondendo por 30% e 39%, respectivamente, do total global de casos graves. Nestas duas regiões, 15 países foram responsáveis por dois terços de todos os episódios de pneumonia na infância e casos graves (ZAR et al., 2013).

As estimativas de hospitalização por infecção aguda do trato respiratório inferior em crianças em 2010 mostra que quase 12 milhões de internações por doença grave e 3 milhões para infecção muito grave ocorreram nesse período. O dado mais interessante é a estimativa que mais de 80% das mortes ocorreram fora de um hospital e 99% das mortes ocorreram em países de baixa e média renda (ZAR et al., 2013).

Em 2007 a incidência mundial de PAC foi de 0,29 episódios/ano, equivalendo a uma incidência de 150,7 milhões. Destes 7 a 13% necessitaram internação hospitalar. No Brasil, entre 1998 e 2005 houve uma redução no número de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (de 571.301 para 403.219), sendo que 80% das pacientes internados tinham menos que 5 anos (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

Além da diminuição do número de hospitalizações, a mortalidade por PAC também diminuiu. As taxas de mortalidade caíram de 6,41 em 1996 para 5,39 em 2003. Mas apesar de todo avanço na medicina e melhorias no sistema de saúde, a pneumonia continua sendo uma das principais causas de óbito na infância (DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA, 2007).

2.2 ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo foi definido pela primeira vez por Sies em 1985 como “um distúrbio no equilíbrio antioxidante e pró-oxidante, levando a danos em potencial”. Dessa forma, o estresse oxidativo pode ser definido como uma quantidade excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO ou ROS em inglês), que é resultante de um desequilíbrio entre a produção e destruição de ERO (sendo o segundo regulado por defesas antioxidantes) (Figura 1). O estresse oxidativo é uma consequência do aumento na geração de radicais livres e/ou redução na atividade fisiológica das defesas antioxidantes contra os radicais livres. Tem sido demonstrado que o estresse oxidativo está envolvido em mais de 100 doenças, como sua causa ou consequência (POLJSAK, SUPUT e MILISAV, 2013; DUNDAROSZ et al., 2013; SILVA, FINLEY e VOGEL, 2015).

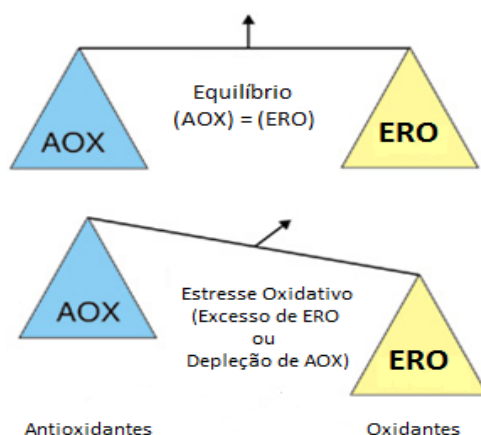


Figura 1. Desequilíbrio entre antioxidantes e ERO resultando no estresse oxidativo.
Fonte: Adaptado de SCANDALIOS, 2002.

O estresse oxidativo grave pode até causar a morte celular. O grau de estresse oxidativo experimentado pela célula levará a melhoria no processo de eliminação das ERO, por meio de reações geradas pelo próprio estresse oxidativo. Em condições fisiológicas, o equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes é ligeiramente mantido a favor dos produtos pró-oxidantes, favorecendo um estresse oxidativo leve (POLJSAK, SUPUT e MILISAV, 2013).

Devido ao contato direto com o ambiente e as trocas gasosas que realiza, o pulmão é um dos órgãos mais afetados por lesões através de oxidantes exógenos, como poluentes ambientais, e por espécies reativas de oxigênio endógenas geradas por células inflamatórias. Foi demonstrado em diversos estudos, que um maior

estresse oxidativo contribui para a patogênese de muitas doenças, incluindo as doenças agudas e crônicas das vias aéreas (DUNDARÓZ et al., 2013; SILVA e GONÇALVES, 2010; VAIDYA e BULAKH, 2013). Na infância, a susceptibilidade pulmonar pode estar relacionada ao tecido pulmonar imaturo. O desenvolvimento pulmonar ocorre entre os 6 a 8 primeiros anos de período pós-natal. Durante este período, o pulmão sofre alveolarização e morfogênese contínua com a diferenciação celular, como epitélio respiratório e populações de células imunes efectoras críticas, e a interação célula-célula específica. Estes eventos de desenvolvimento são interrompidos quando os pulmões são expostos a grande variedade de materiais de toxicidade indefinido, e resulta em consequências drásticas a longo prazo (VAIDYA e BULAKH, 2013).

2.2.1 Radicais livres e oxidantes

Os radicais livres são substâncias químicas reativas com um elétron desemparelhado em uma órbita mais externa. As espécies reativas do oxigênio (ERO) são os radicais livres mais difundidos na literatura, elas compreendem tanto o oxigênio radical e moléculas contendo ele na forma não livre, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), superóxido ($O_2^{\cdot-}$), oxigênio singlete (1O_2), e o radical hidroxila ($\cdot OH$). Existem também espécies reativas do nitrogênio (ERN), ferro, cobre e enxofre, que podem se somar ao aumento da formação de ERO, aumentando o estresse oxidativo e prejudicando o equilíbrio redox (POLJSK, SUPUT e MILISAV, 2013).

Não importa quanto cuidado tomamos, não podemos evitar a formação de radicais livres endógenos, pois eles são formados por meio do nosso metabolismo normal, devido a exposição à oxidantes exógenos ambientais (POLJSK, SUPUT e MILISAV, 2013). As ERO estão envolvidas na iniciação e no progresso de muitas doenças em organismos vivos, tais como aterosclerose, cancro e doença de Alzheimer. Esses são exemplos simples, pois existem mais de 100 doenças que as ERO estão envolvidas. Felizmente, existem muitos compostos endógenos e exógenos que possuem uma atividade antioxidante com capacidade de inativar as ERO e os radicais livres (VELLOSA et al., 2015).

Os radicais livres são produzidos quando as nossas células produzem energia a partir de alimentos e oxigênio e quando estamos expostos a infecções microbianas, exercícios intensos, poluentes e/ou toxinas, tais como fumaça de cigarro, álcool,

radiação ultravioleta (UV) e ionizante, pesticidas e ozônio. A mais importante fonte endógena de agentes oxidantes que contribuem ao envelhecimento mitocondrial são: cadeia de transporte de elétrons e reação óxido nítrico sintase. Fontes de radicais livres não-mitocondriais são derivadas da reação de Fenton, enzimas microssomais do citocromo P450, beta-oxidação peroxissomal, e explosão respiratória de células fagocíticas (POLJSK, SUPUT e MILISAV, 2013).

No início da década de 50, a energia nuclear teve um rápido desenvolvimento e foi acompanhada pela percepção da necessidade de quimio-prevenção frente à danos da radiação. Esse fato foi motivado por estudos de Rebecca Gershman e Dan Gilbert, resultando em uma conquista inovadora. Eles comprovaram que os danos da radiação são amplamente reforçados pelo oxigênio. A radiação ionizante produz radicais livres quando o oxigênio, por meio da reação com radicais livres, propaga danos biológicos por meio de reações em cadeia (FORMAN, DAVIES e URSINI, 2014).

Infelizmente, enquanto muitos compostos orgânicos reagem com os radicais livres com constantes de velocidade elevada, um composto que possa proteger seres humanos contra danos por radicais livres a partir de radiação ionizante não foi descoberto. Sabendo-se que, quase todas as moléculas biologicamente relevantes podem reagir com os radicais livres mais reativos a taxas semelhantes, é passível assumir que nenhum antioxidante milagrosamente eficaz deverá ser encontrado para solucionar este problema. O único mecanismo que tem sido relatado na tentativa de reduzir a carcinogênese em animais expostos a radiações ionizantes é a exposição prévia à radiação de baixo nível, o que provavelmente funciona por meio do reforço no reparo de DNA e os mecanismos de defesa adaptativa (FORMAN, DAVIES e URSINI, 2014).

2.2.2 Antioxidantes endógenos

A defesa antioxidante é formada por diversos agentes catalisadores que removem radicais livres e outras substâncias potencialmente maléficas ao organismo, como as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase, peroxidase e antioxidantes do grupo tiol. É formada ainda por proteínas que minimizam a disponibilidade de pró-oxidantes como íons ferro e cobre, proteínas que protegem as biomoléculas frente a danos, inclusive os oxidativos, substâncias de baixo peso molecular que eliminam

ERO e ERN, e finalmente os antioxidantes provenientes da alimentação (NOVAES et al., 2013).

Quando entramos em contato com ERO e ERN, por exemplo, muitas dessas defesas antioxidantes são ativadas, dependendo como e onde esse radical livre foi gerado. A partir dessa afirmação, pode-se dizer que, qualquer substância em baixa concentração que consiga atuar diminuindo ou atrasando os danos causados, são substâncias antioxidantes (NOVAES et al., 2013).

Como anteriormente descrito, o estresse oxidativo é resultado de um desequilíbrio entre a formação e a neutralização de ERO que em excesso, causam danos as membranas celulares e as lipoproteínas por um processo chamado de peroxidação lipídica. Malondialdeído (MDA) é um importante produto de aldeído da peroxidação lipídica, que se acredita ser responsável por efeitos citopatológicos observados durante a peroxidação lipídica induzida pelo estresse oxidativo. Pensa-se que, o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes no fluido de revestimento epitelial do pulmão contribui para o stress oxidativo em doenças respiratórias (VAIDYA e BULAKH, 2013).

A peroxidação lipídica ocorre por meio de uma reação em cadeia de radicais, isto é, uma vez que começam, se espalham rapidamente e atingem um grande número de moléculas de lípidos que geram radicais livres em excesso e hidroperóxidos lipídicos que podem alterar seriamente as membranas celulares, a fluidez e a permeabilidade da membrana. O dano oxidativo ao DNA, conduz à formação de lesões oxidativas que podem causar mutações e citotoxicidade. O corpo tem vários mecanismos para combater esses ataques usando o sistema antioxidante endógeno que consiste em enzimas antioxidantes, como a glutathione redutase, glutathione-peroxidase, paraoxonase, superóxido-dismutase, catalase, e moléculas antioxidantes não enzimáticas como o ácido ascórbico, alfa-tocoferol, beta-caroteno, glutathione, ácido úrico (VAIDYA e BULAKH, 2013).

Como defesa antioxidante não enzimática têm-se os seguintes compostos: vitamina E (alfa-tocoferol), Vitamina C (ácido ascórbico), β caroteno que reagem rapidamente com as ERO, inativando-as e controlando os danos por meio da quebra da reação em cadeia da peroxidação dos lípidos ou atuando como sequestrante, sendo muitas vezes menos tóxico do que o radical livre original. A vitamina E e a vitamina C são antioxidantes enquanto β caroteno atua como eliminador. Os três em conjunto, representam os principais antioxidantes no fluido de revestimento epitelial

dos pulmões e proporcionam uma primeira linha de defesa contra oxidantes inalados e endógenos (VAIDYA e BULAKH, 2013).

2.3 PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC)

A pressão existente no interior da caixa craniana tendo como referência a pressão atmosférica é chamada de pressão intracraniana (PIC). Importantíssimo parâmetro fisiológico, servindo de ferramenta ao médico nas tomadas de decisões sobre o metabolismo e funcionamento cerebral, sendo o seu monitoramento capaz de fornecer ao médico informações decisivas para o tratamento do paciente (VILELA, 2010; GOMIERO e GUERREIRO, 2013).

No interior da caixa craniana existem três componentes distintos que desempenham funções específicas no metabolismo e manutenção da integridade do sistema nervoso central (SNC): o componente parenquimatoso - constituído pelo tecido cerebral; o componente liquórico - constituído pelo líquido cefalorraquidiano; e o componente vascular cerebral - caracterizado pelo sangue circulante no encéfalo. Qualquer alteração em um desses componentes pode levar a variações na PIC (CARLOTTI JR, COLLI e DIAS, 1998; VILELA, 2010; GOMIERO e GUERREIRO, 2013; DI LEVA, SCHMITZ e CUSIMANO, 2013).

A cada 100 g de tecido cerebral o volume sanguíneo circulante no SNC é aproximadamente de 4,5 ml, sendo que este volume é constituído de aproximadamente 60% de sangue venoso e 40% de sangue arterial (VILELA, 2010; GOMIERO e GUERREIRO, 2013).

A pressão intracraniana pode sofrer variações em diversas situações, principalmente quando ocorrem variações no volume de um dos três componentes da caixa craniana (o parênquima cerebral, compreendendo 80 %, líquido ou líquido cefalorraquidiano (LCR) 10 %, e o volume de sangue cerebral 10 %). Esses volumes podem variar devido a algumas falhas. Principalmente em traumas, meningites, ou em problemas fisiológicos, como aumento na produção do LCR, ou falha na reabsorção, por obstrução ou estreitamento do canal liquórico (como a estenose do aqueduto, malformação de Chiari ou doença espondilótica), podendo levar ao desenvolvimento de hidrocefalia ou levar ainda, a formação de uma hérnia cerebral, devido à elevação da PIC (THOMPSON et al., 2011; DI LEVA, SCHMITZ e CUSIMANO, 2013).

O aumento do encéfalo pode ocorrer em decorrência da formação de tumores, como consequência da ação de uma resposta inflamatória frente a um agente infeccioso e ainda pelo acúmulo de líquidos no espaço intersticial ou intracelular, esse acúmulo de líquidos caracteriza o edema (VILELA, 2010).

O edema cerebral formado pode levar a um aumento da PIC com consequente redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), podendo ocasionar a hipoxia do tecido. Este processo contribui para o aumento do edema, formando um círculo vicioso. Se não houver inibição deste processo pelos mecanismos normais de reabsorção ou por medidas terapêuticas, pode ocorrer a interrupção do FSC, sendo este o principal parâmetro para a determinação da morte cerebral (VILELA, 2010).

A relação de volume intracraniano com a PIC não é linear, e sim exponencial. Devido a capacidade de tamponamento craniano, que consiste na passagem do excedente do LCR para o saco dural, na reabsorção (até 70% da capacidade de compensação intracraniana) e na redução do volume sanguíneo por meio da compressão do leito vascular e expulsão do sangue para fora da caixa craniana (30% da capacidade de compensação espacial) (VILELA, 2010; DI LEVA, SCHMITZ e CUSIMANO, 2013; GOMIERO e GUERREIRO, 2013).

Entre as manifestações mais conhecidas da hipertensão intracraniana (HIC) podemos destacar as cefaleias, alterações visuais, enjoo, vômito e tonturas. Esses sintomas podem acometer as crianças, como também os adultos. Destacam-se ainda os distúrbios psíquicos e a paresia do VI nervo craniano (desvio medial do olho), ocasionados por essa elevação de pressão nos casos mais graves (CARLOTTI JR, COLLI e DIAS, 1998).

A maioria dos esforços das unidades de terapia intensiva (UTI) é monitorar e tratar os pacientes com HIC, com intuito de otimizar o tratamento e possibilitar um melhor prognóstico ao paciente (DI LEVA, SCHMITZ e CUSIMANO, 2013).

2.3.1 Monitoramento Invasivo

Os métodos convencionais de monitoramento da pressão intracraniana em uso atual permitem o registro da PIC por meio de técnica invasiva com inserção de catéteres dentro do crânio (ventrículo, parênquima ou espaço subaracnóideo, subdural ou extradural) (Figura 2) (BRATTON, CHESNUT e GHAJAR et al., 2007; DI LEVA, SCHMITZ e CUSIMANO, 2013).

O objetivo do monitoramento intensivo é manter adequadas a perfusão e a oxigenação cerebrais e evitar lesões secundárias enquanto o cérebro recupera-se. Vários estudos têm mostrado que a PIC aumentada está correlacionada com mau prognóstico em pacientes com trauma cranioencefálico (TCE) grave (THOMPSON et al., 2011).

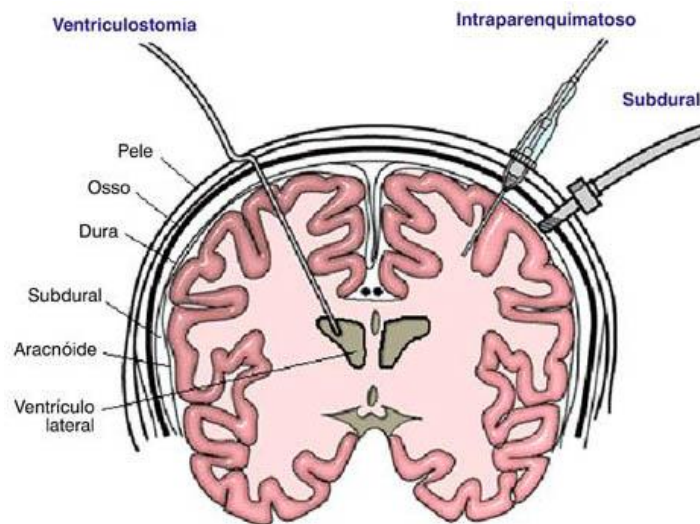


Figura 2. Tipos de monitores intracranianos invasivos.
Fonte: GIUGNO, et al., 2003.

As complicações que ocorrem no uso de catéteres para o registro da PIC geralmente estão relacionadas com a realização da perfuração na caixa craniana para a sua instalação (KOSKINEN e OLIVERCRONA, 2005). A forma invasiva da monitorização da PIC pode ter graves complicações: precipitação do hematoma intracraniano, agravamento do edema cerebral, danos ao parênquima, hemorragia intracerebral e a infecção intracraniana, a última podendo atingir 26,6 % em monitorações invasivas (THOMPSON et al., 2011; GOMIERO e GUERREIRO, 2013).

Pacientes com níveis elevados de PIC apresentam sério risco de desenvolver síndromes herniativas com alto potencial de levar à morte. O diagnóstico do aumento da PIC deve ser rápido e ações imediatas devem ser tomadas para restabelecer aos valores pressóricos normais (BARBOSA e CABRAL, 2003).

Thompson et al. (2011) expõe os valores de referência da PIC para adultos:

- PIC < 10 mmHg - valor normal;
- PIC entre 11 e 20 mmHg - levemente elevada;
- PIC entre 21 e 40 mmHg - moderadamente elevada;
- PIC > 41 mmHg - gravemente elevada;

Mas a faixa de PIC considerada normal mais exposta na literatura é entre 3 e 15 mmHg, apesar de muitos limites superiores serem citados na literatura (15,20 e 25 mmHg) (VILELA, 2010; DI LEVA, SCHMITZ e CUSIMANO, 2013). A maioria dos hospitais utilizam o valor de 20 a 25 mmHg para o início do tratamento, sendo necessária urgência. De acordo com a idade também ocorrem variações, sendo considerado para recém-nascidos entre 1,5 e 6 mmHg e para crianças maiores entre 3 e 7 mmHg. Um fato muito importante é que a variação da PIC pode ocorrer em situações patológicas e também em situações fisiológicas, como a manobra de Valsalva, espirros, tosse e alguns movimentos do corpo forçados contra a resistência (DI LEVA, SCHMITZ e CUSIMANO, 2013).

O método de monitoramento ideal para a PIC deve ser capaz de fornecer dados contínuos sobre a pressão intracraniana do paciente, proporcionando desta forma, além de um número (valor da PIC), também dados qualitativos, como por exemplo a morfologia da curva da PIC (VILELA, 2010; CARLOTTI JR, COLLI e DIAS, 1998).

Muitos pesquisadores da Universidade de Cambridge na Inglaterra vêm se destacando em estudos com a pressão intracraniana, principalmente na análise da morfologia da onda da PIC (DALEY et al., 2005; CZOSNYKA et al., 1999; GUENDLING et al., 2006; HUTCHINSON et al., 2013). Estudos recentes do professor e pesquisador Czosnyka, mostraram que o valor absoluto não é o parâmetro mais importante no monitoramento da pressão intracraniana. O estudo da morfologia da onda da pressão intracraniana se mostra uma grande ferramenta, pois traz dados muito importantes como a dinâmica de variação da pressão intracraniana e o estado de complacência cerebral, informações de extrema importância na definição de tratamentos mais adequados para cada paciente e avaliação do seu prognóstico (GOMIERO e GUERREIRO, 2013; THOMPSON et al, 2011).

Apesar da monitorização da PIC estar sendo amplamente estudada e sua utilização estar aumentando gradativamente, a sua indicação ainda é bastante limitada, devido ao seu procedimento invasivo, no momento da sua utilização são analisados seus riscos e benefícios. Entretanto, nos casos em que a utilização vem ocorrendo, como por exemplo, em traumatismos crânio-encefálicos, a mortalidade cai de 50% para 36%, apesar dos riscos dessa técnica invasiva. Essa monitorização pode ser útil em várias outras situações ainda não padronizadas, como no pós-operatório de hematomas espontâneos, tumores cerebrais, encefalites, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e meningites (BARBOSA e CABRAL, 2003).

O maior problema dos métodos de monitoramento da PIC invasivos é o risco de infecção, principalmente quando se utiliza o cateter intraventricular (Figura 3), este que é o mais utilizado na prática clínica, devido ao extenso período de monitoramento. Sendo que, quanto maior o tempo de monitoramento, maiores são as chances de ocorrer a infecção. Outro grande problema desse tipo de sensor é a perda de calibração, que ocorre com frequência, sendo necessária a retirada e reimplantação, aumentando os riscos ao paciente (VILELA, 2010; THOMPSON *et al*, 2011; CZOSNYKA e PICKARD, 2004).



Figura 3. Monitoramento invasivo com cateter intraventricular.
Fonte: THOMPSON *et al*, 2011.

2.3.2 Monitoramento Não Invasivo

Nos últimos anos o estudo sobre a pressão intracraniana tem atraído olhares e a atenção de muitos pesquisadores de áreas afins, visando a obtenção da melhor metodologia para o monitoramento da PIC. Dessa forma surgiram alguns métodos alternativos e outros foram melhorados:

- Radiografia Simples do Crânio: auxilia apenas no diagnóstico de quadros crônicos de hipertensão e calcificações patológicas (neoplasias e lesões inflamatórias). Após surgimento da tomografia foi praticamente abandonada.
- Tomografia Axial Computadorizada (TAC): auxilia no diagnóstico da causa da hipertensão. Este método não indica valores aproximados de PIC e não indica alterações morfológicas significativas em quadros agudos de hipertensão intracraniana.
- Ressonância Nuclear Magnética (RNM): permite medir a PIC em determinado momento, mas não é possível a realização do monitoramento. Possui alto custo

e é necessário o deslocamento do paciente até o aparelho, visto da dificuldade, devido geralmente o paciente estar em UTIs.

- Angiografia Cerebral: importante no diagnóstico de anomalias em vasos sanguíneos cerebrais que possam estar desencadeando a HIC.
- Doppler Transcraniano: indicado apenas para pacientes em UTIs, pode ser repetido várias vezes, e é capaz de medir o fluxo sanguíneo cerebral, sendo desta forma associável a PIC. O FSC é alterado quando ocorre variações na pressão de perfusão cerebral (PPC), mas a medida da PPC por este método apresenta um erro de 10 mmHg comparando-se a pressão real, sendo considerado uma variação muito grande na estimativa da PIC.

De acordo com as características de cada metodologia, pode-se perceber que nenhuma delas é adequadamente satisfatória para o monitoramento da PIC de forma aceitável (GOMIERO e GUERREIRO, 2013; VILELA, 2010).

Em um trabalho publicado em 1987 por Bunegin et al., foi realizado um estudo com aferição da PIC com a utilização de método não invasivo, mas que somente poderia ser utilizado em crianças menores, devido a sua forma de utilização, onde o aparelho era fixado junto a fontanela anterior, esta que tem o seu período de fechamento entre 9 e 18 meses. Neste estudo foi realizada uma comparação entre este método não invasivo e o método convencional (com a utilização de cateter), demonstrando alta correlação para aferição da PIC ($r= 0,962$) (BUNEGIN *et al*, 1987).

Além desse estudo, muitos outros nessas últimas décadas têm sido realizados para a obtenção de um aparelho capaz de medir a pressão intracraniana sem a necessidade de trepanação da caixa craniana, mas nenhum dos protótipos desenvolvidos foi utilizado na prática clínica devido a fatores diversos, e no momento não existe nenhum modelo sendo comercializado (VILELA, 2010).

Em 2012, pesquisadores do Instituto de Estudos Avançados de São Carlos/USP, entre eles o Professor Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela, desenvolveram um novo sistema de monitoramento de pressão intracraniana. Iniciaram com o desenvolvimento de um método minimamente invasivo (Figura 4 e 5), que depois aperfeiçoaram o aparelho, desenvolvendo um método totalmente não invasivo. O aparelho encontra-se em fase de divulgação e disseminação na comunidade médica-científica tendo registro de patente no Brasil (PI0802279-8A2) e EUA (US20110224595A1) (ANEXO – A).

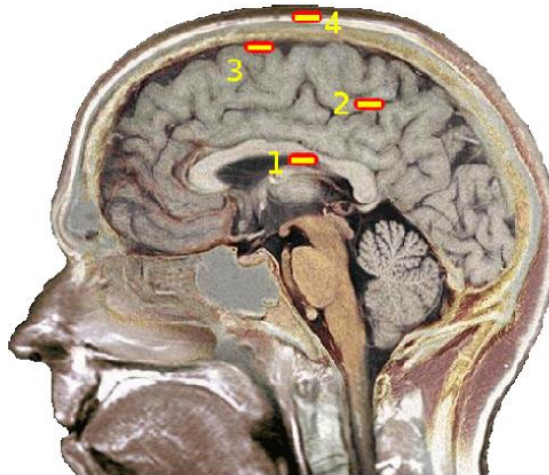


Figura 4. Posicionamento dos sensores invasivos e minimamente invasivos:
1 – Intraventricular, 2 – Intraparenquimatoso, 3 – Subaracnóideo, 4 – Minimamente Invasivo.
Fonte: VILELA, 2010.

Segundo Mascarenhas et al. (2012), os novos métodos derrubam a doutrina de Monro-Kellie, um dogma da neurologia, que perdurava por mais de um século. A doutrina, também chamada de hipótese de Monro-Kellie, afirma que o interior do crânio é formado por três componentes principais: sangue, fluido e parênquima cerebral. E que um aumento no volume de um ou mais desses componentes pode aumentar a pressão intracraniana (PIC). Ela também afirma que o crânio não pode ser expandido após o encerramento das fontanelas.

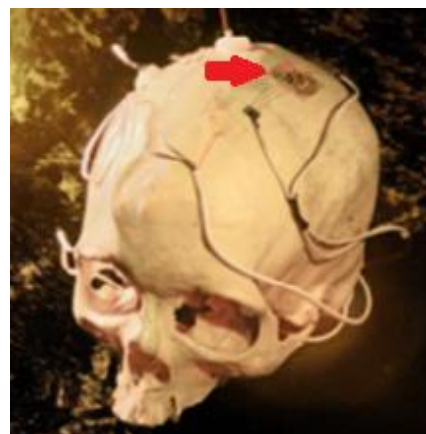
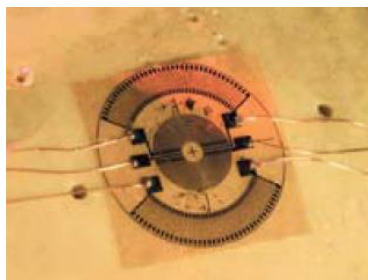


Figura 5. Sensor utilizado no aparelho de monitoramento minimamente invasivo.
Fonte: ERENO, 2009.

No estudo de desenvolvimento desta nova tecnologia eles puderam provar que crânios consolidados, até mesmo dos adultos apresentam alterações volumétricas, como consequência de variações do volume no interior do crânio. Eles provaram que

o aumento ou a diminuição da pressão intracraniana causa variações volumétricas lineares na caixa craniana (MASCARENHAS et al., 2012).

Conforme as figuras 4 e 5, o primeiro aparelho de monitoramento da pressão intracraniana desenvolvido pelos pesquisadores da USP é capaz de monitorar a PIC sem a penetração no crânio, minimizando os riscos e possíveis danos ao paciente (GOMIERO e GUERREIRO, 2013; VILELA, 2010).

Este sistema é composto basicamente por um extensômetro elétrico que capta as deformações ósseas decorrentes do aumento da PIC e um sistema eletrônico para a aquisição e envio dos dados para um computador dotado do software Braincare (Figura 6). Esse dado captado e armazenado no computador deve ser posteriormente analisado em um software de processamento matemático, podendo ser armazenados em mídia, visualizados em monitores universais (como os comumente encontrados em centros cirúrgicos e UTIs) e impressos (VILELA, 2010; MASCARENHAS et al., 2012; GOMIERO e GUERREIRO, 2013). Ainda na figura 6 (dir.) nota-se três versões do aparelho de monitoramento da PIC, nota-se a seta indicando o sentido da evolução dos aparelhos. No centro desta figura está o aparelho utilizado pelo grupo de pesquisa da UEPG, e a esquerda o protótipo mais novo, contando com o acoplamento da tela no próprio equipamento.

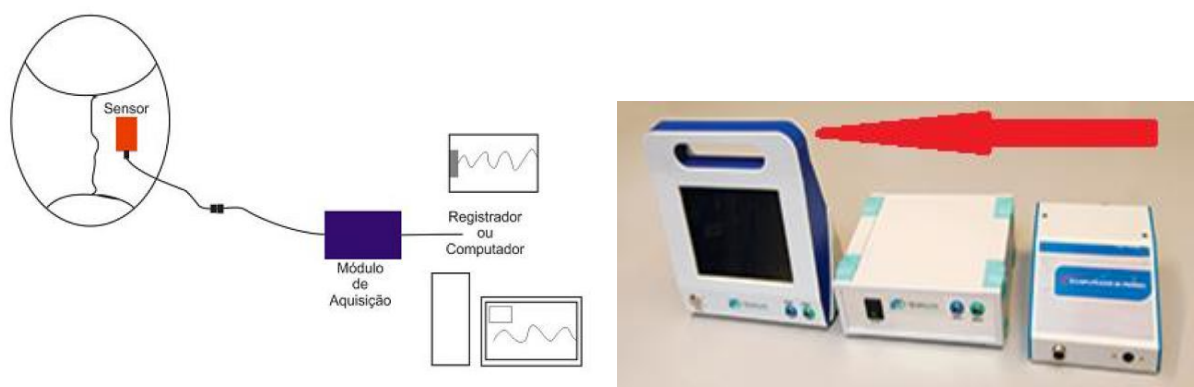


Figura 6. Esquema simplificado do equipamento de monitoramento da pressão intracraniana minimamente invasivo (esq.). Evolução dos aparelhos de monitoramento da PIC (dir.).

Fonte: GOMIERO e GUERREIRO, 2013.

Após alguns anos de estudo, após o aprimoramento do sistema minimamente invasivo, foi possível a obtenção do que os pesquisadores tanto almejavam, o aparelho de monitoramento da pressão intracraniana totalmente não invasivo. O aparelho não invasivo se utiliza também do sensor de deformação elétrico, sendo neste novo aparato montado sobre uma barra que em sua extremidade possui um

pino de contato, este que irá ficar apoiado sobre a região craniana do paciente. Alterações na pressão intracraniana causam a movimentação do pino, que consequentemente movimenta a barra, essa deformação sofrida pela barra é medida pelo sensor de deformação. Após a captação deste sinal pelo sensor ele é filtrado, amplificado e digitalizado e enviado ao computador. Os valores de PIC são expressos em unidade elétrica milivolt (mV) (VILELA, 2010; MASCARENHAS et al., 2012; MASCARENHAS e VILELA, 2012; GOMIERO e GUERREIRO, 2013).

O software desenvolvido pelos pesquisadores possui algumas ferramentas que podem ser observadas na figura 7. Uma delas é a análise da morfologia do pulso de pressão e ainda diversos filtros matemáticos para a melhoria da relação sinal-ruído e filtragem das frequências mais apropriadas para cada tipo de monitoramento. No retângulo negro superior é mostrado a tendência da PIC em determinados tempos (30 segundos, 1, 5, 10 e 30 minutos), podendo o operador no momento do monitoramento mudar entre esses tempos para uma melhor visualização do perfil da onda. E no retângulo menor a morfologia do sinal em tempo real é mostrada, permitindo desta forma uma melhor análise dos subcomponentes da onda da PIC (ANDRADE, 2015).

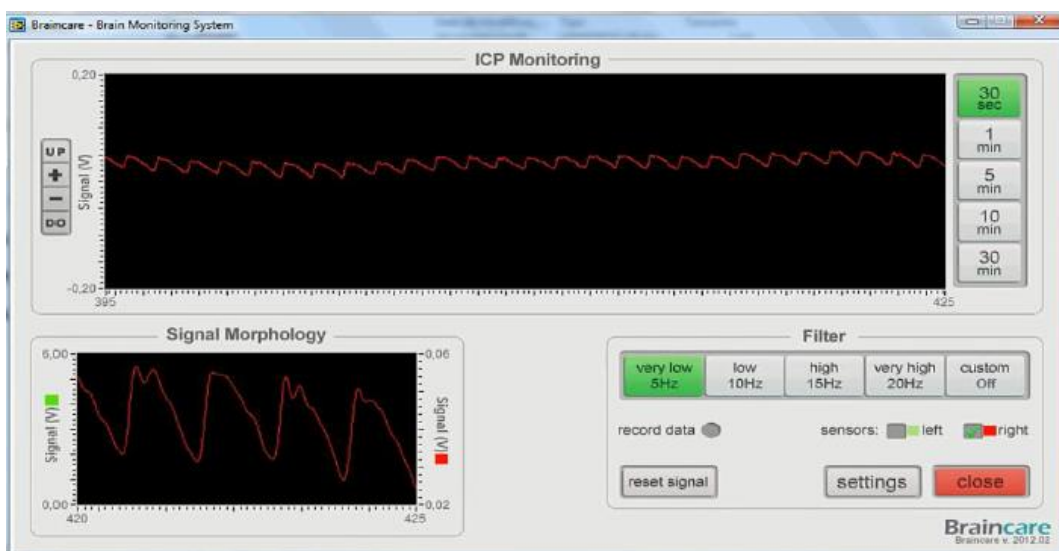


Figura 7. Tela de monitoramento da PIC. Software Braincare.
Fonte: ANDRADE, 2015.

A figura 8 mostra como o sensor deve ser posicionado na cabeça do paciente para a obtenção de um sinal correto para o monitoramento. O pino do sensor fica em contato com o couro cabeludo na região parietal lateralmente à sutura sagital. O sensor é mantido em contato com o couro cabeludo por meio de uma fita elástica, a pressão aplicada sobre a fita deve ser suficiente para que o sensor consiga captar o

sinal de forma adequada, mas que não cause perturbação ou lesão na pele do paciente (GOMIERO e GUERREIRO, 2013).



Figura 8. Posicionamento do sensor no couro cabeludo.
Fonte: GOMIERO e GUERREIRO, 2013.

O posicionamento incorreto do sensor pode interferir e mascarar o sinal da PIC. Devendo ser posicionado em uma região com a menor quantidade de músculos, pois a contração destes e a circulação sanguínea podem levar à erros na medição. Desta forma, o correto posicionamento do sensor deve ser o apresentado na figura 8 (ANDRADE, 2015).

A tecnologia nacional a cada dia vem avançando, proporcionando novos instrumentos de trabalho e de pesquisa na área médica, diminuindo principalmente os custos relativos ao produto importado e a facilidade na manutenção e disponibilidade dessa tecnologia para os hospitais. O Ministério da Saúde juntamente com a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) interessados na possibilidade de oferecer um sistema sensível, seguro e reproduzível ao Sistema Único de Saúde (SUS) dão aporte financeiro ao projeto e ajudam na divulgação dos resultados em eventos internacionais (GOMIERO e GUERREIRO, 2013).

A eficiência destes novos sensores foi comprovada por meio da comparação deles (minimamente invasivo e não invasivo) com o método invasivo para monitoramento da pressão intracraniana, sendo os resultados apresentados no congresso ICP 2013, realizado em Cingapura (GOMIERO e GUERREIRO, 2013).

As informações obtidas por meio do monitoramento da pressão intracraniana, como por exemplo, o formato das ondas ou “picos” podem derivar muitos parâmetros importantes para a avaliação do estado cerebral, os mais importantes são a PPC, regulação do fluxo sanguíneo cerebral e seu volume, a capacidade de absorção

(CSF), reserva de compensação do cérebro e teor de eventos vasogênicos (CZOSNYKA e PICKARD, 2004). Alguns destes parâmetros analisados em conjunto, podem permitir a obtenção do prognóstico e a otimização no tratamento, visando reduzir possíveis danos ao cérebro, principalmente a morfologia da onda (ANDRADE, 2015; CZOSNYKA e PICKARD, 2004).

No passado a PIC era analisada somente pelo seu número, ou seja, o que importava era se a pressão intracraniana estava dentro dos valores de referência. Com o passar do tempo, as pesquisas nesta área aumentaram, proporcionando conhecimento suficiente para a análise das ondas obtidas por meio do monitoramento da PIC, não se fazendo somente uma análise quantitativa, mas também qualitativa. E ainda a PIC foi adicionada à lista de sinais fisiológicos a serem investigados por meio de técnicas matemáticas avançadas, visando a obtenção de dados quantitativos frente ao perfil da onda num determinado tempo (DI LEVA, SCHMITZ e CUSIMANO, 2013; ANDRADE, 2015).

O formato normal da onda da PIC como observado na figura 9 consiste em três picos característicos, sendo um traço modificado da pulsação arterial. Chamado de “percussão”, o primeiro pico (P1) é resultante da pressão arterial sendo transmitida a partir do plexo coroide. O segundo pico (P2) chamado de “tidal”, varia de acordo com a complacência cerebral, sendo a reverberação de P1. O terceiro pico (P3) é precedido pela curva dicrótica com posterior fechamento da válvula aórtica no coração (ANDRADE, 2015; ADAMS, BELL e MCKINLAY, 2010).

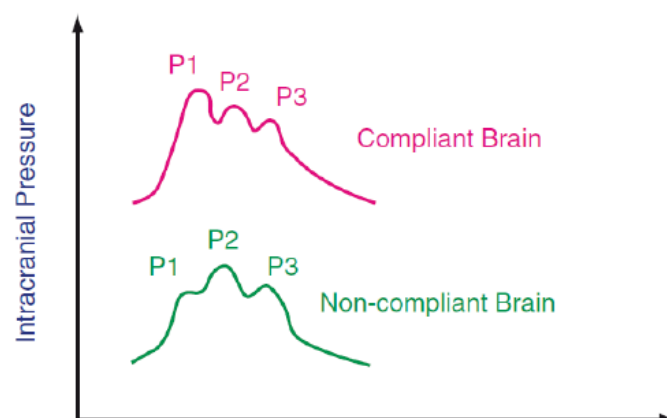


Figura 9. Formato característico da onda da PIC (superior) e cérebro com complacência diminuída (inferior).

Fonte: ANDRADE, 2015.

Adams, Bell e Mckinlay (2010) afirmam que cérebros complacentes, ou seja, que possuem capacidade total e velocidade normal de distribuição do sangue pelo tecido cerebral, têm os picos P1, P2 e P3 de maneira decrescente nesta ordem (onda superior da figura 9). A partir dessa afirmação pode-se perceber, que o comportamento morfológico da onda da PIC é visualmente facilitado por meio deste tipo de análise, proporcionando diagnósticos mais rápidos e precisos. Enquanto que, em casos que o cérebro não apresenta boa complacência, o pico P2 é maior que P1 e P3 (onda inferior da figura 9), sendo resultante da dificuldade de distribuição sanguínea cerebral (ANDRADE, 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar parâmetros laboratoriais e a pressão intracraniana em crianças com pneumonia por meio de metodologia inovadora não-invasiva.

3.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar bioquimicamente e hematologicamente crianças com pneumonia;
- Avaliar preliminarmente o “status” antioxidante no soro de crianças com pneumonia;
- Avaliar se a monitorização da PIC pode ser útil no acompanhamento e no diagnóstico da criança com pneumonia.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foram coletadas amostras de 96 voluntários, sendo crianças entre 0 e 12 anos completos. Dois grupos foram formados, o grupo de estudo (crianças internadas acometidas por pneumonia) e o grupo controle (crianças saudáveis que não apresentavam processos inflamatórios e/ou infecciosos). Os níveis socioeconômicos dos dois grupos eram equivalentes, sendo o hospital e o centro de educação infantil administrados pela prefeitura de Ponta Grossa - Paraná. O grupo de estudo e o grupo controle foram formados por 55 pacientes 41 pacientes respectivamente.

Os pacientes que formaram o grupo de estudo eram recém internados no Hospital Municipal Prefeito João Vargas de Oliveira (Hospital da Criança – Ponta Grossa - Paraná). Todos com diagnóstico confirmado de pneumonia considerada comunitária, enquanto que o grupo controle foi formado por crianças de um Centro de Educação Infantil (CEI) do Município de Ponta Grossa, saudáveis frente à processos inflamatórios e/ou infecciosos, confirmados pela normalidade dos parâmetros inflamatórios e série branca do hemograma.

As coletas das amostras, a realização dos exames e dosagens antioxidantes e o monitoramento da PIC foram realizados entre os meses de novembro de 2014 e julho de 2015.

Os critérios de inclusão para o grupo de estudo foram: o paciente ter o diagnóstico confirmado de pneumonia adquirida na comunidade, o internamento ser recente e o responsável aceitar participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). E para o grupo controle os critérios de inclusão foram: o paciente não apresentar nos dias que antecederam a coleta de sangue e o monitoramento da PIC processos infecciosos e/ou inflamatórios, não estar utilizando medicamentos (antitérmicos, anti-inflamatórios e antibióticos) e o responsável aceitar participar do estudo e assinar o TCLE.

Para a realização desta pesquisa no hospital citado foi necessário a autorização da Secretaria Municipal de Saúde de Ponta Grossa por meio de documentação oficial registrada na Prefeitura desta cidade e anexada a este documento (ANEXO – B). Para a realização e formação do grupo controle, foi recebida a autorização da diretoria do CEI e dos responsáveis pela criança (APÊNDICE – A). Além destas autorizações, realizou-se o esclarecimento da pesquisa aos responsáveis legais pelos voluntários, deixando-se claro que mesmo após a aceitação da participação, ele poderia estar

solicitando a sua exclusão. A participação foi confirmada por meio da assinatura do TCLE (APÊNDICE - B).

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de Ética em Pesquisa da UEPG segundo normas vigentes do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa respeitando os aspectos éticos envolvidos na pesquisa de acordo com a Resolução 196 / 96 por meio do parecer consubstanciado 724.655/2014 (ANEXO – C).

Por meio da parceria formada entre o pesquisador, Secretaria de Saúde e os médicos do hospital em que o estudo foi realizado, a pesquisa aconteceu da forma relatada a seguir.

Por meio de uma circular interna do hospital (ANEXO - D) foi criado um protocolo de atendimento aos pacientes e informou-se aos médicos sobre o estudo e exames a serem prescritos para todos os pacientes com diagnóstico confirmado de pneumonia e internados na enfermaria do hospital.

Foram realizados os seguintes exames: hemograma, glicemia, transaminases (AST – TGO e ALT – TGP), ureia, creatinina, ácido úrico, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, proteínas totais e frações (albumina e globulina), alfa-glicoproteína, VHS e PCR látex. Todos os parâmetros avaliados foram obtidos conforme procedimento laboratorial padrão, em concordância com instruções dos kits utilizados e técnicas padronizadas no laboratório do hospital.

Foram coletadas amostras de sangue com volume aproximado de 5 mL de cada paciente e distribuídas em um tubo de EDTA para a realização do hemograma e VHS e um tubo “seco” (com gel separador) para as análises bioquímicas. As coletas foram realizadas antes da administração de medicamentos e sem a realização de jejum, pois foi utilizada a amostra coletada no momento do internamento. Os exames foram realizados pelo pesquisador no laboratório do hospital de realização do estudo.

O sangue restante, após a realização dos exames, foi separado (plasma – EDTA, eritrócitos e soro) e as diferentes frações obtidas foram armazenadas no freezer em – 80°C até a realização da análise específica para cada material. Com as amostras armazenadas foram realizadas as dosagens da capacidade antioxidante total do soro (soro) e da atividade da catalase (eritrócitos) no Laboratório de Análises Bioquímicas e Moleculares da UEPG.

Além de todos os exames laboratoriais e testes de atividade antioxidante, antes da coleta de sangue, foi aplicada a nova tecnologia de monitoramento da PIC por meio da utilização do aparelho com tecnologia não invasiva fornecida pelos pesquisadores

da Universidade de São Paulo (USP- São Carlos/SP) e a empresa *Braincare*. O tempo médio de monitoramento da PIC foi de 20 minutos, se estendendo em alguns casos que ocorreu maior movimentação do paciente durante o monitoramento, por até 30 minutos.

Informações adicionais dos pacientes do grupo de estudo foram obtidas por meio da análise dos prontuários físicos, com intuito de obter dados para uma melhor correlação entre os resultados obtidos.

4.1 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

4.1.1 Hemograma Completo

Foi realizada a contagem hematológica das amostras de sangue total (EDTA) no contador hematológico automatizado Labtest® SDH - 20, e a contagem diferencial de leucócitos por meio da leitura de lâmina corada pelo método de May-Grünwald-Giemsa em microscópio óptico.

4.1.2 VHS (velocidade de hemossedimentação)

O exame consiste na medida da altura da camada de eritrócitos de uma amostra de sangue venoso anticoagulado (EDTA) que se sedimenta em um tubo de vidro graduado (pipeta de Western) em um período de tempo de 1 hora.

4.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA POR ENSAIOS IMUNOLÓGICOS

Todos os ensaios bioquímicos foram realizados utilizando-se do analisador bioquímico automático Labmax Plenno® da marca Labtest.

4.2.1 Proteína C Reativa (PCR)

A PCR foi dosada pelo método quantitativo utilizando-se do kit PCR Turbiquest Plus Labtest®, pela técnica de turbidimetria, baseada na reação imunológica entre a PCR do soro dos pacientes e o anticorpo anti-PCR correspondente ligado a partículas de látex. Sendo a intensidade de aglutinação proporcional à concentração de PCR na amostra.

4.2.2 Alfa-1 Glicoproteína Ácida (AGP)

Foi utilizado o kit “AGP Turbiquest Plus Labtest®”. A determinação quantitativa da alfa-1 glicoproteína ácida foi realizada no soro por meio de imunoensaio (reação antígeno-anticorpo) turbidimétrico. A leitura encontrada para as amostras em 340nm foi comparada com a curva padrão para se estabelecer o valor da concentração de alfa-1 glicoproteína ácida.

4.3 AVALIAÇÕES BIOQUÍMICAS DO METABOLISMO

4.3.1 Perfil Lipídico

O perfil lipídico dos pacientes voluntários da pesquisa foi analisado e avaliado pela dosagem de colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos e LDL- colesterol (calculado) no soro. Os pacientes não estavam em jejum devido as coletas serem realizadas no momento de sua internação.

Para a quantificação do colesterol total, foi utilizado o kit Colesterol Liquiform Labtest®, pelo teste fotométrico enzimático. Neste ensaio o éster de colesterol presente na amostra é hidrolisado e em seguida oxidado, gerando peróxido de hidrogênio. Este, já sob a ação catalítica da peroxidase, em presença de 4 - aminoantipirina e fenol, gera quinonimina, o indicador colorimétrico da reação (Reação de Trinder).

O HDL-colesterol foi determinado por meio do kit HDL Labtest®. Este kit contém anticorpos β -lipoproteína humana, que formam complexos com LDL-colesterol, VLDL-colesterol e quilomícrons, deixando apenas o HDL-colesterol livre para reagir enzimaticamente com as enzimas colesterol oxidase e a colesterol esterase. Um dos produtos desta reação é o peróxido de hidrogênio, que sob ação da peroxidase, reage com 3,5-dimetoxi-4-fluoroanilida (F-DAOS) e 4-aminoantipirina, formando um complexo azul, que pode ser quantificado.

O valor de LDL-C foi estimado pela fórmula de Friedewald ($LDL-C = \text{Colesterol Total} - HDL-C - (\text{Triglicerídeos} / 5)$), para as amostras que tiverem resultados de triglicerídeos $< 400\text{mg/dL}$.

Para a dosagem de triglicerídeos, o kit empregado foi o Triglicérides Liquiform Labtest®. A determinação é realizada por meio do teste colorimétrico enzimático, utilizando glicerol-3-fosfato-oxidase. Após o rompimento dos triacilgliceróis por meio

da lipoproteína lipase, ocorre uma série de reações que levam à produção de quinonimina (Reação de Trinder), composto colorido o qual é medido.

4.3.2 Glicemia

A glicemia aleatória foi dosada por meio do kit Glicose PAP Liquiform Labtest®. Neste kit, um sistema enzimático utilizando glicose oxidase e peroxidase, gera o composto colorido quinonimina, proporcional à concentração de glicose na amostra. O valor obtido para amostra em 500nm é comparado ao valor encontrado para o padrão ou calibrador.

4.3.3 Ácido Úrico

O ácido úrico foi determinado pelo kit Ácido Úrico Liquiform Labtest®. A metodologia utilizada é enzimática fotométrica. O ácido úrico, presente no soro, é oxidado a alantoína pela enzima uricase, gerando também peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio reage com o ácido 2,4,6-tribromo-3-hidroxibenzoico (TBHBA), dando origem ao indicador colorimétrico quinonimina. As concentrações são calculadas por meio de comparação com padrão de ácido úrico ou calibrador.

4.3.4 Creatinina

A determinação da creatinina foi realizada com a utilização do kit Creatinina K Labtest® por meio da reação entre a creatinina presente no soro e o picrato alcalino, formando um complexo de cor vermelha. A intensidade desse complexo é o que dá a concentração de creatinina na amostra.

4.3.5 Ureia

A dosagem de ureia foi realizada utilizando-se do kit Ureia UV Liquiform Labtest® pela hidrólise da ureia por meio da uréase, produzindo amônia e dióxido de carbono. A amônia reage com o 2 – cetoglutarato e NADH em uma reação catalisada pela glutamato desidrogenase (GLDH), promovendo a oxidação do NADH a NAD. A consequente redução da absorbância medida em 340 nm é proporcional à concentração de ureia na amostra.

4.3.6 TGO (AST – Aspartato aminotransferase)

O kit utilizado foi o AST / TGO Liquiform Labtest®. O princípio do método se baseia na catálise da AST na transferência do grupo amina do ácido aspártico para o cetoglutarato com formação de glutamato e oxalacetato. O oxalacetato é reduzido à malato por ação da malato desidrogenase (MDH), enquanto que a coenzima NADH é oxidada à NAD. Mede-se a redução da absorbância em 340 ou 365 nm, consequente a oxidação da NADH, é monitorada fotometricamente, sendo diretamente proporcional à atividade da AST na amostra.

4.3.7 TGP (ALT – Alanina aminotransferase)

A dosagem da TGP foi realizada com a utilização do kit ALT/GPT Liquiform Labtest®. O método se baseia na reação catalítica da ALT sobre a transferência do grupo amina da alanina para o cetoglutarato, com formação de glutamato e piruvato. O piruvato é reduzido à lactato por ação da lactato desidrogenase (LDH) enquanto que a coenzima NADH é oxidada a NAD. A redução da absorbância em 340 ou 365 nm, consequente a oxidação da NADH, é monitorada fotometricamente sendo diretamente proporcional à atividade da ALT na amostra.

4.3.8 Proteínas totais

Dosagem realizada utilizando-se o kit Proteínas Totais Labtest® segundo o princípio, onde os íons cobre (Cu^{+2}) em meio alcalino (Reagente de Biureto) reagem com as ligações peptídicas das proteínas séricas formando cor púrpura, que tem absorbância máxima em 545 nm, proporcional à concentração das proteínas na amostra.

4.3.9 Albumina

A dosagem da albumina ocorreu com a utilização do kit Albumina Labtest® de acordo com o princípio na qual a medição se baseia no desvio do pico de absorvidade máxima de um corante complexo (verde de bromocresol) quando este se liga à albumina. A cor formada é medida colorimetricamente entre 620 e 640 nm, sendo proporcional à quantidade de albumina na amostra até a concentração de 6,0 g / dL.

4.4 DETERMINAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E ESTRESSE OXIDATIVO

A capacidade antioxidante total no soro das amostras dos voluntários foi medida por meio de técnica padronizada no Laboratório de Análises Moleculares e Bioquímicas da UEPG. Por meio do método baseado no 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico (ABTS). Nesta metodologia, o radical monocatión pré-formado de ABTS ($ABTS^{\bullet+}$) é gerado pela adição de persulfato de potássio causando a oxidação do ABTS. Essa solução foi deixada em repouso ao abrigo da luz por 16 horas, sendo em seguida diluída em tampão fosfato. Esta solução formada é chamada de solução de estoque, pois se armazenada de forma adequada pode ter seu uso prolongado por alguns dias.

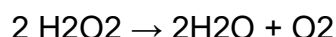
A solução de estoque foi novamente diluída em tampão (volume estimado para a utilização momentânea) para a obtenção de uma absorbância próxima de 0,7 unidades de absorbância (AU) em 734nm, essa medição é o branco do ABTS. Em seguida foi realizado o branco da amostra e também a adição da amostra frente ao radical $ABTS^{\bullet+}$ oxidado. Toda essa manipulação do ABTS foi realizada em local com baixa luminosidade, afim de se evitar interferência, pelo radical ser fotossensível. Após a adição do radical sobre a amostra, a placa foi imediatamente coberta com papel alumínio e incubada por 15 minutos até sua leitura em 734nm. Os antioxidantes presentes na amostra capturam o radical cátion $ABTS^{\bullet+}$, convertendo-o novamente a sua forma neutra, esta que é incolor. Esta "perda" de cor da solução de ABTS é proporcional a concentração dos antioxidantes presentes na amostra. O resultado foi expresso em porcentagem de radical capturado, comparando os resultados frente ao branco do ABTS. Todas as amostras foram mensuradas em triplicata.

4.5 DOSAGEM DA ATIVIDADE DA ENZIMA CATALASE (CAT)

As amostras dos pacientes coletadas em EDTA que tinham sido armazenadas no freezer -80 °C foram centrifugadas por 10 min a 3.000 rpm para a separação do plasma e dos eritrócitos. Em seguida, os eritrócitos foram hemolisados e diluídos por meio da adição de água destilada na proporção 1:75 (5µl de eritrócitos para 370µl de água). Deste hemolisado, 7µl foi adicionado ao meio básico da reação (tampão fosfato de potássio 50mM, pH 7,0), sendo o volume do tampão 668,5µl, dessa mistura foi realizado o zero. Em seguida foi adicionado o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) com

volume de 24,5µl na concentração de 300mM (concentração final na reação 10,5 mM). A atividade da catalase é medida pela medida velocidade de diminuição da absorbância da amostra pela ação da enzima, medida em 240nm, ou seja, o peróxido de hidrogênio é reduzido por meio da ação da catalase presente no hemolisado. A atividade da catalase é obtida por meio da diferença da absorbância entre as leituras entre os tempos 0 e 120 segundos, proporcional a velocidade da reação enzimática catalisada pela catalase.

Por meio da seguinte reação:



O cálculo da atividade da catalase foi realizado segundo a seguinte equação:

$$\text{CAT} = \Delta_{\text{abs}(\text{min})} / (\text{V} \times \text{C})$$

Onde:

$\Delta_{\text{abs}(\text{min})} = \text{Abs}^0 - \text{Abs}^{120}$ ($\Delta_{\text{abs}(\text{min})}$ - variação das absorbâncias em minutos, Abs^0 - absorbância no tempo zero e Abs^{120} - absorbância em 120 segundos).

$\text{V} = \text{v} \times \text{d}$ (V - volume de amostra utilizada, v – volume em ml, d – diluição da amostra)

C – Coeficiente de Extinção do peróxido de hidrogênio.

Sendo a catalase expressa em: µMol de peróxido de hidrogênio / mL de eritrócito / minuto. Como para a capacidade antioxidante total do soro, também foi realizado todas as mensurações em triplicata.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada considerados os grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). Para a variável qualitativa gênero (feminino e masculino) foi aplicado o teste Qui-quadrado (não paramétrico). A distribuição dos escores da pressão intracraniana (dados ordinais) foi realizada com o teste de Mann-Whitney (não paramétrico). As variáveis quantitativas: idade das crianças, perfil lipídico, parâmetros bioquímicos, indicadores inflamatórios, padrão de atividade antioxidante, hemograma e leucograma foram analisadas utilizado o teste t student não pareado (paramétrico). Para a análise dos resultados das variáveis quantitativas, primeiramente foi testada a normalidade dos dados com teste de Kolmogorov-Smirnov e pelos coeficientes de assimetria e curtose.

Foi adotado um nível de significância de 0,05 ($p < 0,05$) para que as diferenças fossem consideradas significativas. As análises foram realizadas utilizando um programa estatístico e um gráfico (SPSS™ versão 22 para MAC, SPSS do Brasil, São Paulo, SP, Brasil e GraphPad Prism® versão 6).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número total de voluntários que preencheram os critérios de inclusão foi de 96 crianças, divididos em dois grupos: Teste e Controle, com 55 e 41 voluntários respectivamente.

Na figura 10 estão apresentadas as características de idade e gênero de cada grupo. Nota-se que, apesar da média de idade do grupo controle ter sido maior, na análise estatística essa diferença não foi significativa. Como também não foi para o gênero, tendo os grupos distribuições equivalentes.

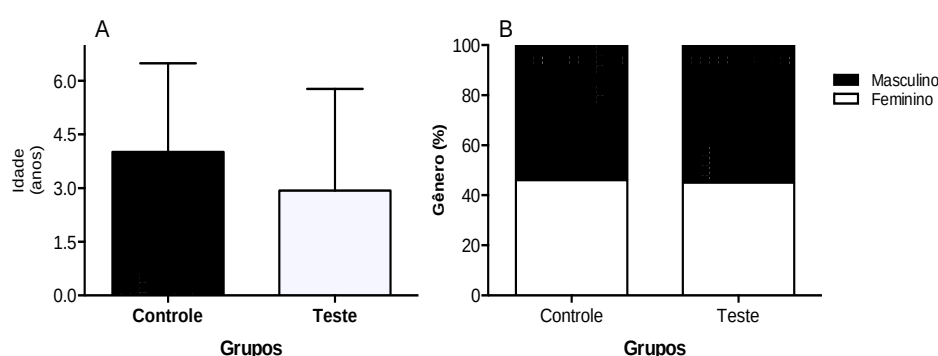


Figura 10. Características de Idade e Gênero da amostra estudada (Controle n=41; Teste n=55). (A). Média e desvio padrão da idade em anos nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). Diferença não significativa ($p=0,056$). Teste t de *student*. (B). Distribuição percentual dos gêneros Masculino e Feminino nos grupos Controle e Teste. Diferença não significativa ($p=0,931$). Teste Qui-quadrado.

Em pesquisa de análise retrospectiva sobre pneumonia em crianças, Riccetto, Zambom e Morcillo (2003) encontraram prevalência do sexo masculino com 54%, valor muito próximo ao encontrado no presente trabalho.

Conforme mostrado na tabela 3, a etnia com maior prevalência foi a branca, tanto no grupo teste como também no controle, com porcentagens semelhantes, sendo seguida pela etnia parda, também nos dois grupos.

Tabela 3. Características de acordo com a etnia da amostra estudada. (Teste n=55; Controle n=41).

GRUPO/ETNIA	BRANCO (n)	BRANCO (%)	PARDO (n)	PARDO (%)	NEGRO (n)	NEGRO (%)
TESTE	41	75	13	23	1	2
CONTROLE	32	78	9	22	0	0

Para a avaliação bioquímica ocorreu a dosagem de vários parâmetros, sendo seus resultados obtidos, mostrados nas figuras 11, 12 e 13.

O comportamento da glicemia aleatória para os dois grupos é mostrado na figura 11 - A. Os maiores valores encontrados foram para o grupo teste, com diferença estatística confirmada pelo Teste t de Student. Em pesquisa realizada por Wilasco (2010) com crianças híginas entre 4 meses e 10 anos de idade, em jejum entre 3 e 14 horas, foi encontrado um valor de glicose de 88,6 mg/dL, ficando muito próximo ao encontrado neste trabalho, apesar deste estudo não ter sido realizado com coletas em jejum.

Os valores de glicemia maiores no grupo teste podem ser explicados pelo processo desencadeado frente a infecções agudas, chamada de síndrome da resposta de fase aguda (RFA). Este evento consiste em uma cascata de eventos sistêmicos adaptativos em resposta à lesão tecidual local. Entre as principais alterações metabólicas na RFA: o aumento no gasto energético de repouso e proteólise e a hiperglicemia, sendo a última associada a maior produção e oxidação da glicose, diminuição da glicogênese, aumento de glucagon e da atividade das catecolaminas e principalmente a resistência à insulina (BARBOSA et al., 2011). A resistência à insulina, pode ser resultado de um aumento na liberação de hormônios contrarreguladores e citocinas pró-inflamatórias, propiciando a hiperglicemia. Este fato leva a diminuição da fagocitose e dos fatores de proteção intracelular. Além de, causar uma redução na aderência dos granulócitos, na quimiotaxia dos neutrófilos, na fixação dos complementos e na produção dos radicais superóxidos (OLIVEIRA, 2014).

Valores de glicemia maiores que 175 mg/dL possibilitam a detecção da glicose na secreção das vias aéreas. Aumentos na glicemia podem propiciar a instalação de microrganismos patogênicos nas vias aéreas, possibilitando a ocorrência de infecções no sistema respiratório e interferindo no sistema imune inato do local (OLIVEIRA, 2014).

Na análise da função renal foi realizada a dosagem de creatinina e ureia, como também do ácido úrico. Função muito discutida na literatura, no caso do ácido úrico. Bastos et al. (2009) em sua pesquisa sugere que o ácido úrico é um marcador precoce de disfunção renal, enquanto Marion et al. (2011) o indica como possível marcador de risco cardiovascular e sua possível associação com o estresse oxidativo e a síndrome metabólica.

Por meio da análise dos gráficos mostrados nas figuras 11 e 13 pode-se notar que os níveis de ureia (Figura 11 - B), creatinina (Figura 11 - C) e ácido úrico (Figura 13 - G) estavam maiores no grupo controle comparando-se ao grupo teste. Apesar

desses níveis maiores no grupo controle, todos os valores ficaram entre a faixa de referência de acordo com a idade. Sendo estas diferenças significativas somente para a ureia e a creatinina. Uma possível indicação para os menores valores de ureia no grupo teste é o fato dela poder estar diminuída nos casos de desnutrição, e ainda é dependente de fatores como o conteúdo de proteínas da dieta e o nível de hidratação. Já a creatinina sofre influência direta da massa muscular do paciente, mas também pode ser influenciada por quadros de desnutrição (MINAKUCHI et al., 2014).

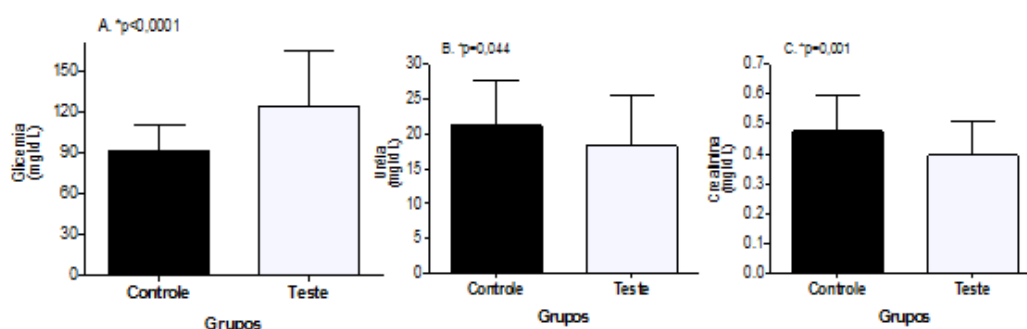


Figura 11. Média e desvio padrão do perfil bioquímico nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (A). Glicemia (*diferença significativa). (B). Ureia (*diferença significativa). (C). Creatinina (*diferença significativa). Teste t de *student*.

Na análise dos gráficos de proteínas totais (Figura 12 - D) e de albumina (Figura 12 - E), os valores destes dois parâmetros para o grupo teste estão diminuídos. Uma hipótese é a dificuldade na deglutição de alimentos e a prostração do paciente acometido pela pneumonia pode levar à inapetência, e posterior quadro de desnutrição (RICCETTO, ZAMBOM e MORCILLO, 2003). Nesses casos, ao receber atendimento médico, o paciente recebe grande infusão de volume, na tentativa de restabelecer a hidratação corpórea. Esse procedimento, pode diluir a albumina nestes pacientes, até a readaptação do organismo.

Os riscos de morbidade e mortalidade por pneumonia são aumentados na hypoalbuminemia, no entanto a meia vida dessa proteína é elevada, não apresentando sensibilidade no diagnóstico de desnutrição aguda e sim desequilíbrio nutricional crônico (DONALISIO et al., 2012). Além disso, sua concentração pode estar alterada em processos inflamatórios agudos, tendo baixa especificidade (NAOUM e NAOUM, 2015)^a.

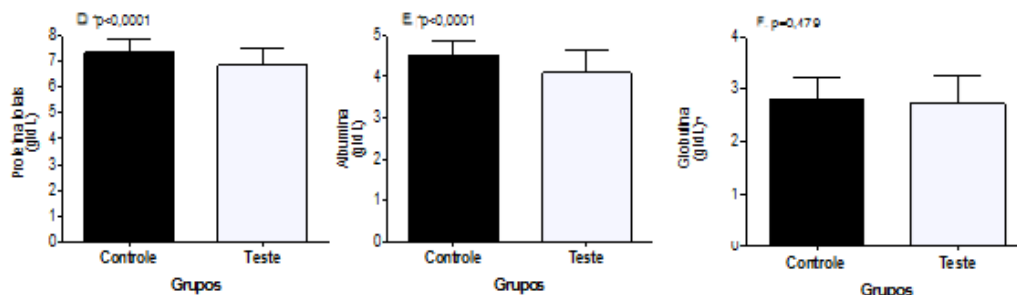


Figura 12. Média e desvio padrão do perfil bioquímico nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (D). Proteínas Totais (*diferença significativa). (E) Albumina (*diferença significativa). (F). Globulina (diferença não significativa). Teste t de *student*.

Uma alternativa para esse problema pode ser a dosagem da pré-albumina, que no estudo conduzido por Donalisio et al. (2012) concluíram que baixas concentrações de pré-albumina foram associadas a complicações infecciosas, maiores tempos de internamento e maior número de óbitos. Esses resultados confirmam que a pré-albumina é um marcador mais precoce e sensível nos casos de desnutrição aguda, tendo seus níveis retornando ao normal de forma mais rápida que a albumina (DONALISIO et al., 2012). É válido ressaltar que, tanto para as proteínas totais quanto para a albumina houve significância estatística entre os grupos, fato este que não ocorreu para a globulina (Figura 12 – F).

Os valores maiores de albumina no grupo controle em relação ao grupo de estudo, refletem concentrações também maiores das proteínas totais. Os valores encontrados no grupo controle demonstram um possível caso de desnutrição crônica, visto que, as coletas foram realizadas no ato da internação e que a albumina não é um marcador precoce.

A função hepática é avaliada por meio da dosagem das enzimas aspartato transaminase (AST) ou transaminase glutâmica oxalacética (TGO) (Figura 13 - H) e a alanina transaminase (ALT) ou transaminase glutâmica pirúvica (TGP) (Figura 13 - I). Além dessas duas enzimas, a albumina (Figura 12 - E) também pode auxiliar na avaliação da capacidade de síntese do fígado, devido a sua síntese ser exclusivamente realizada pelo fígado, mas ela não pode ser considerada como um marcador de função hepática (RODRÍGUEZ, CARAZO e KLÍMOVÁB, 2012). Tanto para TGO quanto para TGP não houve diferença significativa entre os grupos.

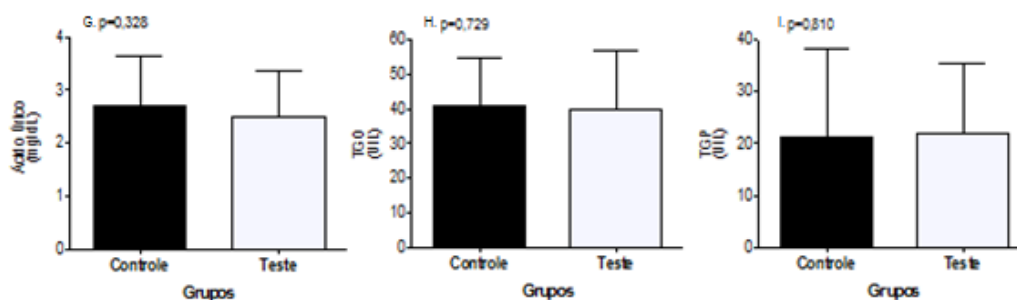


Figura 13. Média e desvio padrão do perfil bioquímico nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (G) Ácido Úrico (diferença não significativa). (H). TGO (diferença não significativa). (I). TGP (diferença não significativa). Teste t de *student*.

Apesar das coletas de sangue não terem sido realizadas em jejum, devido a impossibilidade de mudança na rotina do hospital e do centro de educação infantil em que o estudo ocorreu, e também ao fato de que as coletas foram realizadas no momento do internamento (hospital) e após o café da manhã (CEI), as dosagens de glicose devem ser avaliadas de forma a considerá-las como glicemias aleatórias. O mesmo fato ocorreu com o perfil lipídico ou lipidograma, onde a maioria dos laboratórios indica o jejum de 8 a 12 horas para a realização desses exames, visto que, principalmente a dosagem de triglicerídeos, sofre grande influência da dieta.

O perfil lipídico é mostrado na figura 14, sendo constituído pelo colesterol total (Figura 14 – A), colesterol-LDL (Figura 14 – B), colesterol-HDL (Figura 14 – C) e triglicerídeos (Figura 14 – D). Nos quatro gráficos pode-se notar que os níveis para o grupo controle foram maiores para todo o perfil lipídico, sendo estatisticamente significativa a diferença para os três primeiros (colesterol total, LDL e HDL), justamente os três que não sofrem influência da dieta, ou a influência é mínima, visto que, o LDL é calculado pela fórmula de Friedewald, utilizando-se da dosagem de triglicerídeos. Estudo realizado com crianças por Seixas (2009), afirma que, pacientes com níveis diminuídos de colesterol HDL apresentam maior risco para o desenvolvimento de pneumonias.

Indicativos de alterações lipídicas em processos inflamatórios surgiram desde 1920, quando Harold A. Kipp descreveu alterações nos valores de colesterol em pacientes com pneumonia. Em 1926, Thannhauser e Schaber comprovaram a relação entre concentrações séricas baixas de colesterol e a sepse. Estes estudos já mostravam aspectos relevantes dos lipídios nos processos inflamatórios. Desde então, vem sendo realizados estudos que comprovam a relação entre o metabolismo lipídico e a inflamação. Normalmente durante um processo inflamatório, ocorre o

aumento de triglicerídeos e VLDLs, mas em alguns casos os níveis de triglicerídeos se mantêm dentro da normalidade (CAPPI, 2010).

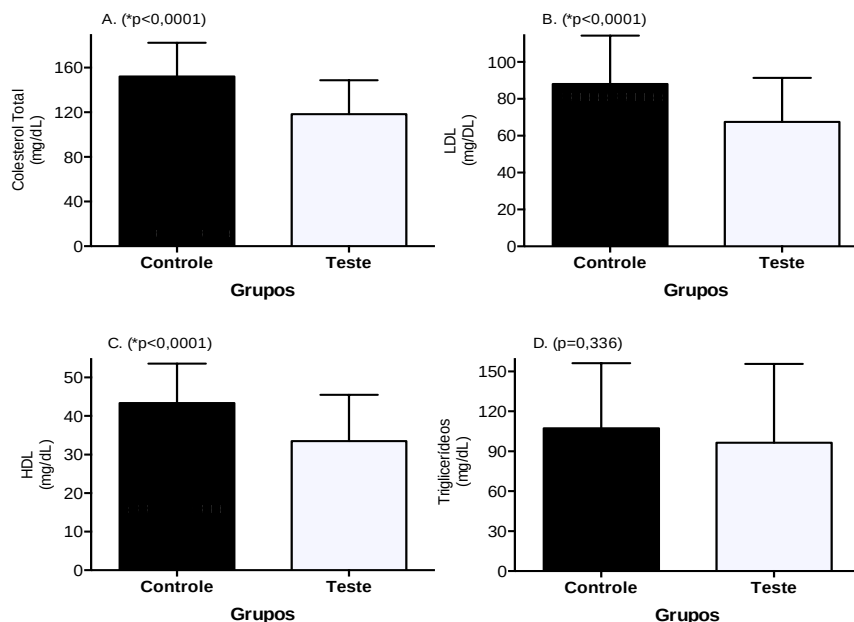


Figura 14. Média e desvio padrão do perfil lipídico nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (A). Colesterol total (*diferença significativa). (B). LDL (*diferença significativa). (C). HDL (*diferença significativa). (D). Triglicerídeos (diferença não significativa). Teste t de *student*.

No início do processo inflamatório, as frações LDL e HDL do colesterol se reduzem, com consequente diminuição da apo-B (porção proteica da fração LDL), isso se deve a redução na produção de apoproteínas pelo fígado, pela ação de citocinas inflamatórias como a TNF- α , a IL-1 e a IL-6. Na diminuição do HDL, a fosfolipase A2 pode estar envolvida, pois promove o aumento no catabolismo de apoproteínas, além disso, as citocinas inflamatórias também podem reduzir a síntese e a secreção da apo-A1 (porção proteica do HDL) (CAPPI, 2010). O fato relatado, pode ser hipoteticamente o que ocorreu neste estudo, visto que, o perfil encontrado se assemelha ao relatado na literatura.

Na avaliação do processo inflamatório foram avaliados três parâmetros (VHS, PCR e Alfa-1 Glicoproteína Ácida), refletindo o perfil da pneumonia os três parâmetros se mostraram aumentados no grupo teste frente ao grupo controle, sendo estatisticamente significativa a diferença. A dosagem de VHS (Figura 15 – A) é bastante inespecífica e pode estar aumentada em diversas situações, sendo elas inflamatórias ou não. Uma possível alteração hematológica que pode estar associada

ao leve aumento do VHS é a eosinofilia. Alguns exemplos de estados patológicos que podem ocasionar a eosinofilia são listados a seguir: asma, alergias tóxicas ou sistêmicas, parasitoses, HIV, neoplasias, leucemias, infecções virais e uma infinidade de outras patologias citadas na literatura (AMATO NETO e LEVI, 1970; MALLOZI e ROZOV, 1998).

No grupo controle alguns voluntários apresentaram eosinofilia, sabendo-se que estes pacientes estavam saudáveis em relação à processos inflamatórios, a eosinofilia pode indicar a presença de alguma das patologias previamente citadas. Considerando-se este fato como viés do nosso estudo, por ser desenvolvido com seres humanos, e as variáveis biológicas não poderem ser controladas, admite-se que no grupo teste, apesar de não ter ocorrido eosinofilia, existe a possibilidade de alguma patologia estar associada aos valores aumentados de VHS. Mas o processo inflamatório gerado na pneumonia é mais relevante, podendo ser observado nos resultados obtidos na dosagem dos outros marcadores inflamatórios.

Em contrapartida, a proteína-C reativa (Figura 15 – B) é mais específica, sendo um importante marcador em processos inflamatórios, principalmente nos bacterianos, onde seu aumento é mais notável. Para a avaliação de processos inflamatórios por meio da PCR normalmente se adota o valor de corte de 6 mg/L, sendo valores inferiores interpretados como não reagentes.

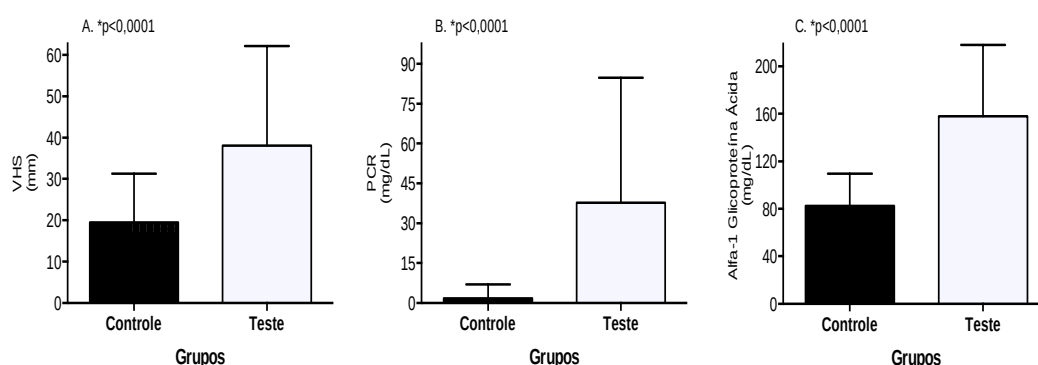


Figura 15. Média e desvio padrão de indicadores de processos inflamatórios nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (A). VHS (*diferença significativa). (B). PCR (*diferença significativa). (C). Alfa-1 Glicoproteína ácida (*diferença significativa). Teste t de *student*.

A alfa-1 glicoproteína ácida (Figura 15 – C) também é um bom marcador inflamatório, ela vem substituindo a dosagem da mucoproteína de Winzler, por ser o

principal constituinte da mucoproteína. Essa substituição vem ocorrendo devido a melhor correlação clínica, maior fidelidade e reprodutibilidade (PICHETH et al., 2002). O perfil encontrado neste estudo para a alfa-1 glicoproteína ácida se mostrou semelhante ao comportamento da PCR, mostrando o seu potencial no auxílio do diagnóstico de processos inflamatórios como a pneumonia.

Para a análise dos parâmetros hematológicos a figura 16 mostra os dados da série vermelha ou eritrograma. Para a contagem dos eritrócitos (Figura 16 – A), volume corpuscular médio (VCM) (Figura 16 – D), hemoglobina corpuscular média (HCM) (Figura 16 – E) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (Figura 16 – F) não houve diferença estatística significativa entre os grupos teste e controle.

Entretanto, para hemoglobina (Hgb) e hematócrito (Hct), foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos estudados, ocorrendo níveis menores para o grupo teste. Muitos estudos sobre a pneumonia a correlacionam com a anemia, mas ainda não se sabe qual das duas patologias se instala primeiro. Analisando-se o tempo de vida dos eritrócitos, que é aproximadamente 120 dias, existe um indicativo de que a anemia se instala primeiro, levando à diminuição da oxigenação sanguínea, propiciando ao acometimento pela pneumonia (READE et al, 2010).

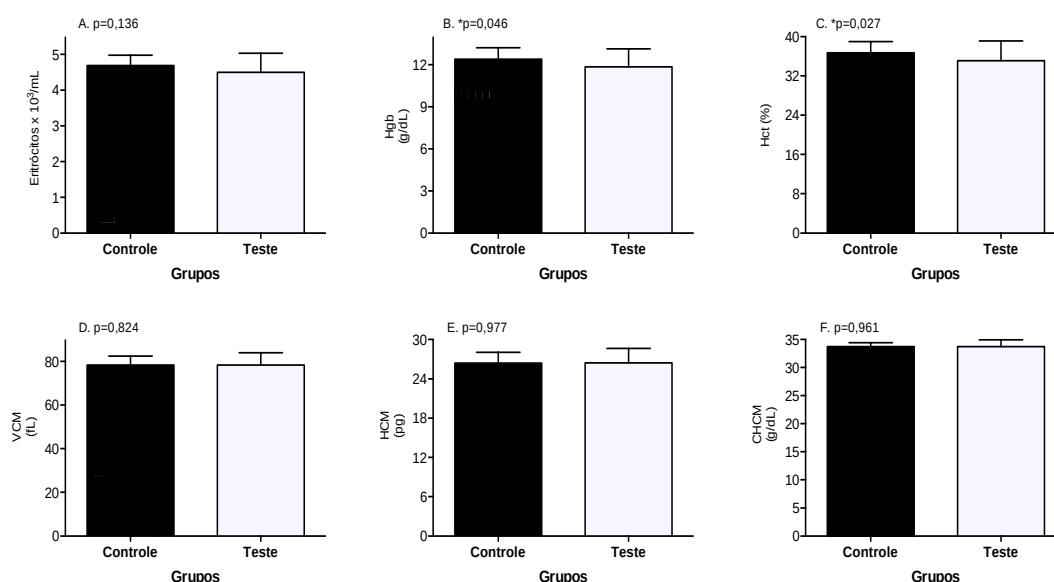


Figura 16. Média e desvio padrão do eritrograma nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (A). Eritrócitos (diferença não significativa). (B). Hgb (*diferença significativa). (C). Hct (*diferença significativa). (D) VCM (diferença não significativa). (E). HCM (diferença não significativa). (F). CHCM (diferença não significativa). Teste t de *student*.

Na análise da série leucocitária as figuras 17, 18 e 19 mostram todos os parâmetros estudados, comparando o grupo teste ao grupo controle. Frente ao processo inflamatório e infeccioso envolvido na pneumonia, os parâmetros de interesse para essa análise são os leucócitos totais (Figura 17 – A), neutrófilos (Figura 17 – B), segmentados (Figura 17 – C), bastonetes (Figura 17 – D) e, sendo o segundo a soma de segmentados e bastonetes. Para estes quatro parâmetros avaliados o grupo teste apresentou valores maiores comparados ao grupo controle, sendo esta diferença estatisticamente significativa para os quatro parâmetros.

Ainda na figura 17, no grupo teste os leucócitos totais estão aproximadamente 30% aumentados, os segmentados e os neutrófilos estão 2 vezes aumentados e os bastonetes estão quase 10 vezes aumentados, todos em relação ao grupo controle. Sendo este resultado esperado devido ao processo infeccioso, onde a pneumonia pode ser na maioria dos casos bacteriana ou viral. Nos dois casos pode ocorrer a leucocitose, com valores absolutos superiores ao valor de referência para a respectiva idade. Normalmente na pneumonia bacteriana a leucocitose pode ser chamada de reativa e tem aumento notável de neutrófilos. Enquanto que na pneumonia viral ocorre a linfocitose, ocorrendo muitas vezes sem o aumento dos leucócitos totais (NAOUM e NAOUM, 2015)^b.

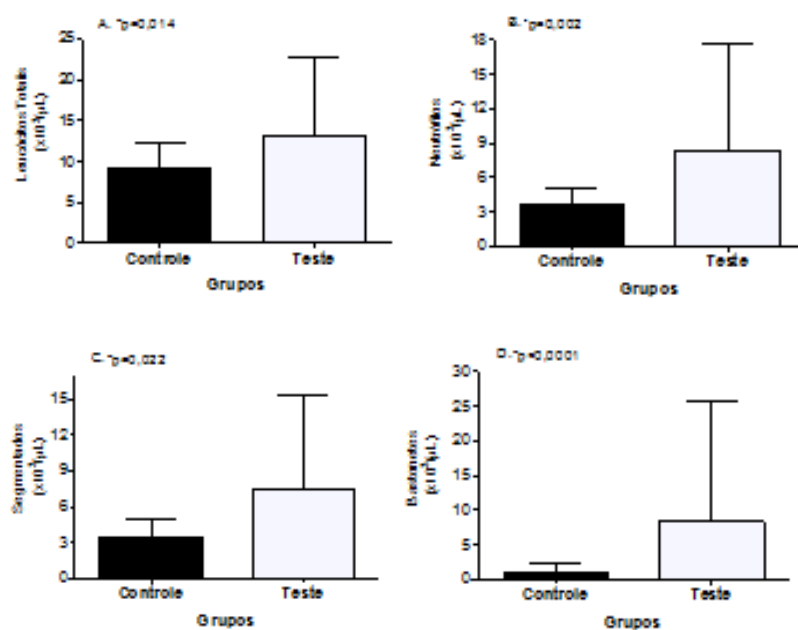


Figura 17. Média e desvio padrão do leucograma nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (A). Leucócitos totais (*diferença significativa). (B). Neutrófilos (*diferença significativa). (C). Segmentados (*diferença significativa). (D). Bastonetes (*diferença significativa). Teste t de *student*.

Nos gráficos da figura 18, os eosinófilos (Figura 18 – E), os linfócitos (Figura 18 – F) e os monócitos (Figura 18 – G) apresentaram diferença significativa entre os grupos, ocorrendo nos dois primeiros a maior média para o grupo controle e para os monócitos quem teve a maior média foi o grupo teste. A eosinofilia no grupo controle pode estar associada a presença de alguma patologia citada previamente. Os valores de eosinofilia no grupo controle foram 6 vezes maiores que no grupo teste. A diminuição de eosinófilos e linfócitos podem ser reflexo de desvio de função da medula, ou seja, ela é estimulada a produzir células para combater o processo infeccioso e consequentemente, os níveis das demais células que não participam deste evento sofrem decréscimo (NAOUM e NAOUM, 2015)^b.

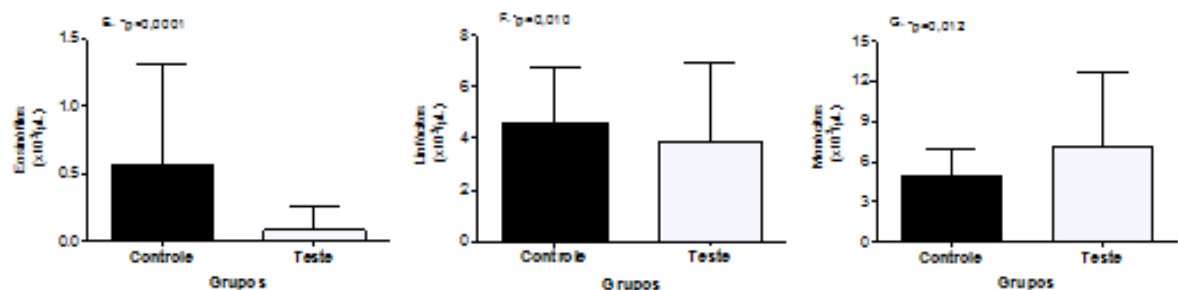


Figura 18. Média e desvio padrão do leucograma nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (E). Eosinófilos (*diferença significativa). (F) Linfócitos (*diferença significativa). (G). Monócitos (*diferença significativa). Teste t de *student*.

Em pesquisa realizada por Santos et al. (2013) constatou-se que 46% das crianças que participaram do estudo apresentaram eosinofilia. De 112 pacientes infectados por parasitas patogênicos, 102 eram crianças e o restante idosos, demonstrando relação entre eosinofilia e parasitose. Em contrapartida, Miotto et al. (2014) encontrou parasitose em 25% dos pacientes estudados, mas não encontrou relação entre parasitose e eosinofilia.

Dois parâmetros não tiveram diferença significativa (basófilos (Figura 19 – H) e linfócitos atípicos (Figura 19 – I)), estando aumentados no grupo controle comparados ao teste.

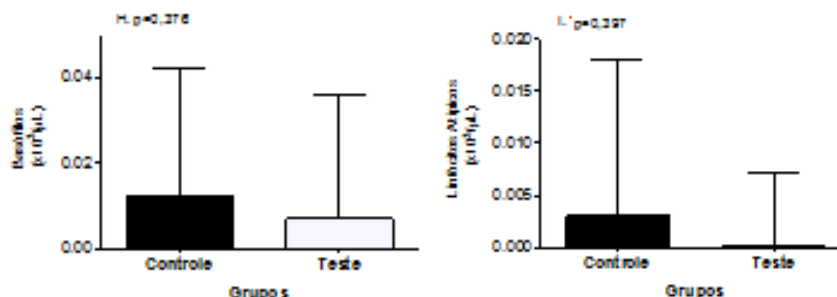


Figura 19. Média e desvio padrão do leucograma nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (H). Basófilos (diferença não significativa). (L). Linfócitos atípicos (diferença não significativa). Teste t de *student*.

Nas tabelas 4 e 5, é apresentado um resumo dos resultados laboratoriais, incluindo a análise dos parâmetros bioquímicos e hematológicos. Demonstrando os índices dos valores encontrados, classificando-os em três patamares (abaixo, dentro da faixa de referência e acima). Nesta abordagem a discussão não será realizada, pois já ocorreu em suas respectivas figuras anteriormente neste trabalho.

Tabela 4. Parâmetros bioquímicos e hematológico distribuídos de acordo com os valores de referência para sexo e idade para os dois grupos estudados (Teste (n=72) e Controle (n=43)).

	TESTE (%)			CONTROLE (%)		
	*DIMINUÍDO	*NORMAL	AUMENTADO	DIMINUÍDO	NORMAL	AUMENTADO
GLICOSE**	1.39	73.61	25.00	0.00	100.00	0.00
COL. TOTAL	79.17	13.89	6.94	46.51	23.26	30.23
LDL	88.89	9.72	1.39	67.44	27.91	4.65
HDL	79.17	20.83	0.00	60.47	39.53	0.00
TRIGLICERÍDEOS	54.17	19.44	26.39	62.79	16.28	20.93
UREIA	2.78	97.22	0.00	2.33	93.02	4.65
CREATININA	27.78	72.22	0.00	2.33	95.35	2.33
ÁC. ÚRICO	0.00	97.22	2.78	2.33	95.35	2.33
TGO	4.17	84.72	11.11	0.00	83.72	16.28
TGP	69.44	27.78	2.78	67.44	30.23	2.33
PROT. TOTAIS	1.39	87.50	11.11	0.00	88.37	11.63
ALBUMINA	2.78	87.50	9.72	0.00	69.77	30.23
RELAÇÃO A/G	5.56	77.78	16.67	0.00	88.37	11.63
ALFA GLICO	1.39	29.17	69.44	0.00	93.02	6.98
PCR	0.00	22.22	77.78	0.00	86.05	13.95
VHS	0.00	16.67	83.33	0.00	51.16	48.84

* Para colesterol total, LDL e triglicerídeos considerar (diminuído (desejável) e normal (limítrofe)). Para HDL (normal (desejável)). ** Valor de glicemia considerado normal (entre 60 e 140 mg/dL).

*** Valores de referência de acordo com Fleury Medicina e Saúde.

Na análise dos parâmetros bioquímicos (Tabela 4), um dado relevante foi o alto índice de glicemias aumentadas no grupo teste. O perfil lipídico apresentou alterações principalmente no colesterol total, com índice elevado para o grupo controle, e triglicerídeos com índices elevados para os dois grupos. A albumina se mostrou aumentada em quase um terço dos pacientes do grupo controle. E na análise do perfil inflamatório, os três parâmetros (alfa 1 glicoproteína ácida, PCR e VHS) apresentaram-se elevados na maioria dos pacientes do grupo de estudo.

Os parâmetros hematológicos são mostrados na tabela 5. Na análise da série vermelha o índice que se destaca é hemoglobina (HGB) diminuída principalmente no grupo teste, indicando a presença de anemia em aproximadamente 17% deste grupo, quase 4 vezes maiores que no grupo controle. Outros dois parâmetros de destaque são o hematócrito (HCT) e o volume corpuscular médio (MCV), ambos estão diminuídos principalmente no grupo teste, sendo o MCV, indicativo de microcitose eritrocitária, podendo demonstrar um possível quadro de instalação de anemia ferropriva nestes pacientes.

Tabela 5. Parâmetros hematológicos distribuídos de acordo com os valores de referência para sexo e idade para os dois grupos estudados (Teste (n=72) e Controle (n=43)).

	TESTE (%)			CONTROLE (%)		
	DIMINUÍDO	NORMAL	AUMENTADO	DIMINUÍDO	NORMAL	AUMENTADO
RBC	5.56	76.39	18.06	0.00	97.67	2.33
HGB	16.67	76.39	6.94	4.65	90.70	4.65
HCT	25.00	68.06	6.94	6.98	83.72	9.30
MCV	26.39	72.22	1.39	16.28	83.72	0.00
MCH	16.67	83.33	0.00	9.30	90.70	0.00
MCHC	1.39	98.61	0.00	0.00	100.00	0.00
LEUCÓCITOS	8.33	68.06	23.61	2.33	93.02	4.65
EOSINÓFILOS	55.56	40.28	4.17	18.60	55.81	25.58
BASÓFILOS	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
LINFÓCITOS	25.00	73.61	1.39	2.33	90.70	6.98
LINFO. ATÍPICO	0.00	97.22	2.78	0.00	93.02	6.98
MONO	5.56	79.17	15.28	0.00	100.00	0.00
META	0.00	97.22	2.78	0.00	100.00	0.00
BASTÃO	1.39	54.17	44.44	0.00	93.02	6.98
SEG	0.00	34.72	65.28	0.00	65.12	34.88
NEUTRÓFILO	2.78	62.50	34.72	0.00	100.00	0.00
PLAQUETAS	0.00	77.78	22.22	0.00	88.37	11.63

* Valores de referência de acordo com Fleury Medicina e Saúde.

Na avaliação da série leucocitária (Tabela 5), destacam-se os parâmetros de leucócitos totais, bastonetes, segmentados, neutrófilos, eosinófilos e plaquetas. Para o grupo teste houveram índices aumentados de leucócitos totais, bastonetes, segmentados e neutrófilos, confirmando o perfil inflamatório e infeccioso da pneumonia.

Outro parâmetro aumentado no grupo teste foi o número de plaquetas. Segundo a Sociedade de Pediatria de São Paulo as inflamações são uma das principais causas desse aumento, podendo ser responsáveis por até 78% dos casos de plaquetose. Dentre as inflamações, as que acometem as vias aéreas são as principais causas. O aumento das plaquetas ocorre pela ação da IL-6 e outras citocinas que estimulam a síntese de trombopoetina (Tpo) pelo fígado e a megacariopoiese direta. Além disso, as anemias ferropriva e hemolítica são outras duas importantes causas de plaquetose (SPSP, 2015).

Para o grupo controle o parâmetro de destaque é a contagem de eosinófilos, que está aumentada em porcentagem considerável neste grupo, podendo ser ocasionada por diversos fatores citados anteriormente neste estudo.

Para a avaliação do estresse oxidativo nos pacientes estudados, optou-se pela mensuração de dois parâmetros, mostrados na figura 20, a enzima catalase (Figura 20 - A) e a capacidade antioxidante total do soro (Figura 20 - B).

A catalase é uma importante enzima antioxidante, que faz parte do sistema antioxidante endógeno, juntamente com as enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx), elas atuam removendo o radical superóxido e o peróxido de hidrogênio (COTINGUIBA, et al, 2013). Os resultados da atividade da enzima catalase neste estudo não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos. Indicando possivelmente que os pacientes do grupo teste não tiveram seus níveis de atividade da catalase influenciados pelo processo inflamatório desencadeado na pneumonia.

A mensuração da capacidade antioxidante total do soro (Figura 20 – B) evidenciou níveis maiores no grupo teste, comparando-se ao grupo controle, ou seja, os pacientes com pneumonia tiveram a capacidade antioxidante total do soro maior que as crianças saudáveis. Vaidya e Bulakh (2013) em estudo desenvolvido com crianças acometidas por pneumonia sugerem a ocorrência de aumento do estresse oxidativo. Devido aos níveis diminuídos de enzimas antioxidantes e antioxidantes não enzimáticos e níveis aumentados de malondialdeído. Em contrapartida, o estudo

desenvolvido por Trefler et al. (2014), com pacientes imunocompetentes acometidos por pneumonia severa, não encontrou diferença estatística entre os grupos estudados na dosagem da capacidade antioxidante total do soro.

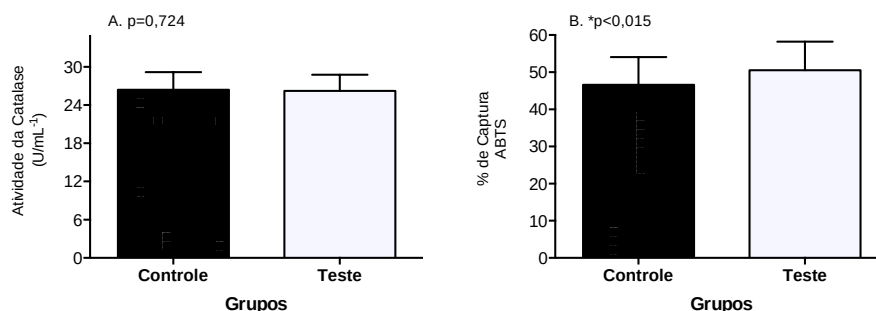


Figura 20. Média e desvio padrão de atividade antioxidante nos grupos Controle (crianças saudáveis) e Teste (crianças internadas diagnosticadas com pneumonia). (A). Atividade da catalase (diferença não significativa). (B). % de captura do ABTS (*diferença significativa). Teste t de *student*.

Dois importantes antioxidantes endógenos que foram dosados neste estudo (albumina e ácido úrico), que estão presentes no soro e se somam na capacidade antioxidante total do soro não se tiveram relação. Os níveis de albumina e ácido úrico apresentaram-se maiores no grupo controle, enquanto que a capacidade antioxidante total do soro foi maior no grupo teste. Entretanto, deve-se frisar que são diversas substâncias somadas que compõem e são responsáveis pela capacidade antioxidante total do soro. E necessariamente, níveis diminuídos de alguma destas podem não influenciar na soma desta capacidade total, podendo ocorrer compensação por aumento de outra substância antioxidante (POLJSK, SUPUT e MILISAV, 2013).

A capacidade antioxidante total do soro aumentada para o grupo teste em relação ao controle não significa necessariamente que o estresse oxidativo está menor nesse grupo, pois a elevação dos antioxidantes totais no soro pode ser uma reação do organismo na tentativa de resposta frente a um possível estresse oxidativo corrente. Existem indícios que possa ocorrer uma resposta secundária frente ao aumento do estresse oxidativo, através da hormese mitocondrial, ou seja, uma resposta adaptativa da mitocôndria ao aumento das ERO, levando ao aumento na capacidade de resistência ao estresse oxidativo e a longo prazo, na redução deste (RISTOW e ZARSE, 2010).

Para a análise do monitoramento da pressão intracraniana muitos dados foram perdidos, devido a movimentação excessiva dos voluntários. Dentre os 96 pacientes que compuseram o estudo, seus resultados estão mostrados na figura 21.

A figura 21 traz informações da participação de cada escore no total de pacientes de cada grupo. O escore 1 (valores normais) predominou entre os dois grupos, representando o maior número de crianças sem alterações na PIC ($P1 > P2 > P3$). No grupo controle o escore 2 (valores no limite da anormalidade) incidiu mais que o escore 3 (valores anormais), já no grupo teste os dois escores tiveram o mesmo percentual. Os escores 2 e 3 representam dois tipos de alterações na PIC, significando alterações na complacência cerebral. Sendo, o escore 2 os voluntários que a PIC está no limite da anormalidade ($P1 \cong P2$) e o escore 3, os pacientes em que a PIC está aumentada, devido a diminuição na complacência cerebral. Essa diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa.

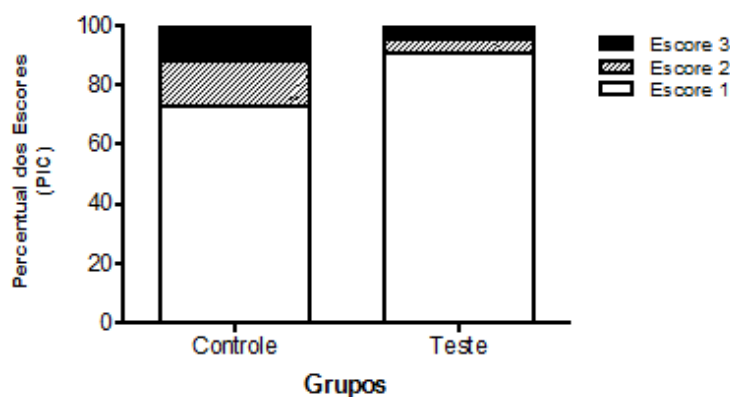


Figura 21. Distribuição percentual dos escores da Pressão Intracraniana (PIC) em crianças saudáveis (Controle) e diagnosticadas com pneumonia internadas no Hospital da Criança (Teste). Escore 1: valores normais ($P1 > P2 > P3$); Escore 2: valores no limite da anormalidade ($P1 \cong P2$) e Escore 3: PIC anormal ($P2 > P1$). Diferença significativas entre os grupos ($p=0,025$). Teste de Mann-Whitney.

Sendo o escore 1 os pacientes com PIC normal, pode-se perceber que o grupo teste teve maior porcentagem de indivíduos com esse escore. Esse fato pode ser explicado por um importante sintoma que ocorre na maioria dos casos de pneumonia, a diminuição da saturação arterial de oxigênio. Levando ao aumento da frequência respiratória, provocando queda da pressão arterial e possíveis alterações no nível de consciência (DEHEINZELIN, 2015).

Sabendo-se que, a PPC é calculada por meio da diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a PIC, subentendesse que qualquer queda na PAM, como ocorre na pneumonia, a PIC tende a acompanhar essa alteração, com o intuito de manter a PPC constante, evitando danos ao tecido cerebral. A PAM é calculada utilizando-se dos valores das pressões sistólicas (PAS) e diastólicas (PAD), pela seguinte fórmula: $PAM = (PAS + (PAD \times 2)) / 3$.

Qualquer manobra fisioterápica que seja realizada sobre a caixa torácica, pode levar ao aumento da pressão intratorácica e consequente aumento da PIC. Nos casos em que há tosse, no momento do ato de tossir, ocorre a manobra de Valsalva, elevando rapidamente a PIC (THIESEN et al., 2005). A pressão intra-abdominal parece interferir com a pressão intracraniana, provavelmente pelo aumento da pressão venosa e da pressão intratorácica (ZAMPIERI et al., 2011).

No início da análise do perfil de onda da PIC (Figura 22) têm-se um exemplo de monitoramento em que ocorreram problemas e o paciente foi excluído do estudo. Devido a movimentação excessiva e/ou choro e tosse durante o maior tempo do monitoramento, destacando-se que a média de idade foi próxima dos 3 anos. Na figura 22 podemos perceber que houve grande movimentação do paciente, onde as amplitudes tiveram grandes variações durante o monitoramento, principalmente onde nota-se quedas abruptas, com posterior restabelecimento aos padrões anteriores. Alterações desse estilo podem ser também obtidas, quando o paciente muda a frequência respiratória de forma abrupta, segurando a respiração e expirando rapidamente ou ainda em casos que o paciente flexiona o pescoço, ocorrendo a diminuição momentânea do fluxo sanguíneo para o cérebro, refletindo instantaneamente no perfil das ondas da PIC.

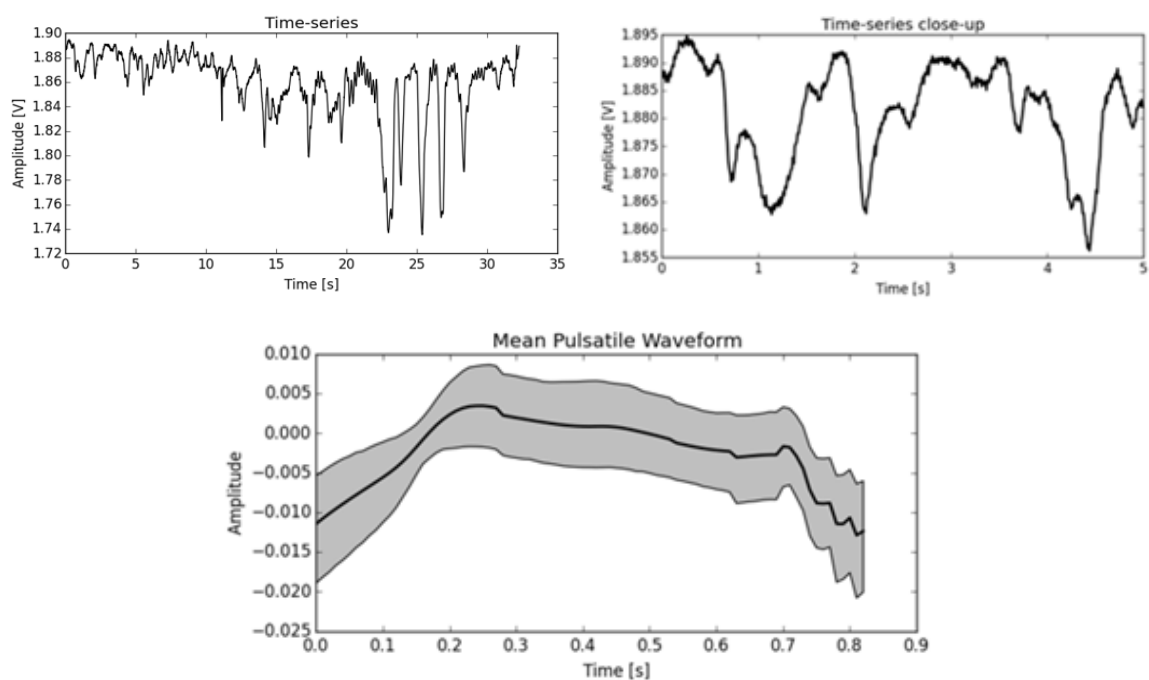


Figura 22. Faixa de sinal utilizada para a análise (esq.), zoom de 5 segundos (dir.) e a média das morfologias (inferior). Intervalo de confiança de 95% (faixa cinza acompanhando a linha negra). O dado apresentou problemas para ser analisado, devido ao excesso de movimentação ou baixa sensibilidade.

Como mostrado ainda na figura 22, nota-se a faixa cinza ao redor da linha negra (média das morfologias da PIC no intervalo selecionado), essa área representa o intervalo de confiança de 95%, ou seja, 95% dos dados utilizados para a análise estão dentro dessa faixa, quanto menor a faixa melhor foi o dado obtido. Esse parâmetro foi obtido por meio do desenvolvimento de um algoritmo exclusivo para os trabalhos do grupo de pesquisa da UEPG, sendo inovador nas pesquisas com a PIC.

A segunda figura gerada por meio do monitoramento da PIC é um caso em que o paciente apresentou morfologia normal, ou seja, $P1 > P2 > P3$, demonstrando complacência cerebral normal (Figura 23).

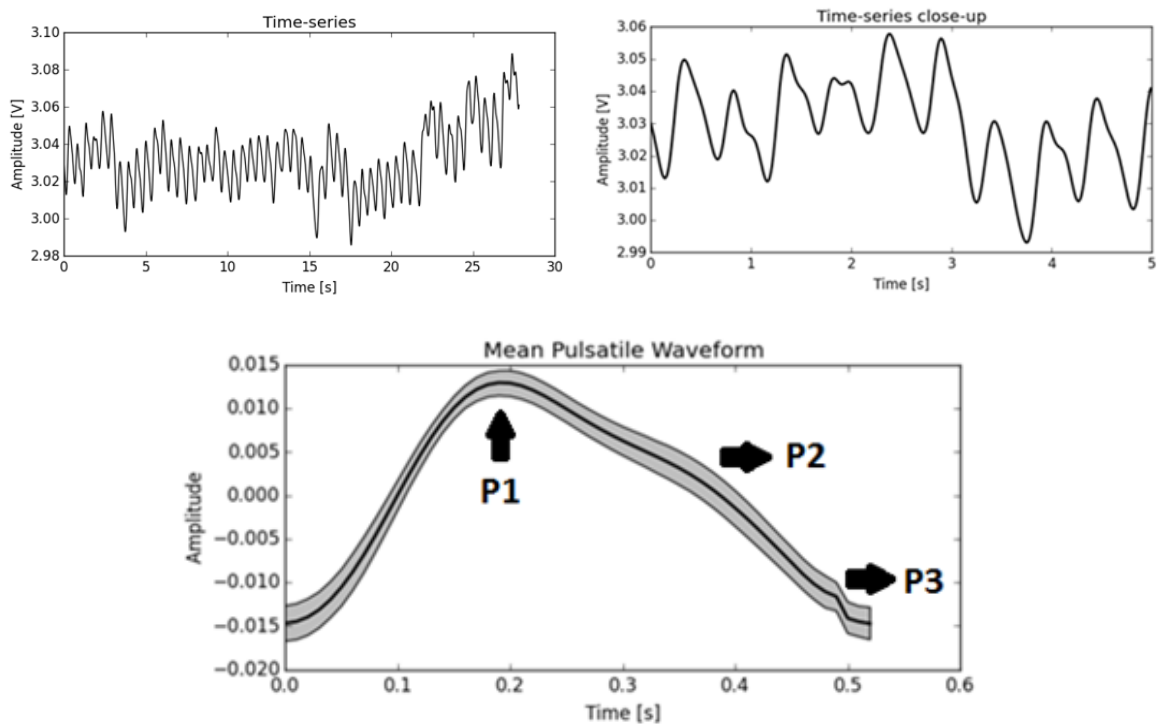


Figura 23. Faixa de sinal utilizada para a análise (superior), zoom de 5 segundos (meio) e a média das morfologias (inferior). Intervalo de confiança de 95% (faixa cinza acompanhando a linha negra). O dado utilizado para a análise estava bom. O paciente apresentou morfologia da pressão intracraniana dentro do padrão estabelecido na literatura ($P1 > P2 > P3$). $R = 1,65$.

Na figura 23, podemos perceber que a amplitude não teve variações bruscas, favorecendo a fácil interpretação dos dados obtidos. Ainda, pode-se notar que, o intervalo de confiança foi mínimo, confirmando a qualidade dos dados. Um detalhe que podemos perceber nessa figura, é a relação (R), que relaciona os picos $P1$ e $P2$,

por meio da seguinte fórmula: $R = \frac{AmpP1}{AmpP2}$.

Ela se baseia na amplitude dos picos, o ideal é que este número esteja sempre acima de 1,1. Entre 1 e 1,1 indica que o paciente está no limiar da anormalidade $P2 \cong P1$, e relação abaixo de 1 indica anormalidade, ou seja, $P2 > P1$. Neste caso da figura 23, o valor de R é (1,65), confirmando o que visualmente pode ser analisado.

Como citado anteriormente, quando R está entre 1,0 e 1,1, denomina-se como limiar da anormalidade, um exemplo disso está mostrado na figura 24 ($R=1,03$). Onde, pode-se perceber essa variação na morfologia da PIC ao se analisar o quadro inferior desta figura, que mostra $P2 \cong P1$, significando uma possível diminuição da complacência cerebral e aumento da PIC. E também neste exemplo, o intervalo de confiança foi mínimo, confirmando a qualidade dos dados analisados.

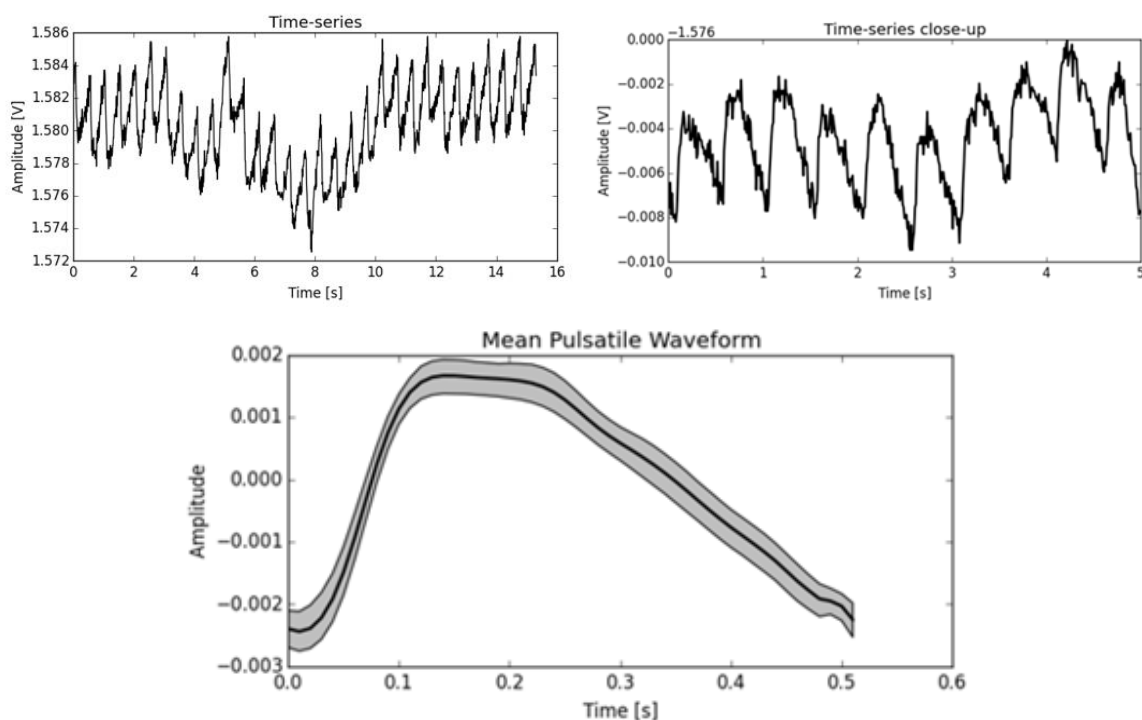


Figura 24. Faixa de sinal utilizada para a análise (superior), zoom de 5 segundos (meio) e a média das morfologias (inferior). Intervalo de confiança de 95% (faixa cinza acompanhando a linha negra). O dado utilizado para a análise estava bom. O paciente apresentou alteração na morfologia da pressão intracraniana, a amplitude do pico P2 se aproximou da amplitude do pico P1. $R= 1,03$.

Seguindo na linha de raciocínio de diminuição de complacência cerebral e possível aumento da PIC, temos a figura 25. Com ($R= 0,8$), é um ótimo exemplo onde a amplitude do pico P2 está aumentada em relação ao pico P1, fazendo com que a relação fique menor que 1, dessa forma temos $P2 > P1 > P3$, essa variação pode ser observada no quadro inferior dessa figura, além disso, o intervalo de confiança também foi mínimo, confirmando a qualidade dos dados analisados, no quadro

superior, pode-se observar que houve uma única queda abrupta na amplitude da PIC, provavelmente ocorrida por uma mudança de posicionamento do paciente.

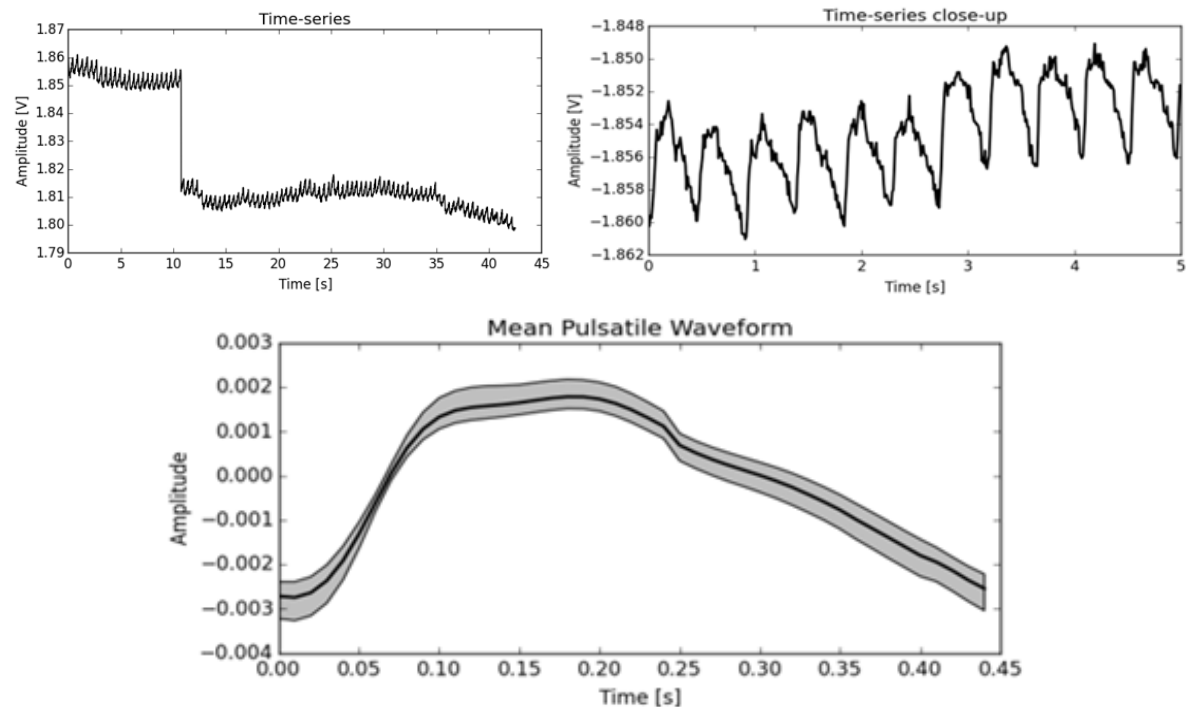


Figura 25. Faixa de sinal utilizada para a análise (superior), zoom de 5 segundos (meio) e a média das morfologias (inferior). Intervalo de confiança de 95% (faixa cinza acompanhando a linha negra). O dado utilizado para a análise estava bom. O paciente apresentou alteração na morfologia da pressão intracraniana ($P1 < P2 > P3$). $R = 0,8$.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou diferenças significativas em diferentes parâmetros laboratoriais, que refletem as consequências do processo inflamatório desencadeado pela pneumonia, tais como: glicemia, frações do colesterol (HDL e LDL), os marcadores inflamatórios (VHS, PCR e AGP) e os parâmetros hematológicos (leucócitos totais, monócitos, bastonetes, segmentados e neutrófilos). Apresentando-se aumentados todos esses parâmetros para os pacientes com pneumonia.

Observou-se maior capacidade antioxidante total no soro do grupo teste, mas não houve diferença nos níveis da catalase eritrocitária.

Constatou-se preliminarmente que, apesar da diferença significativa encontrada para a PIC entre os grupos, e esta não apresentar relação direta com a pneumonia, foi possível identificar alterações na PIC em diferentes voluntários da pesquisa. Indicando principalmente, que estudos devem ser realizados com indivíduos saudáveis na busca de dados para a melhor interpretação dos achados deste estudo.

Além disso, este estudo utilizou-se deste inovador aparelho de monitoramento da PIC, totalmente não invasivo, que vem revolucionando a neuromedicina, em uma população com poucos estudos frente a este aspecto, devido a sua invasividade e riscos ao paciente. A partir do desenvolvimento dessa nova tecnologia, sem a necessidade de trepanação do crânio, qualquer população poderá ser estudada sem oferecer risco algum ao voluntário do estudo.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. P.; BELL, D.; MCKINLAY, J. **Neurocritical care: a guide to practical management**, London: Springer, 2010.
- ALISSON, E. **Cientistas desenvolvem método não invasivo para monitorar a pressão intracraniana**. Disponível em: http://agencia.fapesp.br/cientistas_desenvolvem_metodo_nao_invasivo_para_monitorar_a_pressao_intracraniana/15126/. Acesso em: 10 / nov / 2015.
- AMATO NETO, V.; LEVI, G. C. Causas de eosinofilia sanguínea. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.4, n.1, p.51-57, 1970.
- ANDRADE, R. de A. P. **Análise e melhoria de um sistema não invasivo de monitoramento de pressão intracraniana**. Dissertação de Mestrado. Escola de Engenharia Mecânica da Universidade de São Paulo. São Carlos, 2013.
- AXELSSON, I.; SILFVERDAL, S. A. Mortalidade por pneumonia entre crianças brasileiras: uma história de sucesso. **J. Pediatr.**, (Rio J.) [online]. 2011, vol.87, n.2, pp. 85-87. ISSN 0021-7557.
- BARBOSA, A. P.; CABRAL, S. A. New therapies for intracranial hypertension. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 79, supl. 2, p.139-148, 2003.
- BARBOSA, K. C. K. et al. Transient decreased retinol serum levels in children with pneumonia and acute phase response. **J. Pediatr.** (Rio J.), v.87, supl.5, p.457-460, 2011.
- BASTOS, R. M. R. et al. Hiperuricemia: Um Marcador para Doença Renal Crônica Pré-Clinica? **J. Bras Nefrol.**, v.31, n.1, p.32-38, 2009.
- BASSO, R. P. et al. AUSCULTA PULMONAR: uma perspectiva teórica. **Fisioter. Mov.**, v.21, p.35-42, 2008.
- BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M. **Nelson. Princípios de Pediatria**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- BOCCOLINI, C. S. et al. O papel do aleitamento materno na redução das hospitalizações por pneumonia em crianças brasileiras menores de 1 ano. **Arch Pediatr Urug.**, v.84, supl.2, p.154-160, 2013.
- BOHADANA, A.; IZBICKI, G.; KRAMAN, S. S. Fundamentals of lung auscultation. **N Engl JMed.**, v.370, p.744-51, 2014.
- BRADLEY, J. S. et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Inf. Diseases**, 2011.
- BRATTON, S. L.; CHESNUT, R. M.; GHAJAR, J. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress

of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. **J Neurotrauma**, v.24, S37-S44, 2007.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

BUNEGIN, L. B. S. et al. Intracranial Pressure Measurement from the Anterior Fontanelle Utilizing a Pneumoelectronic Switch. **Neurosurgery**, v20, p.726-731, 1987.

CAPPI, S. B. **Alterações lipídicas no paciente séptico: análise da participação da resistência insulínica nas alterações metabólicas**. Dissertação de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010.

CARLOTTI JR, C. G.; COLLI, B. O.; DIAS, L. A. A. Hipertensão Intracraniana. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.31, p.552-562, 1998.

CASTRO, C. M. de; SILVA, R. M. Procalcitonina no diagnóstico de doenças infecciosas. **Rev Bras Clin Med.**, São Paulo, v.10, n.6, p.521-8, 2012.

COTINGUIBA, G. G. et al. Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura. **UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde**, v.15, n.3, p.231-237, 2013.

CRUZ, W. A. S. **Atividade de Mieloperoxidase e produção de oxigênio singlete em neutrófilos e células monocíticas**. Dissertação de Mestrado. Ciências Farmacêuticas. USP – Universidade de São Paulo, 2010.

CUNHA, B. A. **Fundamentos em Pneumonia**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

CUPURDIJA, V. et al. Pneumonia adquirida na comunidade: economia de cuidados médicos, em relação à gravidade clínica. **J Bras Pneumol.**, v.41, n.1, p.48-57, 2015.

CZOSNYKA, M.; PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v.75, p.813–821, 2004.

CZOSNYKA, M. et al. Hemodynamic characterization of intracranial pressure plateau waves in head-injury patients. **J Neurosurg.**, v.91, n.1, p.9-11, 1999.

DALEY, M. L. et al. Plateau waves: changes of cerebrovascular pressure transmission. **Acta Neurochir Suppl.**, v.95, p.327-32, 2005.

DI LEVA, A.; SCHMITZ, E. M.; CUSIMANO, M. D. Analysis of Intracranial Pressure: Past, Present, and Future. **Neuroscientist**, v.19, n.6, p.592-603, 2013.

DIRETRIZES BRASILEIRAS EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM PEDIATRIA - 2007. **J. bras. Pneumol**, [online]. v.33, suppl.1, p.s31-s50, 2007.

DONALISIO, M. R. et al. Fatores de risco associados ao prognóstico de adultos internados com pneumonia adquirida na comunidade. **Rev. Nutr.**, [online]. v.25, n.2, p.237-246, 2012.

DUNCAN, B. B. et al. **Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 4ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

DUNDARÓZ, R. et al. Oxidative and antioxidative status of children with acute bronchiolitis. **J Pediatr.**, (Rio J). v.89, n.4, p.407-411, 2013.

ERENO, D. Cérebro vigiado: Sensor subcutâneo monitora pressão intracraniana em casos de acidentes e doenças. **Pesquisa Fapesp**, v.159, p. 68-71, 2009.

FORMAN, H. J.; DAVIES, K. J. A.; URSINI, F. How Do Nutritional Antioxidants Really Work: Nucleophilic Tone and Para-Hormesis Versus Free Radical Scavenging in vivo. **Free Radic Biol Med.**, v.66, p24-35, 2014.

FOUSHEE, J. A.; HOPE, N. H.; GRACE, E. E. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. **J Antimicrob Chemother.**, v.67, p.2560–2569, 2012.

GIUGNO, K. M. et al. Tratamento da hipertensão intracraniana. **Jornal de Pediatria**, v.79, n.4, p. 287-296, 2003.

GOMIERO, L. A.; GUERREIRO, L. A. **Análise da ação da dipirona na pressão intracraniana de ratos detectada por método de monitoramento não invasivo.** Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Araraquara, 2013.

GOYA, A.; FERRARI, G. F. Fatores de risco para morbimortalidade por pneumonia em crianças. **Rev Paul Pediatria**, v.23, n.2, p.99-105, 2005.

GRAHAM, S. M.; MARKS, G. B. Pneumonia: a disease for all ages. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.17, n.11, p.1373–1374, 2013.

GRANT, C. C. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v.48, p.402–412, 2012.

GUENDLING, K. et al. Use of ICMB software for on-line analysis of intracranial and arterial pressures in head-injured patients. **Acta Neurochir.**, supl.96, p.108–113, 2006.

HARRIS, M. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. **Thorax**, v.66, p. 23, 2011.

HEIDARIAN, F. et al. Childhood pneumonia and vitamin A. **Rev Clin Med.**, v.1, n.2, p.57-60, 2014.

HEMILÄ, H.; LOUHIALA, P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. **Cochrane Database Syst Rev**, v.24, n.1, 2007.

HUTCHINSON, P. J. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury. et al., **BMJ**, v.346, 2013.

KLEBANOFF, S. J. Myeloperoxidase: friend and foe. **J Leukoc Biol**, v.77, n.5, p.598-625. Epub 2005 Feb 2, May, 2005.

KLIEGMAN, R. M. et al. **Nelson. Tratado de Pediatria.** 19ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

KOSKINEN, L. O.; OLIVERCRONA, M. Clinical experience with the intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman MicroSensor system. **Neurosurgery**, v.56, n.4, p.693-698, 2005.

LABTEST. **Manual de Bancada Labtest - Bioquímica**. Disponível em: www.labtest.com.br/download.php?a=6708. Acesso em: 05 / fev / 2015.

LOEBINGER, M. R.; WILSON, R. Pneumonia. **Medicine**, v.40, supl.6, p.329–334, 2012.

MALLOZI, M. C.; ROZOV, T. O laboratório nas doenças pulmonares. **Jornal de Pediatria**, v.74, supl.1, p.125-132, 1998.

MARION, M. et al. Ácido úrico como fator de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. **Rev. Bras. Farm.**, v.92, n.1, p.3-8, 2011.

MARTINEZ, J. A. B.; PADUA, A. I. de; TERRA FILHO, J. Dispneia. **Medicina, Ribeirão Preto**, v.37, p.199-207, 2004.

MARTINS, S. et al. Tosse em pediatria. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v.24, n.4, p.517-526, 2008.

MASCARENHAS, S.; VILELA, G. H. F. **Non-invasive intracranial pressure system**. Patent Application Publication, United States, 2012.

MASCARENHAS, S. et al. The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochir Suppl.**, v.114, p.117-120, 2012.

MINAKUCHI, H. et al. Serum Creatinine and Albumin Decline Predict the Contraction of Nosocomial Aspiration Pneumonia in Patients Undergoing Hemodialysis. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v.18, n.4, p.326-333, 2014.

MIOTTO, J. E. et al. Diagnóstico laboratorial de enteroparasitoses e anemia e sua possível associação com eosinofilia em crianças em idade escolar em Uiratã –PR. **Biosaúde** (Londrina), v.16, n.2, p.52-62, 2014.

MURDOCH, D. R. et al. Breathing New Life into Pneumonia Diagnostics. **Journal of clinical microbiology**, v.47, n.11, p.3405–3408, 2009.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A.^b **Interpretação laboratorial do hemograma**. Disponível em: www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/.../Interphemo.pdf. Acesso em: 16 / nov / 2015.

NAOUM, P. C.; NAOUM, P. F.^a **Proteínas plasmáticas de interesse clínico**. Disponível em: www.ciencianews.com.br/.../clnicos/proteinas/Proteínas%20Plasmáticas%...pdf. Acesso em: 16 / nov / 2015.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. **Cough**. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/book/export/html/4970>. Acesso em: 10 / set / 2015.

NEGRI, E. M. Pneumonias atípicas. **Rev. Bras. Medicina. ORL.Controvérsias e Interfaces**, v.4, n.3, p.74-78, 2009.

NEWMAN, R. E. et al. Impact of a Guideline on Management of Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. **Pediatrics**, v. 129, n. 3, 2012.

NOVAES, G. M. et al. Compostos antioxidantes e sua importância nos organismos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**. Três Corações. v.11, n.2, p.535-539, 2013.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Calendário Básico de Vacinação da Criança**. SESA, 2013.

PARSHALL, M. B. et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. American Thoracic Society Documents. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.185, supl.4, p.435–452, 2012.

PICHETH, G. et al. Mucoproteína versus alfa-1-glicoproteína ácida: o que quantificar? **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v.38, n.2, 2002.

PINHEIRO, B. do V.; JARDIM, J. R.; OLIVEIRA, J. C. A. de. Pneumonia adquirida na comunidade. **Pneumo Atual**, ISSN 1519-521X, 2011.

PINTO, L. A. de M. Febre no Lactente. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v.13, p.61-67, 2012.

POLJSKAK, B.; SUPUT, D.; MILISAV, I. Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2013, Article ID 956792, 11 pages.

QUANDT, V. I. et al. Separação de sons adventícios descontínuos de sons respiratórios utilizando lógica fuzzy. **CLAIB, 2011. IFMBE Proceedings**, v.33, p.1174-1177, 2013.

QUEEN et al. Comparative Effectiveness of Empiric Antibiotics for Community-Acquired Pneumonia. **Pediatrics**, v. 133, n. 1, 2014.

READE, M. C. et al. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia. **BMC Pulmonary Medicine**, v.10, n.15, p.1-10, 2010.

RICCETTO, A. G. L.; ZAMBOM, M. P.; MORCILLO, A. M. Características de crianças com pneumonia atendidas no pronto-socorro. **Rev. Ciênc. Méd.** (Campinas), v.12, n.1, p.55-62, 2003.

RISTOW, M.; ZARSE, K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). **Experimental Gerontology**. v.45, n.6, p.410-418, 2010.

RODRÍGUEZ, D. R.; CARAZO, L. P.; KLÍMOVÁB, K. Interpretación diagnóstica y pronóstica de las pruebas de función hepática. **Medicine**, v.11, n.12, p.733-9, 2012.

SALAMA, S. A.; OMARD, H. A.; MAGHRABI, I. A.; ALSAEEDF, M. S.; EL-TARRAS, A. E. Iron supplementation at high altitudes induces inflammation and oxidative injury to lung tissues in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.274, p.1-6, 2013.

SANTOS, C. S. dos et al. Prevalência de enteroparasitoses e sua relação com eosinofilia e anemia em pacientes do município de Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev Saúde Integrada**, v.6, n.11-12, p.293-307, 2013.

SCANDALIOS, J. G. Oxidative stress responses - what have genome-scale studies taught us?. **Genome Biology**, v.3, n.7, p.1019.1-1019.6, 2002.

SEIXAS, M. O. **Investigação de biomarcadores associados a potenciais fatores prognósticos em pacientes pediátricos com doença falciforme**. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Patologia. UFBA – Universidade Federal da Bahia, Fundação Oswaldo Cruz, Bahia, 2009.

SILVA, A. A.; GONÇALVES, R. C. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência Rural**, v.40, n.4, p.994-1002, 2010.

SILVA, G. M.; FINLEY, D.; VOGEL, C. K63 polyubiquitination is a new modulator of the oxidative stress response. **Nature structural e molecular biology**, v.22, n.2, p.116-125, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). II Diretrizes Brasileiras no Manejo da Tosse Crônica. **J Bras Pneumol.**, v.32, supl.6, p.403-446, 2006.

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO (SPSP). Recomendações: Atualização de Condutas em Pediatria. **Causas de plaquetose em pediatria**. Disponível em: http://www.spsp.org.br/downloads/Rec_50_Plaquetose.pdf. Acesso em: 20 / jan / 2016.

SOUZA, E. L. Pneumonias adquiridas na comunidade. **Pediatria moderna**, v.46, n.2, ed.mar/abr 2010.

TARANTINO, A. B. **Doenças Pulmonares**. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

THIESEN, R. A. et al. Influência da fisioterapia respiratória na pressão intracraniana em pacientes com traumatismo craniocéfálico grave. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v.63, n.1, p.110-113, 2005.

THOMPSON, H. J. et al. Care of the Patient Undergoing Intracranial Pressure Monitoring/ External Ventricular Drainage or Lumbar Drainage. **AANN Clinical Practice Guideline Series**, 38p. 2011.

TREFLER, S. et al. Oxidative stress in immunocompetent patients with severe community-acquired pneumonia. A pilot study. **Medicina Intensiva**. v.38, n.2, p.73-82, 2014.

VAIDYA, N. A.; BULAKH, P. M. Antioxidant enzymes and antioxidants in children with Pneumonia. **IOSR Journal of Dental and Medical Sciences**, v.8, n.6, p.01-05, 2013.

DEHEINZELIN, D. **Pneumonia**. Disponível em: <http://drauziovarella.com.br/letras/p/pneumonia-2/>. Acesso em: 15 / set / 2015.

VELLOSA, J. C. R. et al. Preliminary in vitro and ex vivo evaluation of afzelin, kaempferitrin and pterogynoside action over free radicals and reactive oxygen species. **Arch. Pharm. Res.**, v.37, n.10, 2014.

VILELA, G. H. F. **Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para monitorar a pressão intracraniana.** Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Física. Instituto de Física de São Carlos. USP – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

WILASCO, M. I. de A. **Concentração de grelina, leptina, insulina e glicose em crianças eutróficas previamente híidas.** Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2010.

WILLIAMS, D. J. et al. Narrow Vs Broad-spectrum Antimicrobial Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. **PEDIATRICS**, v.132, n.5, 2013.

XAVIER, G. N. **Acurácia da ausculta pulmonar na detecção de alterações nas propriedades mecânicas do sistema respiratório: um estudo transversal diagnóstico.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

ZAMPIERI, F. G. et al. Modulação da pressão intracraniana em um modelo experimental de hipertensão abdominal e lesão pulmonar aguda. **Rev Bras Ter Intensiva**, v.23, n.2, p.164-169, 2011.

ZAR, H. J. et al. Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges. **Thorax**, v.381, n.1405–16, 2013.

APÊNDICE A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
Universidade Estadual de Ponta Grossa
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação



COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Av. Gen. Carlos Cavalcanti, 4748 CEP: 84030-900 Bloco M, Sala 12
 Campus Uvaranas Ponta Grossa Fone: (42) 3220.3108 e-mail: seccoep@uepg.br

Eu, _____, responsável pelo menor _____, estou sendo convidada (o) a participar da pesquisa com o título: “AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA”, sob a responsabilidade do Farmacêutico Bioquímico Leandro Aparecido Ravski, sob a orientação do Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso, docente do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UEPG.

Estou ciente que a pesquisa tem o objetivo de proporcionar melhorias no diagnóstico das pneumonias, evitando agravamentos e sequelas gerados pela doença à criança acometida. Diminuindo os tempos de internamento e o desgaste da criança e do acompanhante, proporcionando a volta da rotina normal o mais breve possível.

Sei que todas as informações vão ficar em sigilo, ou seja, meu nome e de meu / minha filho (a) não será divulgado. Fui informada (o) que será coletada uma amostra (sangue) a ser utilizada nos exames. E que esta amostra será descartada após a utilização da mesma, sendo liberados os resultados dos exames realizados somente para o responsável que assina, assim se o mesmo posteriormente desejar. E para a aferição da pressão intracraniana, o método utilizado, ocasionará desconfortos mínimos ao participante, este que terá que ficar com uma faixa na cabeça por 15 minutos.

Estou sabendo que não tenho obrigação de participar do estudo e que posso sair dele em qualquer momento sem deixar do meu / minha filho (a) ser atendida no Hospital e questão ou sofrer qualquer dano.

Em caso de reclamação poderei entrar em contato com a secretaria da Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, situada à Avenida Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, bloco M, sala 12, campus universitário, CEP: 84030-900, Ponta Grossa-PR pelo telefone (042) 3220-3108 ou através da pesquisadora responsável (042) 9945-3369.

Li, portanto, este termo, fui orientado (a) quanto a esta pesquisa e concordo, voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que não receberei ou pagarei nenhum valor econômico pela minha participação.

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador

Ponta Grossa, _____ de _____ de 2014.

APÊNDICE B

**CONVITE AOS RESPONSÁVEIS PELOS VOLUNTÁRIOS DO CENTRO DE
EDUCAÇÃO INFANTIL (CEI)**

CENTRO DE EDUCAÇÃO INFANTIL ANA NERI

**CONVITE**

SENHORES PAIS OU RESPONSÁVEIS,

CONVIDAMOS SEU FILHO A PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA QUE SERÁ DESENVOLVIDO NO **CEI ANA NERI** PELO FARMACÊUTICO BIOQUÍMICO DR. LEANDRO RAVSKI.

ESTE PROJETO SERÁ MUITO IMPORTANTE PARA SEU(SUA) FILHO(A), POIS SERÁ REALIZADA APENAS (1) UMA COLETA DE SANGUE, E COM ESTA AMOSTRA SERÃO REALIZADOS 15 (QUINZE) EXAMES DE SANGUE GRATUITAMENTE, FAZENDO UM CHECK-UP NA SAÚDE DELE(A).

OS EXAMES PODERÃO DIAGNOSTICAR DOENÇAS SILENCIOSAS COMO ANEMIA E DIABETES. A ANEMIA PODE DEIXAR SEU FILHO MAIS CANSADO, COM MENOS APETITE E COM MAIOR CHANCE DE FICAR DOENTE, PRINCIPALMENTE POR DOENÇAS RESPIRATÓRIAS COMO A PNEUMONIA.

DOENÇA ESTA QUE É A RESPONSÁVEL PELA MAIORIA DOS INTERNAMENTOS NO HOSPITAL DA CRIANÇA. E AINDA A DIABETES, QUE PODE LEVAR SEU FILHO(A) A PROBLEMAS COMO A PERDA DE PESO REPENTINA E PROBLEMAS DE VISÃO.

PEDIMOS A VOSSA COLABORAÇÃO ASSINANDO ESTE CONVITE, E AUTORIZANDO A PARTICIPAÇÃO DE SEU FILHO.

NOME DA CRIANÇA: _____

ACEITA QUE SEU(SUA) FILHO(A) PARTICIPE DO PROJETO?

SIM () NÃO ()

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL: _____

ANEXO A
REGISTRO DE PATENTE DO APARELHO DA PIC NOS ESTADOS UNIDOS



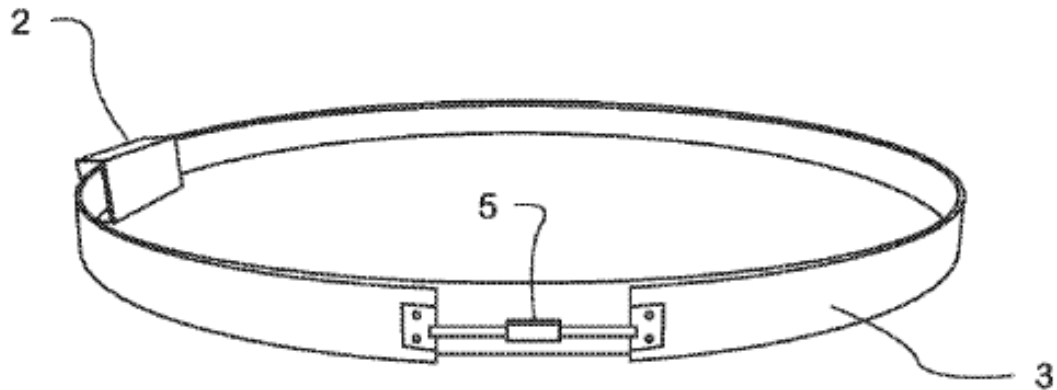
US 20130085400A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
OLIVEIRA et al.(10) **Pub. No.: US 2013/0085400 A1**(43) **Pub. Date: Apr. 4, 2013**(54) **NON-INVASIVE INTRACRANIAL PRESSURE
SYSTEM****Publication Classification**(71) Applicants: **SÉRGIO MASCARENHAS
OLIVEIRA, SAO CARLOS (BR);
GUSTAVO HENRIQUE FRIGIERI
VILELA, ARARAQUARA (BR)**(51) **Int. Cl.**
A61B 5/03 (2006.01)
A61B 5/0205 (2006.01)
(52) **U.S. CL**
USPC **600/484; 600/561**(72) Inventors: **SÉRGIO MASCARENHAS
OLIVEIRA, SAO CARLOS (BR);
GUSTAVO HENRIQUE FRIGIERI
VILELA, ARARAQUARA (BR)**(57) **ABSTRACT**(73) Assignee: **Sérgio Mascarenhas Oliveira, Sao
Carlos (BR)**

Non-invasive intracranial pressure detection and/or monitoring and use of data with respect thereto. Illustratively, with respect to a method, there can be a method to digitally produce and communicate intracranial pressure data from skull deformation electric signals, the method including: receiving, from at least one sensor, detected skull deformation electric signals at electrical equipment configured to transform and process the skull deformation signals that are received; transforming and processing, by the electrical equipment, the received skull deformation electric signals to produce digital intracranial pressure data; and outputting, by the electrical equipment, the digital intracranial pressure data via an output device operably associated with the electrical equipment to render the digital intracranial pressure data.

(21) Appl. No.: **13/621,635**(22) Filed: **Sep. 17, 2012****Related U.S. Application Data**

(60) Provisional application No. 61/536,347, filed on Sep. 19, 2011.



ANEXO B
TERMO DE AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE SAÚDE

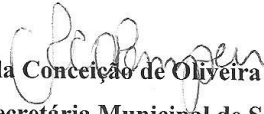


PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTA GROSSA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, Ângela Conceição de Oliveira Pompeu, responsável pela Secretaria Municipal de Saúde de Ponta Grossa, autorizo a realização do Projeto de Expansão intitulado “MIELOPEROXIDASE: UM PROMISSOR MARCADOR NO DIAGNÓSTICO DE PENUMONIA EM CRIANÇAS”, do pesquisador JOSÉ CARLOS REBUGLIO VELLOSA.

Ponta Grossa, 04 de agosto de 2014.


Ângela Conceição de Oliveira Pompeu
Secretária Municipal de Saúde

ANEXO C
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MIELOPEROXIDASE: UM PROMISSOR MARCADOR NO DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA EM CRIANÇAS.

Pesquisador: JOSÉ CARLOS REBUGLIO VELLOSO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32717414.0.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 724.655

Data da Relatoria: 30/06/2014

Apresentação do Projeto:

A pneumonia é uma doença aguda que afeta o trato respiratório. É a doença respiratória de maior incidência no mundo todo. Estima-se que aproximadamente 120 milhões de casos de pneumonia em crianças menores de 5 anos ocorrem a cada ano. O dano ao tecido pulmonar ocorre devido à liberação das espécies reativas do oxigênio (ERO), causando aumento do estresse oxidativo, devido à formação dos radicais livres, destacando-se o ácido hipocloroso (HOCl), formado pela enzima mieloperoxidase (MPO). Armazenada nos grânulos azurófilos do citoplasma, pode ser liberada por neutrófilos, monócitos e macrófagos.

Devido à inexistência de dados na literatura relacionados à pressão intracraniana, e a parceria formada com a Braincare, com o comodato do aparelho de aferição da pressão intracraniana ao nosso grupo de estudo, realizaremos a inserção dessa nova tecnologia nesta pesquisa. A pesquisa se dará com crianças atendidas pelo Hospital Municipal Prefeito João Vargas de Oliveira. Os médicos realizarão a prescrição dos exames, a serem realizados no laboratório interno do hospital. Os parâmetros de avaliação do estresse oxidativo serão dosados no laboratório 21 M da UEPG. Também será aplicada a nova tecnologia para aferição da PIC. Para as análises laboratoriais, serão coletadas as amostras de 80 voluntários, sendo divididos em dois grupos de 40 voluntários. Espera-se um aumento significativo na

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12

Bairro: CEP: 84.030-900

UF: PR **Município:** PONTA GROSSA

Telefone: (42-)3220-3108

Fax: (42-)3220-3102

E-mail: seccoop@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 724.655

dosagem de mieloperoxidase nos pacientes acometidos pela pneumonia, comparados com o grupo controle. Espera-se encontrar nesse estudo uma relação para a utilização da PIC no diagnóstico e no tratamento da pneumonia, além de constituir valores de referência de PIC para crianças.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estabelecer relações entre a pneumonia e possíveis marcadores bioquímicos, com intuito de indicar a sua inserção na prática clínica, para o auxílio no diagnóstico da pneumonia em crianças.

Objetivo Secundário:

- Avaliar se há elevação da MPO ou se há deficiência parcial ou total da mesma;• Avaliar se uma possível deficiência de MPO propicia o acometimento por infecções mais graves;
- Avaliar as defesas antioxidantes de pacientes controle (sadios) e pacientes acometidos por pneumonia;
- Comparar possíveis variações da PIC de pacientes controle (sadios) e pacientes acometidos por pneumonia;
- Relacionar os dados obtidos na avaliação hematológica e bioquímica com os dados obtidos na aferição da PIC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Risco mínimo relacionado ao desconforto da coleta de sangue dos pacientes, com utilização do sangue fornecido pela Rede de Saúde da Prefeitura e utilização dos prontuários eletrônicos dos mesmos e técnica não invasiva para aferição da PIC.

Benefícios:

O benefício será a obtenção de um perfil da doença em estudo que deverá gerar dados desconhecidos até o momento, possibilitando melhorias no diagnóstico, no tratamento e no prognóstico do paciente acometido pela doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Visto que resultará na onfirmiação de que a mieloperoxidase pode ser utilizada para ajudar no diagnóstico e prognóstico da pneumonia no grupo estudado. E na obtenção de valores de referência para a pressão intracraniana na faixa etária estudada, com possíveis indicativos de doença sigilosa, sou favorável à pesquisa.

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12
 Bairro: CEP: 84.030-900
 UF: PR Município: PONTA GROSSA
 Telefone: (42-)3220-3108 Fax: (42-)3220-3102 E-mail: seccoep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 724.655

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de acordo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado. Carta de autorização da Secretaria Municipal de Saúde, para a pesquisa poder ser realizada no Hospital Municipal Prefeito João Vargas de Oliveira, foi visualizada. Porém está havendo problemas na Plataforma Brasil para anexá-la.

Situação do Parecer:

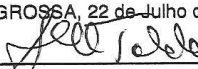
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PONTA GROSSA, 22 de Julho de 2014


Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12
Bairro: CEP: 84.030-900
UF: PR Município: PONTA GROSSA
Telefone: (42-)3220-3108 Fax: (42-)3220-3102 E-mail: seccoop@uepg.br

ANEXO D
TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO HOSPITAL (CIRCULAR)



PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTA GROSSA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Hospital da Criança Prefeito João Vargas de Oliveira

CIRCULAR AOS MÉDICOS

Solicitamos o apoio dos *Srs. Médicos da Rotina do Serviço de Pediatria (Visitadores)* na realização da prescrição dos exames citados abaixo, para que seja possível o desenvolvimento do projeto de pesquisa intitulado como "MIELOPEROXIDASE: UM PROMISSOR MARCADOR NO DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA EM CRIANÇAS" nas dependências desse hospital, conforme a Carta de Autorização expedida pela Secretaria de Saúde do município.

Este projeto faz parte do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu – Mestrado em Ciências Farmacêuticas UEPG/UNICENTRO, a ser desenvolvido pelo Farmacêutico Bioquímico Leandro Aparecido Ravski, funcionário do nosso Laboratório. Neste projeto, além da realização da coleta de sangue, será realizada a aferição da pressão intracraniana pelo método inovador, totalmente não invasivo, desenvolvido por pesquisadores da USP de São Carlos-SP.

A pesquisa terá dois grupos, sendo que o Grupo de Estudo será composto por crianças acometidas por PNEUMONIA, com diagnóstico definido por sintomas clínicos e/ou exames laboratoriais e radiológicos, internadas no hospital durante o plantão noturno anterior ou no dia anterior. Os exames a serem solicitados são:

- Hemograma; VHS; PCR (Proteína C-Reativa);
- Alfa-glicoproteína (AGP); Proteínas totais e frações (albumina e globulina);
- Glicemia; Creatinina; Uréia; transaminases (AST – TGO e ALT – TGP);
- Ácido úrico; Colesterol total; HDL e LDL; Triglicerídeos.

Atenciosamente,

Dr. Renato Van Wilpe Bach
Diretor Técnico

Hospital da Criança Prefeito João Vargas de Oliveira

Ponta Grossa, 16 de setembro de 2014.