



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DE DOIS REGIMES POSOLÓGICOS
DE PENICILINA CRISTALINA EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS
COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE**

Alyson Ribeiro Brandão

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2012

FICHA CATALOGRÁFICA

B 817 Brandão, Alyson Ribeiro

Avaliação da efetividade de dois regimes posológicos de penicilina cristalina em crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade/Alyson Ribeiro Brandão: Salvador, 2012. 90 f.

Orientadora: Prof^a Cristiana M. Nascimento Carvalho

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de C. da Saúde, 2012.

1. Farmacocinética . 2. Infecção respiratória aguda. 3. Antimicrobiano- tratamento. 4. Betalactâmico. Carvalho, Cristiana M. Nascimento. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU:615

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DE DOIS REGIMES POSOLÓGICOS
DE PENICILINA CRISTALINA EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS
COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE**

Alyson Ribeiro Brandão

Professora Orientadora: Cristiana M. Nascimento-Carvalho

Dissertação apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Fernando Martins Carvalho, Doutor em Saúde Ocupacional, Universidade de Londres, professor Titular, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA.
- Luiza Helena Falleiros Rodrigues Carvalho, Doutora em pediatria, UNIFESP, professora Titular, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos, UNIMES.
- Adelmir de Souza Machado, Doutor em Medicina, Universidade Federal da Bahia, professor Adjunto, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, UFBA.

Membro Suplente:

- Cristiana M. Nascimento-Carvalho, Livre-Docente, UNIFESP, Professora Associada, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA.

DEDICATÓRIA

A Deus, motivo de todas as minhas conquistas e vitórias, razão pela qual a minha existência se faz possível.

A todo o Serviço de Farmácia do HUPES, especialmente aos amigos Sóstenes Mistro, Pablo Moura Santos e todos os colegas farmacêuticos pelo apoio incondicional na conclusão deste trabalho.

Ao meu amigo e professor Lindemberg Assunção pelos ensinamentos e apoio moral no curso da minha carreira profissional.

Ao meu amigo Felipe Miranda e Maria Carolina Brito pelo auxílio e apoio em etapas importantes na construção deste trabalho.

A toda minha família e aos meus irmãos pelo apoio em todos os momentos da minha vida, especialmente a minha irmã, Ceomara Brandão Mota, muito importante nos momentos decisivos para o término desta batalha.

Aos meus pais, responsáveis diretos para que os meus sonhos se tornassem reais e os meus objetivos se concretizassem ao longo da minha caminhada.

À minha esposa, pelo seu apoio, compreensão e conforto nos momentos difíceis.

À minha filha Katarina Mattos Brandão, razão de todas as minhas batalhas e motivação para acreditar que tudo é possível quando algo grandioso deve ser conquistado.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Pela característica do estudo, retrospectivo, observacional e de avaliação secundária de prontuários, foi necessário pouco investimento em recursos materiais para sua realização.

Projeto executado com recursos próprios do pesquisador.

AGRADECIMENTOS

À Professora Cristiana Nascimento Carvalho pelos seus ensinamentos e presteza para o bem da ciência e da produção científica de excelência.

À Raquel Simbalista pela disponibilização de informações importantes para execução deste trabalho.

Aos estudantes de medicina, Dafne Carvalho Andrade e Igor Carmo Borges pela imensa colaboração na construção deste projeto.

Ao radiologista Marcelo Araújo pela sua disponibilidade e solicitude nas leituras radiográficas.

À equipe do SAME pela viabilização da coleta de dados de forma harmônica e tranqüila.

A todos os colegas da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, especialmente Ana Luisa Vilas Boas e Maiara Lanna Bouzas pelas suas contribuições.

ÍNDICE

Índice de figuras, tabelas e gráficos	10
I. RESUMO	12
II. OBJETIVOS	14
II.1. Geral	14
II.2. Específicos	14
III. INTRODUÇÃO	15
IV. REVISÃO DA LITERATURA	17
IV.1. Pneumonia adquirida na comunidade (PAC): Conceito	17
IV.2. Epidemiologia	17
IV.3. Diagnóstico e manifestações clínicas	18
IV.4. Microbiologia e etiologia	19
IV.5. Tratamento e antibioticoterapia na PAC	19
IV.6. Hospitalização	20
IV.7. Penicilina e farmacocinética	21
V. METODOLOGIA DO ESTUDO	23
V.1. Casuística	23
V.2. Material e método	24
V.3. Análise estatística	26
V.4. Questões éticas	26
VI. ARTIGO	27
VII. RESULTADOS	50
VII.1. Dados da admissão de crianças hospitalizadas com PAC tratadas com esquemas posológicos diferentes de penicilina cristalina em um hospital universitário em Salvador, Nordeste Brasil.	52
VII.2. Achados radiológicos de crianças hospitalizadas com PAC	

tratadas com esquemas posológicos de penicilina cristalina em um hospital universitário em Salvador, Nordeste Brasil.	53
VII.3. Diferenças estatisticamente significantes na evolução de crianças hospitalizadas com PAC tratadas com esquemas posológicos de penicilina cristalina em um hospital universitário em Salvador, Nordeste Brasil.	58
VII.4. Análise estratificada da associação de vômito durante a evolução de crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 doses diárias.	59
VIII. DISCUSSÃO	61
IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO	64
X. CONCLUSÕES	65
XI. SUMMARY	66
XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
XIII. ANEXOS	71
Anexo 1. Formulário para coleta de dados clínicos	72
Anexo 2. Formulário para coleta de dados radiológicos	75
Anexo 3. Normas de publicação da revista <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i>	76
Anexo 4. Comprovante de envio do artigo	90

ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

FIGURA

FIGURA 1. Fluxograma da seleção de crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias. 51

FIGURA 2. Frequência diária (%) de febre entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias. 54

FIGURA 3. Frequência diária (%) de taquipneia entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias. 55

FIGURA 4. Frequência diária (%) de cianose entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias. 55

FIGURA 5. Frequência diária (%) de tiragem subcostal entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias. 56

FIGURA 6. Frequência diária (%) de intercostal entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias. 56

FIGURA 7. Frequência diária (%) de gravidade de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias. 60

FIGURA 8. Frequência diária (%) de gravidade de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) de acordo com os critérios da British Thoracic Society entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias. 60

TABELA

TABELA 1- Dados da admissão de crianças hospitalizadas com PAC tratadas com esquemas

posológicos diferentes de penicilina cristalina em um hospital universitário em Salvador, Nordeste Brasil. 52

TABELA 2- Achados radiológicos de crianças hospitalizadas com PAC tratadas com esquemas posológicos de penicilina cristalina em um hospital universitário em Salvador, Nordeste Brasil. 53

TABELA 3- Diferenças, estatisticamente, significantes na evolução de crianças hospitalizadas com PAC tratadas com esquemas posológicos de penicilina cristalina em um hospital universitário em Salvador, Nordeste Brasil. 58

TABELA 4- Análise estratificada da associação de vômito durante a evolução de crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 doses diárias. 59

I. RESUMO

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DE DOIS REGIMES POSOLÓGICOS DE PENICILINA CRISTALINA EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

Introdução: A pneumonia é um importante problema de saúde na infância, apresentando uma alta taxa de mortalidade em menores de 5 anos, especialmente em países em desenvolvimento. **Objetivo:** Comparar a efetividade de dois regimes posológicos distintos de penicilina cristalina em crianças hospitalizadas com diagnóstico de pneumonia. **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de crianças hospitalizadas com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em um centro pediátrico entre janeiro de 1998 e outubro de 2005. O diagnóstico de PAC foi definido pela presença de infiltrado pulmonar ou efusão pleural após avaliação das radiografias de tórax por radiologista pediátrico cego às informações clínicas. A dose total diária de penicilina cristalina foi 200.000UI/Kg. Na admissão, foram coletadas informações sobre idade, sexo, história da doença, exame físico e, durante a evolução, frequência diária de sinais e sintomas, tratamento e desfechos clínicos. A população do estudo foi distribuída de acordo com o esquema posológico de penicilina cristalina administrado em 6 ou 4 doses diárias. Os subgrupos foram comparados na admissão e na evolução enquanto a penicilina foi utilizada. **Resultados:** 120 e 144 crianças receberam penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias, respectivamente. O presente estudo demonstrou que crianças com diagnóstico radiológico de PAC tratadas com penicilina cristalina nos regimes posológicos descritos apresentaram similaridade nos desfechos clínicos. A equivalência de efetividade da penicilina cristalina na dose de 200.000UI/Kg/dia administrada em 6 ou 4 doses diárias foi demonstrada através de indicadores como duração da hospitalização, tempo de uso da penicilina cristalina, frequência similar na substituição de antibióticos, ausência no registro de óbito ou transferência de pacientes para unidade de terapia intensiva. **Conclusões:** Apesar de algumas limitações metodológicas, o estudo demonstrou equivalência entre as duas posologias estudadas. O uso da penicilina cristalina em 4 doses diárias oferece vantagens adicionais relacionadas ao custo inferior da administração devido a redução na utilização de materiais médico-hospitalares e otimização dos recursos humanos envolvidos na assistência, sendo um esquema posológico

eficiente para utilização na prática clínica.

Palavras-chaves: 1. farmacocinética; 2. infecção respiratória aguda; 3. infecção do trato respiratório inferior; 4. tratamento antimicrobiano; 5. falha clínica; 6. betalactâmico.

II. OBJETIVOS

II.1. GERAL

Comparar a efetividade terapêutica de penicilina cristalina na dose de 200.000UI/Kg/dia administrada em 6 ou 4 doses diárias em crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade.

II.3. ESPECÍFICOS

Comparar os desfechos clínicos, complicações e duração da hospitalização nos subgrupos estudados.

Determinar a frequência de modificação para outros esquemas antimicrobianos.

III. INTRODUÇÃO

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) permanece uma significativa causa de morbidade e mortalidade na infância. Aproximadamente 1,4 milhão de mortes em crianças menores de cinco anos são registradas em todo o mundo. A doença apresenta-se de forma mais grave nos países em desenvolvimento, onde mais da metade dos óbitos é documentada na faixa etária pediátrica (Liu et al., 2012). Globalmente, mais de 150 milhões de casos de pneumonia são diagnosticados todos os anos, representando aproximadamente 20 milhões de admissões hospitalares (Rudan et al., 2008). Neste contexto, relevante impacto financeiro sobre a sociedade e sobrecarga dos profissionais de saúde tem sido uma constante (Shoham et al., 2005).

Embora tenha havido redução na quantidade de casos de PAC após implantação de programas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) visando o controle de doenças infecciosas, os números permanecem elevados, principalmente nos países asiáticos, africanos e em alguns países do continente americano. Considerando as altas taxas de PAC e infecções bacterianas presentes nestas localidades (Rudan et al., 2008), deve-se priorizar estas regiões na elaboração de políticas públicas que visem o controle desta patologia (Bryce et al., 2005).

Diversos agentes podem ser a causa da doença como vírus, bactérias e fungos, sendo os dois primeiros os de maior importância na prática clínica. A doença parece estar associada a complicações de infecções virais na maioria dos casos, sendo o vírus um importante fator predisponente para infecções bacterianas (File, 2004). Na maioria dos estudos avaliando etiologia da PAC, o *Streptococcus pneumoniae* aparece como agente mais freqüente entre os patógenos bacterianos (Nascimento-Carvalho, 2001).

Usualmente, o agente etiológico da PAC é de difícil determinação (Sinaniotis & Sinaniotis, 2005). O recurso diagnóstico rotineiramente utilizado para identificação do agente causador da pneumonia é a hemocultura, sendo que este exame apresenta uma positividade menor que 10% (Korppi, 2003). Embora as infecções virais sejam amplamente reconhecidas como causa de PAC (Korppi, 2003), os casos graves e as mortes têm sido atribuídas principalmente aos agentes bacterianos (Rudan et al., 2008), o que justifica o emprego da terapia antimicrobiana empírica como medida racional no controle da doença (Hale & Isaacs, 2006).

Quando suspeitada infecção grave (pneumonia associada à retração subcostal) em crianças requerendo hospitalização, a administração parenteral de penicilina ou ampicilina

está indicada (Rojas & Granados, 2008). Neste caso, a escolha do antibiótico deve considerar a cobertura do *S. pneumoniae*, mais prevalente dentre os patógenos bacterianos na maioria das faixas etárias estudadas. (Bradley et al., 2011). A pneumonia bacteriana deve ser considerada quando a criança com febre persistente (Temperatura axilar > 38,5°C) apresentar tiragem subdiafragmática e taquipneia. (Harris et al., 2011).

A administração precoce de antibióticos, empiricamente, tem-se mostrado a principal estratégia na melhora dos desfechos clínicos da PAC, principalmente quando o agente causal é de etiologia bacteriana (Kabra et al., 2008). A escolha do antibiótico para crianças hospitalizadas por esta doença é usualmente empírica e baseada em achados clínicos, radiológicos e na frequência do agente etiológico em diferentes idades. Desta forma, considerando a prevalência do *S. pneumoniae*, penicilina e seus derivados continuam sendo a primeira linha de antibióticos recomendados nos consensos da maioria dos países (Zhang et al., 2008).

O principal determinante da atividade terapêutica da penicilina está relacionado com o tempo de manutenção do nível sérico do antibiótico sobre a concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno (Ponte et al., 1996). Foi demonstrado que concentrações séricas do medicamento superior ao CIM da bactéria em 40 a 50% do tempo do intervalo entre as doses fornecem boa eficácia (Jacobs, 2001).

A relação entre a resistência do pneumococo à penicilina e os desfechos da terapia antimicrobiana é um problema que merece atenção (García et al., 2008). Sabendo-se que a susceptibilidade do *S. pneumoniae* é dependente da concentração do antibiótico e aumenta com a elevação do nível sanguíneo do medicamento no organismo, o aumento da dose do fármaco é uma estratégia eficaz para viabilizar sucesso terapêutico (Jacobs, 1999). Desta forma, a utilização de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para maximizar a efetividade da terapia, otimizar a erradicação bacteriana e minimizar o desenvolvimento de resistência devem ser estimulados (Jacobs, 2001).

A necessidade de avaliação da efetividade entre os dois regimes posológicos de penicilina cristalina está relacionada com a cinética de morte bacteriana, que é dependente do tempo (Jacobs, 2001). Enquanto a administração da penicilina cristalina em 4 doses diárias apresenta uma melhor comodidade posológica para assistência aos pacientes, melhor aproveitamento da equipe de enfermagem e redução dos custos de tratamentos, a administração em 6 doses diárias é classicamente realizada, desde a introdução da penicilina cristalina na prática clínica.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. Pneumonia Adquirida na Comunidade

IV.1.1 Conceito

É um quadro sindrômico decorrente da inflamação do tecido pulmonar, de etiologia infecciosa. Geralmente é resultante da aspiração de micro-organismos da orofaringe presentes na comunidade (Nascimento-Carvalho & Souza-Marques, 2004). A doença acontece quando existe rompimento nas barreiras de defesa do hospedeiro, existência de micro-organismos muito virulentos ou quando um grande inóculo é introduzido no trato respiratório inferior (TRI) (File, 2004).

São descritas várias formas de aquisição do patógeno envolvido na fisiopatologia da PAC, sendo os aspirados da orofaringe em pequenas quantidades, a mais comum, caracterizada como aspiração subclínica. Acontece quando há migração de micro-organismos da orofaringe ao TRI, aonde se instalam, causando a infecção. Embora a inalação direta de conteúdos, a disseminação por via sanguínea, o transporte através de células contíguas e a migração do agente através de membranas mucosas sejam rotas para aquisição de PAC, a microaspiração é a de maior importância na prática clínica (File, 2004).

IV.1.2. Epidemiologia

Nos diversos estudos realizados sobre o tema, fica evidenciado que PAC permanece, dentre as doenças infecciosas, uma importante causa de mortalidade na infância, sendo responsável por aproximadamente 18% de todas as mortes em menores de cinco anos, representando importante impacto na saúde das crianças em todo o mundo, especialmente em países do continente africano, sudeste asiático e oeste do mediterrâneo (Liu et al., 2012).

Nos países em desenvolvimento, onde a doença apresenta uma maior prevalência, destaca-se um número maior de casos fatais. Vale destacar que mais da metade de casos novos de PAC concentra-se em países como Índia, China, Paquistão, Bangladesh, Indonésia e Nigéria, onde vivem aproximadamente 44% das crianças menores de 5 anos do planeta. Estes achados podem justificar a maior taxa de mortalidade documentada nestas regiões (Rudan, 2008). Ressalte-se a importância do planejamento e elaboração de programas com a finalidade

de reduzir a mortalidade nestas localidades (Bryce et al., 2005).

IV.1.3. Diagnóstico e Manifestações Clínicas

No diagnóstico de PAC, usualmente leva-se em consideração os sinais e sintomas iniciais da doença, como febre, taquipneia, dispneia, tosse e dor torácica. A radiografia de tórax, considerada padrão ouro na confirmação do diagnóstico, deve ser solicitada apenas naqueles pacientes requerendo hospitalização (Harris et al., 2011).

Vale salientar que o seguimento de pacientes assintomáticos com achados radiográficos prévios tem-se mostrado de pouca utilidade, devendo ser realizado apenas nos casos evidenciados de atelectasia, condensação pulmonar e persistência dos sintomas nos pacientes em uso de antibióticos (Harris et al., 2011).

Em crianças muito jovens, geralmente, é difícil distinguir infecções de etiologia viral das bacterianas. Ao exame físico, a presença de roncos expiratórios, aleteo nasal, temperatura axilar maior que 38,5°C e crépitos na ausculta respiratória têm sugerido infecção bacteriana, enquanto a presença de sibilos está associada à etiologia viral ou a infecção por bactérias atípicas (Hale & Isaacs, 2006). A OMS utiliza a taquipneia como sinal mais sensível para diagnóstico de PAC em regiões aonde não é possível ter acesso a utilização dos achados radiográficos para confirmação da doença (WHO, 1997), o que é corroborado por estudos, onde foram avaliadas crianças apresentando sintomas clássicos da doença com duração superior ou igual a três dias e diagnóstico de PAC confirmado através de radiografia de tórax. Neste contexto, foi encontrada uma sensibilidade e especificidade de 74 e 67%, respectivamente, confirmando a sensibilidade da taquipneia no diagnóstico da PAC, devendo-se valorizar este sinal na suspeição da doença. Este achado aliado à baixa sensibilidade dos métodos rotineiramente usados para identificar o agente etiológico, corrobora a necessidade de padronização na avaliação dos sinais clínicos mais associados com a doença a fim de garantir um diagnóstico mais acurado e a realização de intervenções precoces que garantam redução da mortalidade devido a pneumonia, especialmente nas regiões em que a utilização da radiografia de tórax é uma limitação importante (Hale & Isaacs, 2006).

Embora seja corriqueira na prática clínica a utilização de leucograma, contagem total de neutrófilos, determinação de proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação eritrocitária, os mesmos tem mostrado pouco valor em diferenciar infecção viral da bacteriana (Sinanotis & Sinanotis, 2005). Nos estudos prospectivos avaliando o papel dos reagentes de fase aguda na PAC, foi evidenciada baixa sensibilidade e especificidade dos mesmos na

diferenciação da etiologia bacteriana da etiologia viral, sendo tais marcadores de pouco valor para direcionar a terapêutica (Sinaniotis & Sinaniotis, 2005).

IV.1.4. Microbiologia e Etiologia

Os agentes causadores da PAC diferem de acordo com a faixa etária do paciente. Em neonatos, os vírus, *Streptococcus agalactiae* e as bactérias gram-negativas são mais prevalentes, destacando-se os agentes bacterianos. Atenção especial deve ser dada ao *S. pneumoniae* entre 3 semanas e os 3 meses de idade como importante causador da doença nesta faixa etária (Sinaniotis & Sinaniotis, 2005). Em crianças pré-escolares e nas demais fases da vida, a alta prevalência deste patógeno dentre os agentes bacterianos também é documentada (Sinaniotis & Sinaniotis, 2005), sendo este agente responsável por aproximadamente um quinto de todas as pneumonias confirmadas através da radiografia de tórax (Harris et al., 2011).

Nos estudos que tiveram como objetivo identificar o agente causador da PAC, envolvendo crianças com diagnóstico radiológico confirmado, o agente causador da doença foi identificado em até 80% dos casos, sendo a etiologia bacteriana documentada na grande maioria dos isolados e o *S. pneumoniae* em até 73% dos achados. Embora haja uma forte associação dos achados radiológicos com o agente causador da pneumonia, não é possível estabelecer o diagnóstico etiológico a partir da radiografia de tórax (Sinaniotis & Sinaniotis, 2005). Geralmente em crianças com diagnóstico de PAC, a identificação do agente etiológico não é mandatória, mas quando a doença é grave ou complicada e a internação do paciente é recomendada, a investigação do micro-organismo causador deve ser realizada. Ressalte-se a baixa sensibilidade das culturas de sangue, quando realizadas. (Korppi, 2003) Entretanto a hemocultura, quando disponível, pode auxiliar o direcionamento de uma terapia mais racional se o patógeno envolvido é identificado além de permitir a utilização dos dados encontrados na definição do perfil epidemiológico local. Portanto, a medida mencionada deve ser sempre empregada naqueles pacientes que requerem hospitalização (Sinaniotis & Sinaniotis, 2005).

IV.1.5 Tratamento e antibioticoterapia na PAC

A instituição de terapia antimicrobiana tem reduzido significativamente a mortalidade por pneumonia em pacientes com diagnóstico confirmado da doença. Considerando-se a

morte como desfecho mais relevante neste contexto, a utilização precoce de antibióticos deve ser recomendada em pacientes com PAC, o que pode ser confirmado em estudos que avaliaram o emprego destes medicamentos em crianças com confirmação diagnóstica da doença (Ayeko & English, 2007).

Na prática usual, o tratamento instituído em crianças com diagnóstico de PAC baseia-se na experiência clínica e em evidências indiretas extraídas de estudos observacionais, o que tem promovido importantes variações na utilização dos antibióticos no tratamento da pneumonia entre diferentes instituições e regiões. Estas diferenças de condutas devem impactar em maiores custos no tratamento da doença e aumento na resistência dos patógenos causadores da PAC aos antimicrobianos disponíveis atualmente (Harris et al., 2011).

A terapia empírica racional, norteador-se pela gravidade da doença inicial, prevalência dos agentes etiológicos mais frequentes e o padrão de resistência local do pneumococo, deve primar pela seleção de agentes antimicrobianos com espectro de ação mais específico ao patógeno mencionado (Bradley et al., 2011). Esta recomendação minimiza o surgimento de resistência bacteriana e o alto índice de falha terapêutica (File, 2004). Embora os casos fatais na PAC possam ser provocados por diversos agentes etiológicos, o número de óbitos provocados pelo *S. pneumoniae* supera a soma das mortes provocadas por todos os outros patógenos (Plouffe & Martin, 2004). Sendo assim, justifica-se o emprego da terapia antimicrobiana direcionada a esta bactéria, reafirmando a penicilina como primeira linha no tratamento desta enfermidade em pacientes hospitalizados (Bradley et al., 2011). Vale salientar ainda que na extensa revisão do tratamento de crianças com PAC, quando avaliadas as modificações na susceptibilidade do *S. pneumoniae* aos antibióticos empregados, nenhuma falha terapêutica devido à infecção por esta bactéria com CIM < 2µg/ml foi detectada quando altas doses de betalactâmicos (penicilina e ampicilina) foram administradas em crianças hospitalizadas com pneumonia pneumocócica. Portanto esta conduta deve ser estimulada em crianças com diagnóstico de PAC (Giachetto et al., 2004).

IV.1.6 Hospitalização

Crianças com suspeita de PAC de etiologia bacteriana com apresentação grave devem ser hospitalizadas e a administração parenteral de antibióticos deve ser prontamente recomendada. Esta conduta garante níveis teciduais elevados do antibiótico, associando-se a sucesso terapêutico e redução de mortalidade (Bradley et al., 2011). Portanto, crianças com PAC grave requerem internamento e administração intravenosa de penicilina cristalina (Rojas

& Granados, 2008). Ressalte-se que esta conduta reduziu consideravelmente o número de mortes secundárias à PAC, especialmente em países em desenvolvimento (Ayeko & English, 2007). Nesta condição, o objetivo da terapia antimicrobiana deve ser a erradicação local da bactéria envolvida na infecção (Jacobs, 2003). Embora seja mencionado o advento de cepas de pneumococo resistentes à penicilina, doses altas do antibiótico tem sido uma estratégia fundamental na superação da resistência apresentada pelo patógeno (Jacobs, 1999). Esta medida garante aumento no tempo de permanência do medicamento sobre a CIM da bactéria e garante efetividade terapêutica (Jacobs, 2001).

IV.1.7 Penicilina e farmacocinética

Quando a penicilina foi introduzida no tratamento de pacientes com pneumonia nos Estados Unidos, houve redução significativa da mortalidade por PAC comparada à época sem utilização de antimicrobianos (Dowell et al., 2000). Vale salientar que a utilização do antibiótico permanece uma medida efetiva no tratamento desta enfermidade (Addo-Yobo et al., 2004).

Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos quando bem utilizados podem maximizar a efetividade da terapia e otimizar a erradicação bacteriana (Jacobs, 2001). A eficácia *in vitro* da penicilina pode ser estimada utilizando os parâmetros mencionados (Jacobs, 2003). Portanto, considera-se o tempo de permanência da concentração do medicamento acima da CIM do patógeno o melhor parâmetro farmacodinâmico correlacionado com a sua eficácia (Ponte et al., 1996). No tratamento da pneumonia pneumocócica, eficácia terapêutica ótima do antibiótico está associada ao tempo de manutenção do fármaco acima da CIM do micróbio em 40-50% do tempo dos intervalos de doses (Gavalda et al., 1997). O conhecimento destes parâmetros contribui para o melhor uso de antibióticos em crianças com PAC, destacando-se a alta frequência de infecção pelo pneumococo neste contexto (Giachetto et al., 2004).

Vale destacar estudo multicêntrico, prospectivo, observacional realizado em 12 centros na Argentina, Brasil e República Dominicana, avaliando resistência a penicilina *in vitro* e falha terapêutica em crianças com PAC grave tratadas com ampicilina 150mg/kg/dia ou penicilina 200.000UI/Kg/dia administradas endovenosamente 4 vezes ao dia. Neste estudo, não foi demonstrada diferença de falha terapêutica entre os esquemas posológicos estudados de ampicilina e penicilina diante das cepas pneumocócicas com CIM até 4µcg/ml (Nascimento-Carvalho et al., 2009). Portanto, deve-se considerar a dose elevada do

betalactâmico como um fator importante para sucesso terapêutico no tratamento da pneumonia (Gavolta et al., 1997). É importante frisar que dentre as cepas analisadas nenhuma teve CIM > 4µcg/ml, o que confirma a efetividade na utilização da penicilina em 4 doses diárias. Sendo assim, pode-se concluir que os regimes posológicos estudados estão associados a altos índices de sucesso terapêutico e podem ser seguramente recomendáveis no tratamento de crianças com PAC requerendo hospitalização. Este contexto favorece a utilização da penicilina cristalina em 4 doses diárias no tratamento da pneumonia com altas chances de cura (Nascimento-Carvalho et al., 2009).

Vale salientar que na revisão da literatura realizada, através das bases Cochrane, Bireme.br, Pubmed e Lilacs, quando utilizadas as palavras chaves penicillin, penicillin and treatment, penicillin and dosage, penicillin and posology e penicillin and administration não foram encontrados estudos abordando o tema em questão, o que aliado as vantagens de custo-efetividade apresentadas pela administração da penicilina cristalina em 4 doses diárias, justifica a necessidade de investigações mais detalhadas e confirmação de equivalência ou superioridade terapêutica entre os dois regimes.

V. METODOLOGIA DO ESTUDO

V.1. CASUÍSTICA

V.1.1. População de referência

Crianças hospitalizados por PAC em uso de penicilina cristalina na dose de 200.000UI/kg/dia nos regimes posológicos em 6 ou 4 doses diárias.

V.1.2. Características da população de estudo

Crianças hospitalizadas no período de 1998 a 2005 no Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira, situado no Complexo Hospitalar Professor Edgar Santos em Salvador, Bahia, com idade igual ou superior a 2 meses e inferior a 12 anos, com diagnóstico de PAC apresentando radiografia de tórax da admissão disponível para avaliação padronizada por radiologista cego às informações clínicas.

V.1.3. Critérios de inclusão:

Idade superior ou igual a 2 meses e inferior a 12 anos, diagnóstico de PAC e radiografia de tórax da admissão disponível em prontuário no período do estudo;

Tratamento com penicilina cristalina na dose de 200.000UI/kg/dia administrada em 6 ou 4 doses diárias por um tempo mínimo de 48 horas;

Documentação em prontuário de evolução clínica;

V.1.4. Critérios de exclusão:

Crianças com história de aspiração imediatamente antes da hospitalização por PAC ou transferência durante o tratamento com a penicilina cristalina para outro hospital;

Pacientes portadores de imunodeficiência primária ou secundária, ou em uso de terapia imunossupressora;

Presença de comorbidades como cardiopatia com repercussão hemodinâmica, doença pulmonar crônica, desnutrição grave ou pneumonia nosocomial adquirida em outra unidade hospitalar.

V.1.5. Período de inclusão

A seleção e elegibilidade dos casos foram realizadas no período compreendido entre Janeiro de 1998 a outubro de 2005.

V.2. MATERIAL E MÉTODO

V.2.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo tipo coorte retrospectiva com avaliação secundária dos dados em prontuários.

V.2.2. Coleta de dados

Os dados foram obtidos a partir de informações em prontuários de pacientes hospitalizados por PAC no Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira (CPPHO), da Universidade Federal da Bahia, compreendendo o período de 1998 a 2005, utilizando formulário elaborado para o estudo.

A seleção dos casos, compreendendo o período de 1998 a 2001, foi processada a partir da revisão de prontuários de todas as crianças internadas no Centro Pediátrico. Enquanto entre 2002 e 2005, os casos foram eleitos através da captura das admissões nos livros-registros das unidades de internação.

Os casos elegíveis foram selecionados a partir do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do mesmo hospital, onde foram identificadas as crianças hospitalizadas com PAC que preenchiam os critérios de inclusão para o estudo.

As radiografias de tórax de admissão em prontuário dos pacientes em estudo eram encaminhadas para avaliação e confirmação ou não de pneumonia. PAC foi confirmada se, na avaliação do radiologista pediátrico treinado para o estudo e cego às informações clínicas, foi detectada presença de infiltrado pulmonar ou efusão pleural. A leitura e interpretação

radiológica foram realizadas obedecendo os critérios da OMS, com o preenchimento de um formulário padronizado para a coleta dos dados radiológicos. Os pacientes considerados casos de PAC foram incluídos no estudo para coleta das informações clínicas.

Dos casos estudados, foram coletados na admissão, os dados demográficos, história clínica e exame físico, informações sobre o tratamento utilizado, a evolução clínica diária até o 7º dia de hospitalização, as complicações locais e distantes também foram colhidas e registradas em um formulário padrão. Durante a evolução, foram coletados os registros diários mais altos de temperatura e frequência respiratória (FR).

Para a proposta do estudo, febre foi definida como temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (El-Radhi AS & Barry, 2006) e taquipneia como frequência respiratória $\text{FR} \geq 50$ incursões por minuto (IPM) entre crianças com idade < 12 meses, $\text{FR} \geq 40$ IPM para crianças com idade de 1 a 5 anos (WHO, 2008) e $\text{FR} \geq 30$ IPM em crianças com idade ≥ 5 anos (Nascimento-Carvalho, 2001). A avaliação nutricional foi realizada utilizando o software Anthro versões 1.02 e 3.22 (CDC e WHO), de acordo com os padrões do National Center for Health Statistics (NCHS-USA) (WHO, 2008). Pacientes com Z-escore peso-idade < -3 foram diagnosticados com desnutrição grave. De acordo com os critérios da OMS, crianças que apresentaram na admissão tiragem subdiafragmática foram classificadas com PAC grave e aquelas apresentando sinais de gravidade (aleteo nasal, sonolência excessiva, convulsão, estridor em repouso, ausência de ingestão líquida ou cianose central) foram consideradas com PAC muito grave. Os critérios da British Thoracic Society (BTS) também foram considerados na avaliação da gravidade da PAC. Segundo a BTS, PAC foi classificada como grave na presença de $\text{FR} > 70$ IPM em pacientes < 12 meses, $\text{FR} > 50$ IPM em crianças ≥ 1 ano, crianças com dificuldade para respirar ou apresentando temperatura axilar $> 39^{\circ}\text{C}$ (Harris et al., 2011).

Os grupos de estudo foram divididos de acordo com esquema posológico de penicilina cristalina utilizado em 6 ou 4 doses diárias. Esta divisão foi possível devido às mudanças realizadas nos protocolos terapêuticos para manejo de crianças hospitalizadas por PAC no Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira ao longo tempo. Até 2001, o tratamento usual era penicilina cristalina em 6 doses diárias, enquanto a partir de 2002 com a disponibilização dos resultados do estudo CARIBE, em que penicilina e ampicilina utilizadas em 4 doses diárias apresentaram boa eficácia no tratamento da doença pneumocócica grave, a recomendação passou a ser penicilina cristalina em 4 doses diárias. Em ambos os períodos, a aderência pelos clínicos aos protocolos terapêuticos instituídos no Centro Pediátrico, foi plena. Os subgrupos foram comparados na admissão e na evolução enquanto a penicilina foi administrada.

V.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

V.3.1. Análise exploratória dos dados

As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui quadrado ou teste exato de Fisher quando apropriado, enquanto as variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste t de Student ou pelo Mann-Whitney U levando em consideração a distribuição da variável avaliada. O nível de significância estatística considerou $p < 0,05$. Os dados coletados foram analisados através do software estatístico (SPSS 9.0).

V.3.2. Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi baseado nas seguintes premissas:

- Margem relativa de erro de 5%;
- Intervalo de confiança de 95%;
- Nível de significância de 5%;

Para avaliação da efetividade foram investigados e analisados os dados de prontuário de 264 pacientes como tamanho final da amostra.

V.4. QUESTÕES ÉTICAS

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES) e aprovado com parecer de número 082/9.

VI. ARTIGO

ARTIGO 1

“Comparison of the effectiveness between two posologic schemes of aqueous penicillin G given for hospitalized children with pneumonia” **Expert Opinion On Pharmacotherapy** [submetido, conforme normas de publicação no Anexo 3 e comprovante de envio no Anexo 4].

Fator de impacto (2010): 2.403



Please download and read the instructions before proceeding to the peer review

Comparison of the effectiveness between two posologic schemes of aqueous penicillin G given for hospitalized children with pneumonia

Journal:	<i>Expert Opinion On Pharmacotherapy</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Research
Keywords:	acute respiratory infection, antibiotic treatment, beta-lactam, clinical failure, lower respiratory tract infection, pharmacokinetics

SCHOLARONE™
Manuscripts

Comparison of the effectiveness between two posologic schemes of aqueous penicillin G given for hospitalized children with pneumonia

For Peer Review Only

Abstract

Objective: To assess the differences in evolution between children with pneumonia treated with 6- or 4-daily doses of aqueous penicillin G. *Research design and methods:* Patients aged 2 months-11.5 years were retrospectively followed up. Pneumonia was radiologically diagnosed based on detection of pulmonary infiltrate or pleural effusion. The total daily dose of aqueous penicillin G was 200,000IU/Kg. Data on admission, during evolution up to the 7th day of treatment and outcome were recorded. *Main outcome measures:* Result of hospitalization, daily frequency of symptoms, signs and treatment items. *Results:* 120 and 144 children received aqueous penicillin G in 6- or 4-daily doses, respectively. On admission, very severe pneumonia was more frequent in the 6-daily doses subgroup (17.5% vs. 9.0%; p=0.04). There was no difference between the compared subgroups regarding final outcome, hospitalization and aqueous penicillin G use length, and frequency of aqueous penicillin G substitution. Children in the 6-daily doses subgroup presented more vomiting on D1 (8.3% vs. 2.8%; p=0.045), D3 (8.3% vs. 2.5%; p=0.049) and D4 (12.2% vs. 3.4%; p=0.03). This association was modified by absence of severe pneumonia. *Conclusion:* The studied posologic schemes were similarly effective in treating children hospitalized with radiologically diagnosed pneumonia.

Keywords: acute respiratory infection, antibiotic treatment, beta-lactam, clinical failure, lower respiratory tract infection, pharmacokinetics

List of abbreviations:

BTS: British Thoracic Society

CAP: community-acquired pneumonia

MIC: minimal inhibitory concentration

RR: respiratory rate

WHO: World Health Organization

1. Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is an important health problem in childhood that accounts for approximately 1.071 million child deaths annually among children aged under five years around the world [1]. In clinical practice, it is not routinely possible to identify the etiologic agent of the disease [2]. Based on a wide range of evidence, *Streptococcus pneumoniae* is recognized as the most common bacterial agent of CAP [3]. Therefore, the rational choice of antibiotic targets this pathogen [4]. Thus the penicillin and their derivatives remain as appropriate antimicrobials for treating children with CAP [5]. When children with severe CAP are diagnosed, hospitalization for appropriate treatment is required which includes the use of intravenous aqueous penicillin G [6].

In the 1990's, pneumococcal resistance to penicillin had been widely recognized as a potential problem but the increased dose of penicillin was shown to be effective in overcoming such problem as far as the infection did not affect the Central Nervous System [7]. This finding could be explained by the time-dependent killing characteristic of penicillin [8]. That is, the period of time during which the level of penicillin in serum is higher than the Minimal Inhibitory Concentration (MIC) is predictive of therapeutic efficacy [9]. Regarding to pneumococcal CAP, the penicillin dosing regimen should provide enough high serum concentration to exceed the pneumococcal MIC for 40-50% of the dosing interval [8]. Classically, aqueous penicillin G was recommended to be given in 6 daily doses [10]. However, its use in 4 daily doses is easier, cheaper and more comfortable [11]. To the best of our knowledge, there is no clinical evidence of equivalency or superiority comparison of aqueous penicillin G divided into 6 or 4 daily doses among children with CAP. We aimed to study this research question.

2. Patients and methods

2.1 Study design

A retrospective study of children hospitalized with CAP was conducted in the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, in Salvador, Northeast Brazil. The hospital admittance log-book was reviewed and the medical records of CAP cases were revised. Children aged ≥ 2 months treated with aqueous penicillin G (daily dose of 200,000IU/Kg) for ≥ 48 hours from whom a chest radiograph had been taken on admission were included. Children with chronic debilitating illnesses, immunodeficiency, severe malnutrition, other concomitant infection or nosocomial pneumonia from other hospital were excluded.

Every chest radiograph was read by a pediatric radiologist blinded to clinical information for the purpose of this study. CAP was confirmed whenever a pulmonary infiltrate or pleural effusion were described. This radiographic reading was performed in accordance with the standardized interpretation recommended by the World Health Organization (WHO) [12]. The data retrieved from the medical records included age, gender, complaints and signs on admission and during daily evolution up to the 7th day of treatment, in addition to outcome and other therapeutic items which were used. All data were registered in a pre-defined form. The highest grade of axillary temperature and respiratory rate (RR) found in the medical record was collected.

2.2 Data analysis

For the purpose of analysis, axillary temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ was defined as fever [13] and RR ≥ 50 breaths/minutes among children aged < 12 months or ≥ 40 breaths/minutes among children aged ≥ 12 months [14] or RR ≥ 30 in children aged ≥ 60 months [15] were defined as tachypnea. The software Anthro, versions 1.02 and 3.22 (CDC and WHO) was used to perform the nutritional evaluation in accordance with the National Center for Health Statistics (NCHS-USA) standard [16]. Z-score for weight-for-age index under -3.00 defined severe malnutrition. According to WHO, severe and very severe CAP was diagnosed whenever a child presented respectively, chest indrawing or somnolence, seizures, grunting when calm,

nasal flaring, cyanosis, or inability to drink on admission [14]. The British Thoracic Society (BTS) guidelines were also used to assess severity which criteria also include the additional items: RR > 70 breaths/min for infants, RR > 50 breaths/min for older children, difficulty in breathing, dehydration, or axillary temperature > 39°C [17].

The study group was divided according to the used posologic scheme of aqueous penicillin G: 6 or 4 daily doses. This division was feasible because the recommended routine therapeutic management of hospitalized children with CAP in the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center had changed over time: up to 2001, the usual treatment was aqueous penicillin G in 6 daily doses, and from 2002 on, aqueous penicillin G in 4 daily doses. The subgroups were compared on admission and evolution while aqueous penicillin G was given. Categorical variables were compared by using chi-square or Fisher's exact test as appropriate; continuous variables were assessed by using Student t test or Mann-Whitney U taking into account the variable distribution. The statistical tests were two tailed and the software SPSS (version 9.0) was used for analysis. The study was approved by the Ethics Committee from Federal University of Bahia.

3. Results

Between January/1998 and October/2005, 758 children fulfilled the inclusion criteria, out of which 264 (34.8%) were eligible. **Figure 1** shows the flow-chart of the study with the excluded cases. Overall, 157 (59.5%) patients were males and the median age was 20 months (25th–75th percentile: 11-40, range: 2 months-11.5 years). When aqueous penicillin G was started, the most common complaints were fever (94.7%), cough (87.1%), respiratory discomfort (44.7%), vomiting (31.4%) and malaise (29.2%) and the most frequent findings were tachypnea (79.0%), fever (59.6%), crackles (44.3%), wheezing (31.4%), chest retraction (30.3%) and chest indrawing (27.7%). The study group comprised 120 (45.5%) and 144 (54.5%) children who received aqueous penicillin G in 6 or 4 daily doses, respectively

(**Figure 1**). The baseline characteristics of children, the physical examination and severity assessment of disease are shown in **Table 1**. None presented grunting. The radiological findings are shown in **Table 2**.

Overall, the median length of hospital stay was 7 days (25th-75th percentile: 5-11; range 2-59), no patient died or was transferred to the Intensive Care Unit. Moreover, every patient was discharged after improvement. The median length of aqueous penicillin G use was 4 days (25th-75th percentile: 3-6; range 2-17). On the comparison of the children treated with aqueous penicillin G given in 6 or 4 daily doses, respectively, the median of hospitalization in days was 7 (25th-75th percentile: 5-12; range 2-59) *versus* 7.5 (25th-75th percentile: 5-11; range 2-31) ($p=0.6$). There was no difference in the aqueous penicillin G use length between the subgroups (data not shown).

Aqueous penicillin G was substituted by other antibiotics in 60 (22.7%) patients; 2 (3.3%) patients received aqueous penicillin G initially in 6 daily doses and this posologic scheme was changed to 4 daily doses after 2 days of treatment. The following antibiotics were ceftriaxone (n=15; 25%), ceftriaxone plus oxacillin (n=12; 20%), oxacillin (n=9; 15%), oxacillin plus amikacin and erythromycin (n=5; 8.3% each), chloramphenicol (n=4; 6.7%), ceftriaxone plus oxacillin plus amikacin (n=3; 5%), cephalothin (n=2; 3.3%) and azithromycin, cefotaxime and trimethoprim-sulfamethoxazole (n=1; 1.7% each). No difference was detected in the frequency of antibiotic change between children in which aqueous penicillin G was divided into 6 or 4 daily doses (27.5% *vs* 18.8%; $p=0.09$). Supportive therapy provided on admission included rapid-acting inhaled bronchodilator (60.2%), intravenous hydration (saline solution plus 5% dextrose in water [1:4]) (58.7%), antipyretic drugs (58.3%), systemic corticosteroids (23.5%), oxygen (5.3%) and electrolyte therapy (4.2%). Regarding to supportive therapy, the only difference detected was the higher frequency of intravenous hydration in the 4 daily doses subgroup (66% *vs.* 50%; $p=0.009$).

During evolution, 7 (2.7%) patients developed local complications that included atelectasis (n=4; 57.1%) and pleural effusion (n=3; 42.9%) which were detected after 1 (n=2), 2 (n=1), 3 and 5 (n=2 each) days of aqueous penicillin G treatment has been started. On the other hand, 4 (1.5%) patients presented distant complications which were otitis (n=3; 75%) and sinusitis (n=1; 25%), after 1, 2, 3, and 4 days (n=1 each) of aqueous penicillin G beginning. By comparing the studied subgroups, the frequency of local complications was higher among those in which aqueous penicillin G was given in 6 daily doses (5.0% vs 0.7%; $p=0.049$), as well as the frequency of distant complications (2.5% vs 0.7%; $p=0.3$).

Table 3 shows the differences in evolution between children with CAP treated with 6 or 4 daily doses of aqueous penicillin G. No difference was found on the frequency of fever, tachypnea, chest indrawing, chest retraction, nasal flaring, seizures and cyanosis and none presented grunting (data not shown).

The association between the differences in daily evolution of vomiting and the 6 daily doses subgroup was not modified by age or the presence of cough, chest retraction, chest indrawing, nasal flaring or wheezing (data not shown). The stratified analysis detected a modification on the association of vomiting after 24h of aqueous penicillin G treatment (on D1) with the 6 daily doses posologic scheme in regard to CAP severity according to either WHO or BTS criteria (**Table 4**). **Figures 2 and 3** demonstrate the daily evolution of CAP severity in accordance with WHO and BTS, respectively.

4. Discussion

This investigation demonstrates that children with radiologically diagnosed CAP treated with 200,000IU/Kg/day of aqueous penicillin G in 6 or 4 daily doses presented similar outcome. Therefore, our data depict similarity on the effectiveness of the studied posologic schemes through several indicators, such as similar duration of aqueous penicillin G use or of hospitalization and similar frequency of antibiotic substitution, in addition to no death or

intensive care unit transference in any of the studied subgroups. The use of 200,000IU/Kg/day of aqueous penicillin G in 4 daily doses was proposed in a multicenter, prospective observational study in children with severe CAP due to *Streptococcus pneumoniae* which demonstrated good effectiveness of this posologic scheme [18]. The rationale for the use of this posologic scheme is to overcome penicillin resistance in pneumococcal CAP by increasing the dose and, therefore, increasing the duration of the serum concentration of penicillin above the MIC [9, 19]. Additional advantages include the easier administration of the drug, with a lower administration cost, a better use of human resources, and reducing the daily use of equipments because of fewer daily procedures on the patient.

Nonetheless, the compared subgroups were different on admission. Of note, the subgroup of children using aqueous penicillin G on 6 daily doses was younger, what could have contributed to its higher frequency of severity signs (**Table 1**) [4]. Accordingly, such subgroup also had more very severe CAP cases. Significant differences were also found on several moments on the daily evolution of the studied subgroups (**Table 3**). However, most of these differences, including those in the evolution of cough, malaise, respiratory discomfort and somnolence, may actually represent the effect of the differences found on the baseline characteristics. The increased frequency of vomiting on the 6-daily doses subgroup might be explained by the higher frequency of severe CAP in this subgroup (**Figures 2 and 3**), according with the results of the stratified analysis (**Table 4**). There is no report on the literature of the putative association between the use of aqueous penicillin G and the occurrence of vomiting as an adverse effect [20, 21, 22].

Certain methodological limitations in this study should be highlighted. As the data was collected retrospectively, there was no control for the measurement of the variables. Also, the data was collected from patients hospitalized during a large period. Considering the inherent subjectivity of the clinical history and exam and the changes of medical knowledge with time,

these facts may be responsible for an observer bias. For instance, this bias may have contributed to the differences found on admission between the two groups. However, this investigation was performed in a teaching hospital where standardized procedures are used and the data were collected using strict criteria. Also, no previous study has addressed the research question investigated herein.

5. Conclusion

To the best of our knowledge, this is the first study to show the clinical equivalency between the use of 200,000IU/Kg/day of aqueous penicillin G given in 6 or 4 daily doses for children with CAP. Despite some methodological limitations, we demonstrated that children using the aforementioned posologic schemes had no difference on markers of clinical outcome such as hospitalization length, aqueous penicillin G use length, antibiotic substitution, intensive care unit transference or death. The use of aqueous penicillin G in 4 daily doses also offers additional advantages related to lower costs, which includes reduction on equipment use and a rational use of the human resources involved on assistance, being a practical and effective posologic scheme to be employed in clinical practice.

Bibliography

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an update systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;12:2151-61
2. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Databases Syst Rev* 2010;3:1-82
3. Nascimento-Carvalho CM. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implication of vaccination. *Braz J Infect Dis* 2001;5:87-97
4. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2001;53:25-76
5. Zhang L, Lovatel R, Nicolette D, et al. Empiric antibiotic therapy in children with community-acquired pneumonia. *Indian Pediatr* 2008;45:554-8
6. Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Databases Syst Rev* 2008;2:1-15
7. Jacobs MR. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: rational antibiotic choices. *Am J Med* 1999;106:19-25
8. Jacobs MR. Optimization of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:589-96
9. Ponte C, Parra A, Nieto E, et al. Development of experimental pneumonia by infection with penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae* in guinea pigs and their treatment with amoxicillin, cefotaxime, and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2698-702
10. Giachetto G, Pirez MC, Nanni L, et al. Ampicillin and penicillin concentration in serum and pleural fluid of hospitalized children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect*

Dis J 2004;23:625-9

11. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Brandileone MC, et al. Penicillin/ampicillin efficacy among children with severe pneumonia due to penicillin-resistant pneumococcus (MIC=4µg/ml). J Med Microbiol 2009;58:1930-2

12. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. Bull World Health Organ 2005;83:353-9

13. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. Arch Dis Child 2006;91:351-6

14. World Health Organization. Integrate Management of childhood Illness chart booklet. WC 503.2. Geneva: WHO; 2008. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241597289_eng.pdf [Last accessed 21 June 2012]

15. Nascimento-Carvalho CM. Physical signs in children with pneumonia. Indian Pediatr 2001;38:307-8

16. World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva: WHO; 2008. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241595070_A_eng.pdf [Last accessed 21 June 2012]

17. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax 2011;66:1-23

18. Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, et al. Penicillin resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. Arch Dis Child 2008;93:221-5

19. Aguado-García JM, Martín-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. [Bacterial resistance and pharmacodynamics as the basis for prescribing antibiotics in respiratory infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:230-7

20. Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966;274:998-1002

21. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, et al. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88

22. Fellner MJ. Adverse reactions to penicillin and related drugs. *Clin Dermatol* 1986;4:133-41

Table 1. Baseline characteristics of children hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) treated with different posologic schemes of aqueous penicillin G in a university hospital in Salvador, Northeast Brazil.

Characteristics		Penicillin posologic scheme		p value
		6 daily doses n=(120)	4 daily doses (n=144)	
Gender				
	Male *	70 (58.3)	87 (60.4)	0.7
Age				
	Median (25 th - 75 th percentile) months [‡]	17 (9-29.5)	24 (12-49)	0.001
	2-11 months *	41 (34.1)	36 (25.0)	0.1
	1-4 years *	74 (61.7)	85 (59.0)	0.7
	≥ 5 years *	5 (4.2)	23 (16.0)	0.002
History of current illness				
	Fever *	118 (98.3)	132 (91.7)	0.02
	Cough *	114 (95.0)	116 (80.6)	<0.001
	Respiratory discomfort *	41 (34.2)	77 (53.5)	0.002
	Vomiting *	38 (31.7)	45 (31.3)	0.9
	Malaise *	53 (44.2)	24 (16.7)	<0.001
Assessment on admission				
	Tachypnea *	70/90 [§] (77.8)	92/115 [§] (80.0)	0.7
	Fever *	69/105 [§] (65.7)	74/135 [§] (54.8)	0.09
	Crackles *	71 (59.2)	46 (31.9)	<0.001
	Wheezing *	46 (38.3)	37 (25.7)	0.03
	Chest retraction *	34 (28.3)	46 (31.9)	0.5
Severity (WHO)[¶]				
	Severe CAP *	25 (20.8)	29 (20.1)	0.9
	Very Severe CAP *	21 (17.5)	13 (9.0)	0.04
	Chest indrawing [#] *	34 (28.3)	39 (27.1)	0.8
	Nasal flaring *	4 (3.3)	10 (6.9)	0.2
	Somnolence *	8 (6.7)	2 (1.4)	0.047
	Seizures *	7 (5.8)	1 (0.7)	0.02
	Cyanosis *	3 (2.5)	1 (0.7)	0.3
Severity (BTS)^{**}				
	Severe CAP *	78 (65.0)	92 (63.9)	0.9
	Difficulty in breathing *	47 (39.2)	60 (41.7)	0.7
	RR ^{‡‡} > 70 breaths/minute ^s	9/33 [§] (27.3)	7/30 [§] (23.3)	0.7
	RR ^{‡‡} > 50 breaths/minute ^s	31/57 [§] (54.4)	37/85 [§] (43.5)	0.2
	Axillary temperature > 39°C*	23/105 [§] (21.9)	12/135 [§] (8.9)	0.005

*Data shown as n (%)

^{‡‡}Continuous variable

[§]Different denominator due to missing data

[¶]World Health Organization

[#]Children with chest indrawing and any sign of very severe CAP were classified as very severe CAP

^{**}British Thoracic Society

^{‡‡}Respiratory Rate

Table 2. Radiological findings of children hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) treated with different posologic schemes of aqueous penicillin G in a university hospital in Salvador, Northeast Brazil.*

Radiological finding	Penicillin posologic scheme		p value
	6 daily doses (n=120)	4 daily doses (n=144)	
Presence of pulmonary infiltrate	112 (93.3)	113 (78.5)	0.001
Classification of pulmonary infiltrate			
Alveolar	106/112 (94.6)	109/113 (96.5)	0.5
Interstitial	5/112 (4.5)	1/113 (0.9)	0.1
Interstitial-alveolar	1/112 (0.9)	3/113 (2.6)	0.6
Atelectasis	9 (7.5)	6 (4.2)	0.2
Peri-bronchial thickening	1 (0.8)	5 (3.5)	0.2
Alveolar consolidation	2 (1.7)	2 (1.4)	1.0
Pleural effusion	15 (12.5)	39 (27.1)	0.003

*Data are shown as n (%).

Table 3. Significant differences on evolution of children hospitalized with community-acquired pneumonia treated with different posologic schemes of aqueous penicillin G in Salvador, Northeast Brazil.*

Characteristics	Penicillin posologic scheme		p value
	6 daily doses	4 daily doses	
Vomit on			
D1	10 (8.3)	4 (2.8)	0.045
D3	9 (8.3)	3 (2.5)	0.049
D4	10 (12.2)	3 (3.3)	0.03
Cough on			
D1	103 (85.8)	50 (34.7)	<0.001
D2	96 (80.0)	55 (38.2)	<0.001
D3	80 (73.4)	39 (32.2)	<0.001
D4	58 (70.7)	34 (37.4)	<0.001
D5	32 (60.4)	22 (32.8)	0.003
D6	26 (60.5)	13 (25.5)	0.001
D7	16 (66.7)	11 (32.4)	0.01
Malaise on			
D1	31 (25.8)	4 (2.8)	<0.001
D2	20 (16.7)	3 (2.1)	<0.001
D3	15 (13.8)	6 (5.0)	0.02
D4	10 (12.2)	3 (3.3)	0.03
Respiratory discomfort on			
D1	4 (3.3)	27 (18.8)	<0.001
D2	3 (2.5)	27 (18.9)	<0.001
D3	1 (0.9)	14 (11.6)	0.001
D4	2 (2.4)	12 (13.2)	0.01
Somnolence on			
D1	7 (5.8)	1 (0.7)	0.02

*Data are shown as n (%).

D1 is the first day after aqueous penicillin G has been initiated (24h of treatment); D2 is the second day after aqueous penicillin G has been initiated (48h of treatment); and so forth. The number of hospitalized patients using 6-daily doses of aqueous penicillin G on D1, D2, D3, D4, D5, D6 and D7 was, respectively, 120, 120, 109, 82, 53, 43 and 24. The number of hospitalized patients using 4-daily doses of aqueous penicillin G on D1, D2, D3, D4, D5, D6 and D7 was, respectively, 144, 144, 121, 91, 67, 51 and 34.

Table 4. Stratified analyses of the association of vomiting during evolution with the 6 daily doses scheme of aqueous penicillin G among children with community acquired pneumonia (CAP).*

Characteristics	Penicillin posologic scheme			p value
	6 daily doses	4 daily doses	Total	
Severe CAP (WHO)[‡]				
Vomiting on D1 [§]	16.0 (4/25)	0 (0/29)	7.4 (4/54)	0.04
Non severe CAP (WHO)[‡]				
Vomiting on D1 [§]	6.3 (6/95)	3.5 (4/115)	4.8 (10/210)	0.4
Severe CAP (BTS)[¶]				
Vomiting on D1 [§]	10.3 (8/78)	1.1 (1/92)	5.3 (9/170)	0.01
Non severe CAP (BTS)[¶]				
Vomiting on D1 [§]	4.8 (2/42)	5.8 (3/52)	5.3 (5/94)	1.0

*Results are reported in % (n/N)

[‡]WHO: World Health Organization

[§]D1 is the first day after aqueous penicillin G has been initiated (24h of treatment)

[¶]British Thoracic Society

Figure titles

Figure 1. Flow-chart of the step-by-step selection of children hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) treated with aqueous penicillin G in 6 or 4 daily doses.

Figure 2. Daily frequency (%) of severe community-acquired pneumonia (CAP) according to the World Health Organization criteria among children hospitalized with CAP treated with aqueous penicillin G in 6 or 4 daily doses.

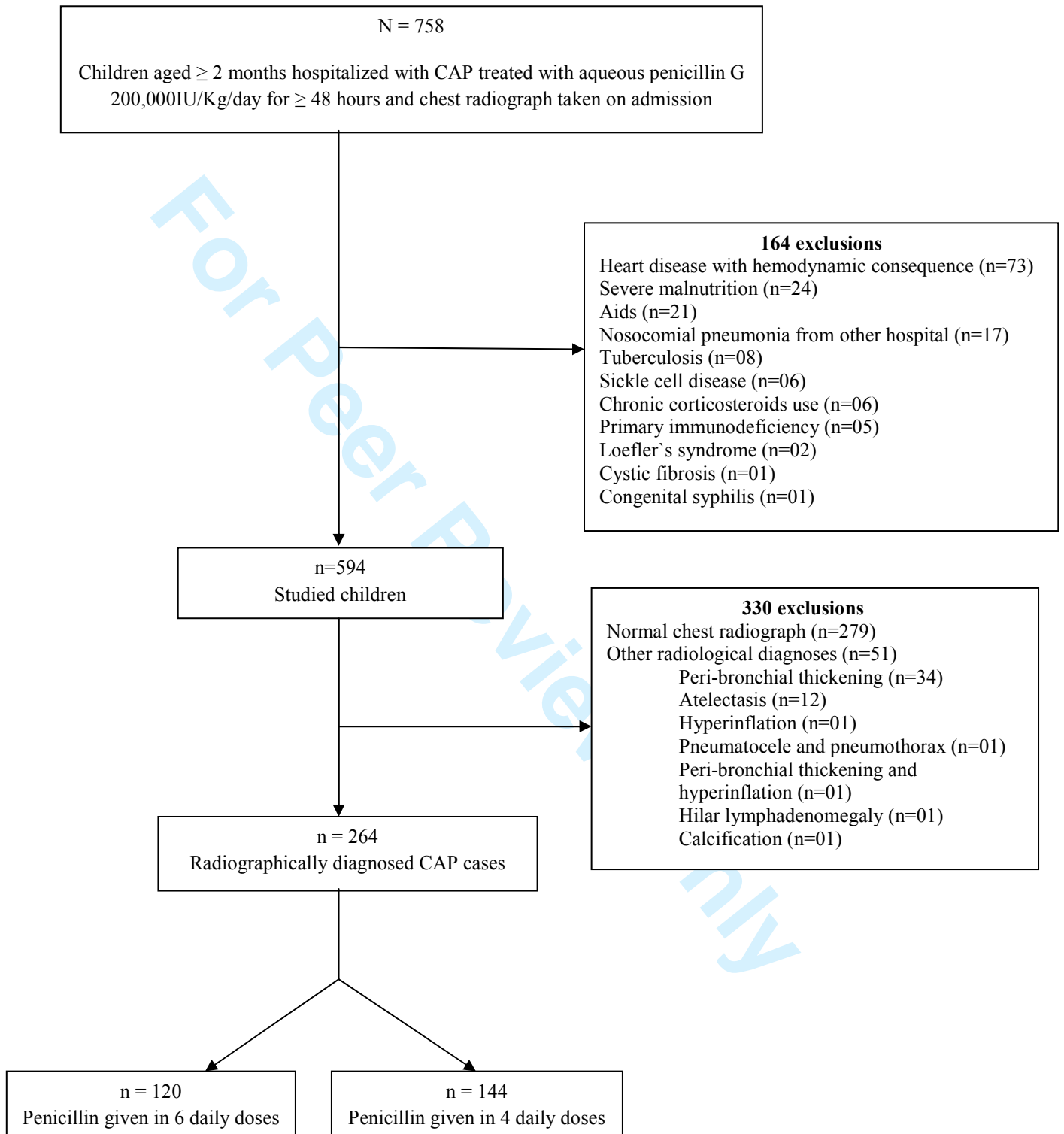
Figure 3. Daily frequency (%) of severe community-acquired pneumonia (CAP) according to the British Thoracic Society criteria among children hospitalized with CAP treated with aqueous penicillin G in 6 or 4 daily doses.

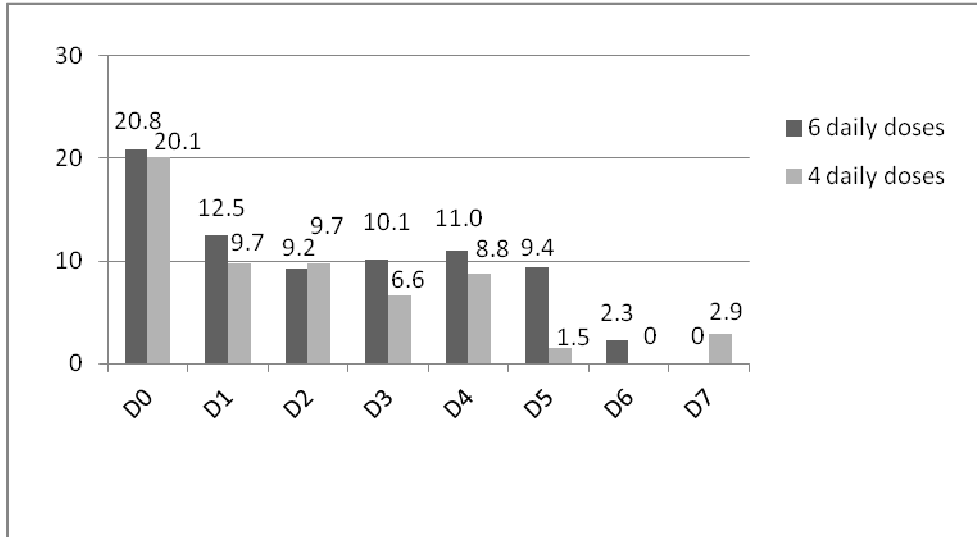
Figure legends

Figure 2. D0 was the day when aqueous penicillin G treatment was initiated.

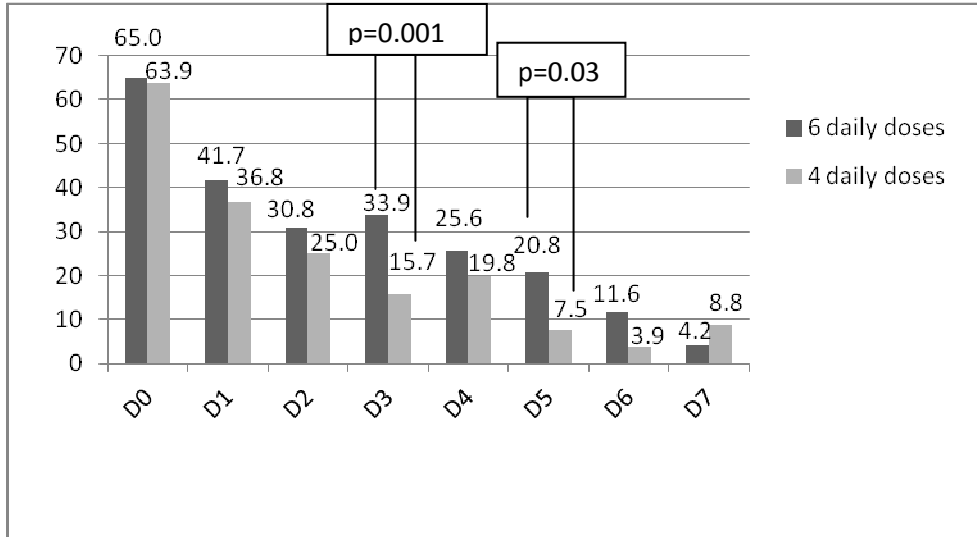
Figure 3. D0 was the day when aqueous penicillin G treatment was initiated.

p value is shown for significant difference.





Peer Review Only



Peer Review Only

Comparison of the effectiveness between two posologic schemes of aqueous penicillin G given for hospitalized children with pneumonia

Alyson Brandão¹, Raquel Simbalista², Igor C. Borges², Dafne C. Andrade², Marcelo Araujo³,
Cristiana M. Nascimento-Carvalho^{†4}

[†]Author for correspondence

¹Federal University of Bahia Hospital, Pharmacy Unit, Salvador, Bahia, Brazil

²Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil

³Image Memorial Unit and Bahia Hospital, Salvador, Bahia, Brazil

⁴Federal University of Bahia School of Medicine, Department of Pediatrics, Rua Prof. Aristides Novis, 105/1201B, Salvador, CEP 40210-630, Brazil

Tel: +55 71 32357869; Fax: +55 71 33320725;

E-mail: nascimentocarvalho@hotmail.com

Acknowledgments

The authors are grateful to the Medical Chart Unit of the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil for the cooperation in getting the medical charts that were reviewed.

Declaration of interest

This research had no funding. CM Nascimento-Carvalho is investigator of the Brazilian Council for Science and Technology Development (CNPq). The authors declare no conflict of interest and have received no payment in preparation of this manuscript.

VI. RESULTADOS

Entre o período de Janeiro de 1998 a outubro de 2005, 758 crianças que preencheram os critérios de inclusão foram selecionadas, das quais 264 (34,8%) foram elegíveis. A figura 1 mostra o fluxograma do estudo com os casos excluídos. Na avaliação geral do grupo, 157 (59,5%) crianças eram do sexo masculino e a mediana da idade em meses foi 20 (percentil 25-75: 11-40; variando de 2 meses a 11,5 anos). Quando a penicilina cristalina foi iniciada, as queixas mais comuns foram febre (94,7%), tosse (87,1%), cansaço (44,7%), vômito (31,4%) e hipoatividade (29,2%) e, ao exame físico, os achados mais frequentes eram taquipneia (79,0%), febre (59,6%), crépitos (44,3%), sibilos (31,4%), tiragem intercostal (30,3%) e tiragem subcostal (27,7%). O grupo de estudo compreendeu 120 (45,5%) e 144 (54,5%) crianças que receberam penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias, respectivamente (**Figura 1**). As características basais das crianças, a história clínica, os achados do exame físico e a gravidade da doença inicial são comparados na **tabela 1**. Nenhum paciente apresentou estridor em repouso. Os achados radiológicos são avaliados na **tabela 2**.

Na avaliação geral, a mediana do tempo de hospitalização foi 7 dias (percentil 25-75: 5-11; variando de 2-59), nenhum paciente morreu ou foi transferido para unidade de terapia intensiva (UTI). Todos pacientes receberam alta hospitalar após melhora clínica. A mediana do tempo de uso da penicilina cristalina foi 4 dias (percentil 25-75: 3-6; variando de 2-17). Na comparação das crianças tratadas com penicilina cristalina administrada em 6 ou 4 doses diárias, respectivamente, a mediana da hospitalização, em dias, foi 7 (percentil 25-75: 5-12; variando de 2-59) *versus* 7,5 (percentil 25-75: 5-11; variando de 2-31) ($p=0,6$). Não houve diferença no tempo de uso de penicilina cristalina entre os subgrupos estudados.

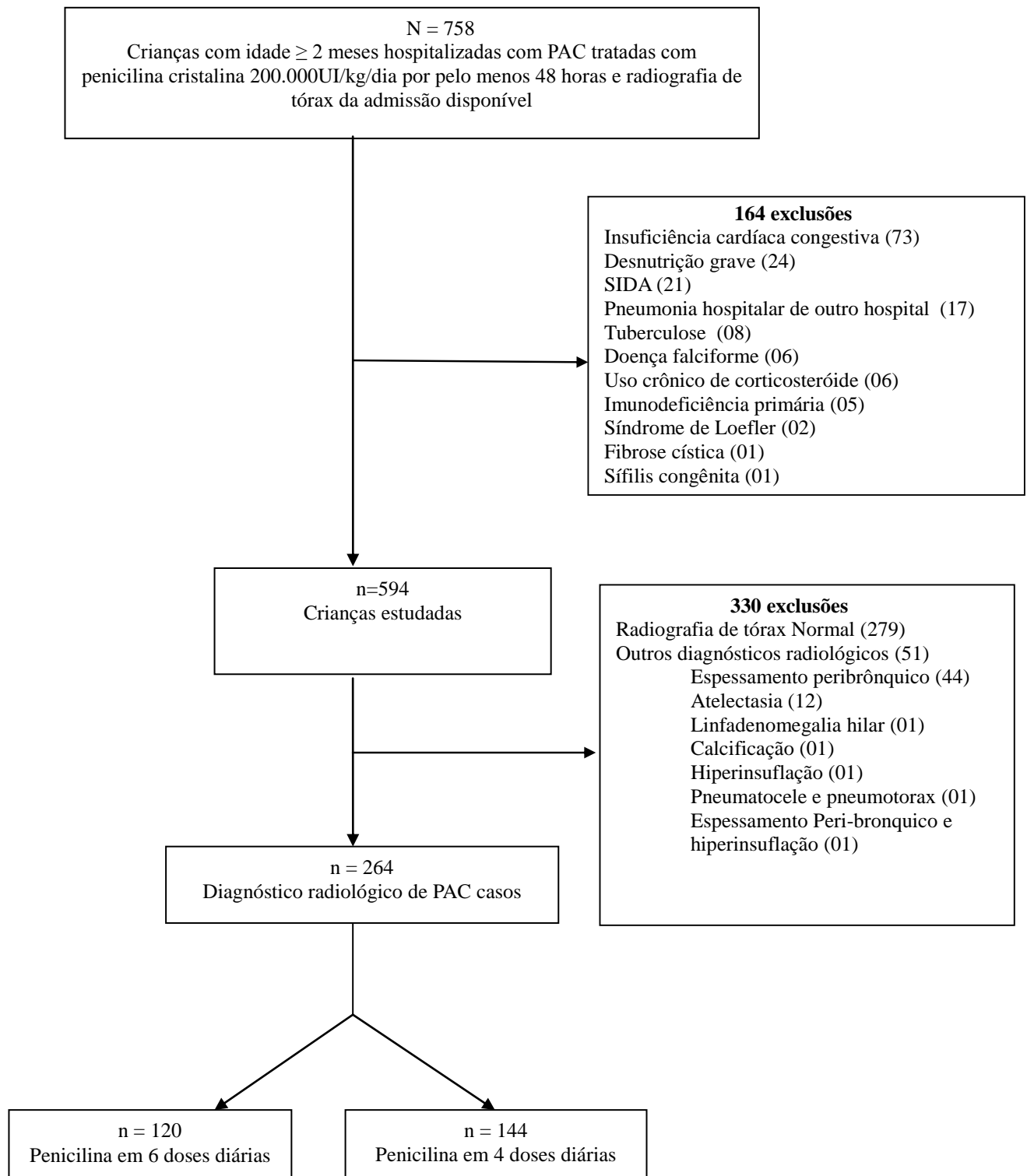


Figura 1. Fluxograma da seleção de pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) diagnosticados baseado em sinais clínicos em um hospital universitário em Salvador, Brasil.

Tabela 1 – Dados da admissão de crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) tratadas com esquemas posológicos diferentes de penicilina cristalina em um hospital universitário em Salvador, Nordeste do Brasil

Características	Esquema posológico da penicilina		P
	6 doses diárias N=(120)	4 doses diárias (n=144)	
Sexo			
Masculino *	70 (5,3)	87 (60,4)	0,7
Idade			
Mediana (percentile 25–75) meses [†]	17 (9-29,5)	24 (12-49)	0,001
2-11 meses *	41 (34,1)	36 (25,0)	0,1
1-4 anos *	74 (61,7)	85 (59,0)	0,7
≥ 5 anos *	5 (4,2)	23 (16,0)	0,002
História da doença			
Febre *	118 (98,3)	132 (91,7)	0,02
Tosse *	114 (95,0)	116 (80,6)	<0,001
Cansaço *	41 (34,2)	77 (53,5)	0,002
Vômito *	38 (31,7)	45 (31,3)	0,9
Hipoatividade	53 (44,2)	24 (16,7)	<0,001
Exame físico			
Taquipnéia *	70/90 [§] (77,8)	92/115 [§] (80,0)	0,7
Febre *	69/105 [§] (65,7)	74/135 [§] (54,8)	0,09
Crépitos *	71 (59,2)	46 (31,9)	<0,001
Sibilos *	46 (38,3)	37 (25,7)	0,03
Tiragem intercostal *	34 (28,3)	46 (31,9)	0,5
Gravidade (OMS)[¶]			
PAC grave *	25 (20,8)	29 (20,1)	0,9
PAC muito grave *	21 (17,5)	13 (9,0)	0,04
Tiragem subcostal #	34 (28,3)	39 (27,1)	0,8
Aleteo nasal *	4 (3,3)	10 (6,9)	0,2
Sonolência *	8 (6,7)	2 (1,4)	0,047
Convulsões *	7 (5,8)	1 (0,7)	0,02
Cianose *	3 (2,5)	1 (0,7)	0,3
Gravidade (BTS)**			
PAC grave *	78 (65,0)	92 (63,9)	0,9
Dificuldade para respirar *	47 (39,2)	60 (41,7)	0,7
FR ^{‡‡} > 70 IPM *	9/33 [§] (27,3)	7/30 [§] (23,3)	0,7
FR ^{‡‡} > 50 IPM *	31/57 [§] (54,4)	37/85 [§] (43,5)	0,2
Temperatura axilar * > 39°C	23/105 [§] (21,9)	12/135 [§] (8,9)	0,005

* Dados apresentados em n (%)

[†] Variável contínua

[§] Denominador diferente devido a missing

[¶] Organização Mundial da Saúde

Crianças com tiragem subcostal e qualquer sinal de gravidade PAC

muito grave foram classificadas como muito grave

**British Thoracic Society

^{‡‡} Frequência respiratória

Tabela 2 – Achados radiológicos de crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) tratadas com esquemas posológicos de penicilina cristalina em um hospital universitário em Salvador, Nordeste do Brasil.

Achado radiológico	Esquema posológico da penicilina		P
	6 doses diárias (n=120)	4 doses diárias (n=144)	
Presença de infiltrado pulmonar	112 (93,3)	113 (78,5)	0,001
Classificação do infiltrado pulmonar			
Alveolar	106/112 (94,6)	109/113 (96,5)	0,5
Intersticial	5/112 (4,5)	1/113 (0,9)	0,1
Intersticial-alveolar	1/112 (0,9)	3/113 (2,6)	0,6
Atelectasia	9 (7,5)	6 (4,2)	0,2
Espessamento peribrônquico	1 (0,8)	5 (3,5)	0,2
Condensação alveolar	2 (1,7)	2 (1,4)	1,0
Efusão pleural	15 (12,5)	39 (27,1)	0,003

Dados mostrados em n (%)

A penicilina cristalina foi substituída por outros antibióticos em 60 (22,7%) pacientes; entre esses, 2 (3,3%) pacientes receberam inicialmente penicilina cristalina em 6 doses diárias, sendo o esquema posológico modificado para 4 doses diárias após 2 dias de tratamento. Os antibióticos utilizados em substituição a penicilina cristalina foram ceftriaxona (n=15; 25%), ceftriaxona associada à oxacilina (n=12; 20%), oxacilina (n=9; 15%), oxacilina associada à amicacina, eritromicina (n=5; 8,3% cada), cloranfenicol (n=4; 6,7%), ceftriaxona associada a (oxacilina + amicacina) (n=3; 5%), cefalotina (n=2; 3,3%) e azitromicina, cefotaxima e sulfametoxazol-trimetoprima (n=1; 1,7% cada). Nenhuma diferença foi detectada na frequência de modificação de antibióticos entre as crianças que receberam penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias (27,5% vs 18,8%; p=0,09). A terapia de suporte utilizada na admissão incluiu broncodilatador inalatório de curta duração (60,2%), hidratação intravenosa (cloreto de sódio 0,9% associado a solução glicosada 5% [1:4]) (58,7%), antipiréticos (58,3%), corticosteróides sistêmicos (23,5%), oxigênio (5,3%) e terapia eletrolítica (4,2%). Em relação à terapia de suporte, foi encontrada diferença apenas na frequência de hidratação venosa, superior no subgrupo que utilizou a penicilina cristalina em 4 doses diárias (66% vs. 50%; p=0,009).

Durante a evolução, 7 (2,7%) pacientes desenvolveram complicações locais que incluíram atelectasias (n=4; 57,1%) e efusão pleural (n=3; 42,9%), detectadas 1 (n=2), 2 (n=1), 3 e 5 (n=2 cada) dias após o início do tratamento com penicilina cristalina. Adicionalmente 4 (1,5%) pacientes apresentaram complicações distantes que foram otite (n=3; 75%) e sinusite (n=1; 25%), identificadas 1, 2, 3 e 4 (n=1 cada) dias após a penicilina cristalina ter sido iniciada. Na comparação dos subgrupos estudados, a frequência de complicações locais foi superior entre os pacientes que utilizaram a penicilina cristalina em 6 doses diárias (5,0% vs. 0,7%; p=0,049), assim como na frequência de complicações distantes (2,5% vs. 0,7%; p=0,3).

Nenhuma diferença foi encontrada na frequência de febre, taquipneia, tiragem subcostal, tiragem intercostal, aleteo nasal, convulsões e cianose durante a hospitalização, conforme apresentado nas figuras 2, 3, 4, 5 e 6,. Nenhuma criança apresentou estridor em repouso.

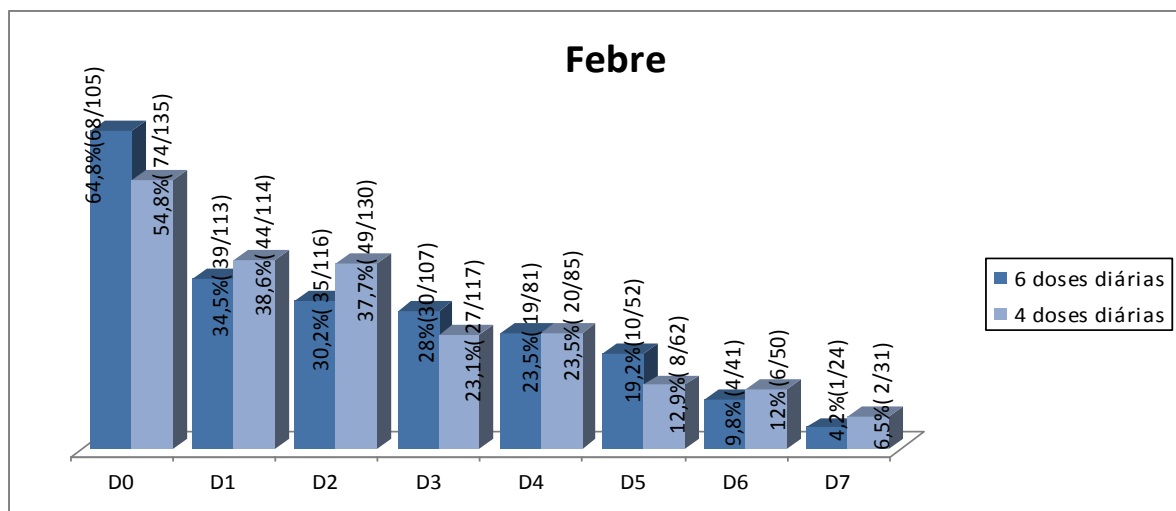


Figura 2- Frequência diária (%) de febre entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias.

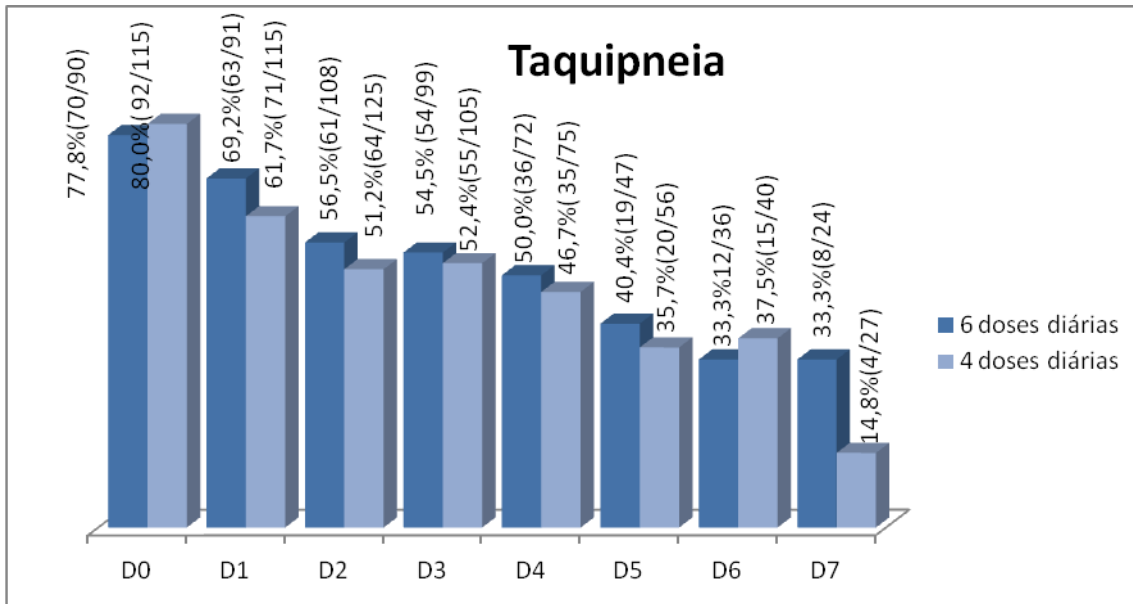


Figura 3 - Frequência diária (%) de taquipneia entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias.

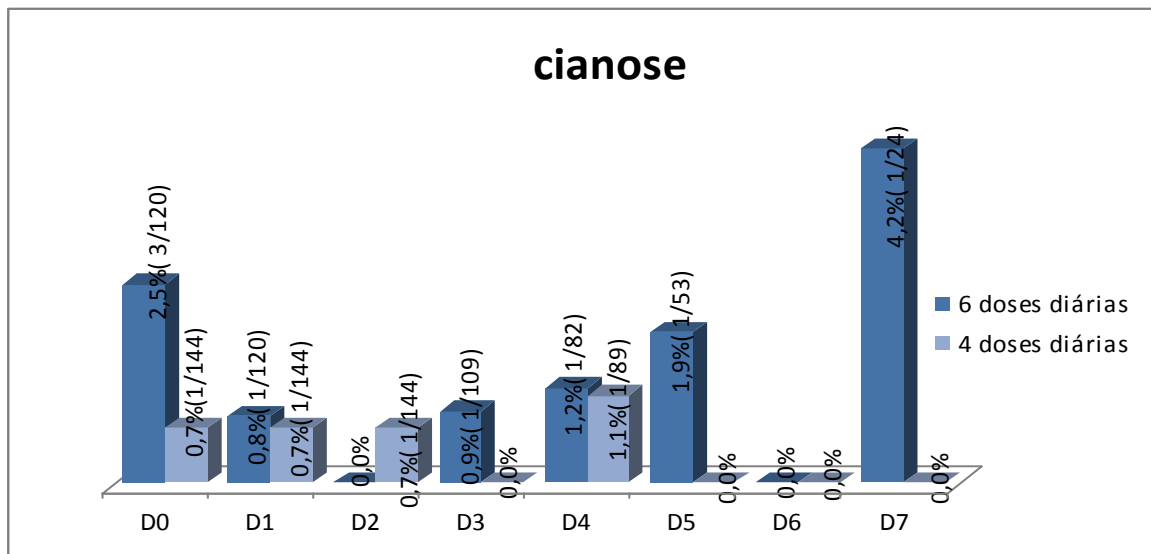


Figura 4 - Frequência diária (%) de cianose entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias.

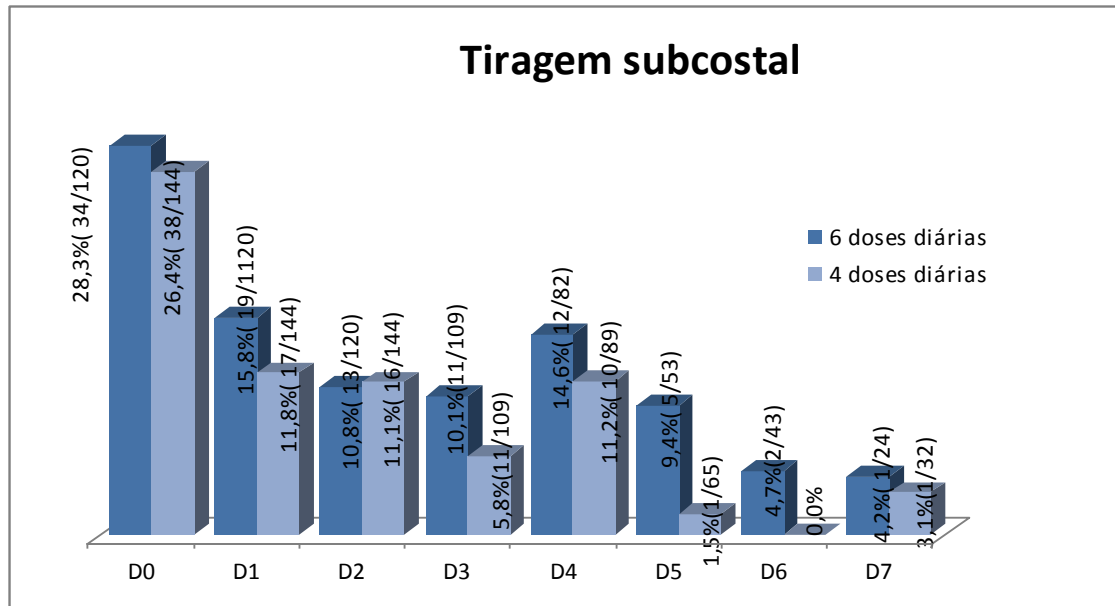


Figura 5- Frequência diária (%) de tiragem subcostal entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias.

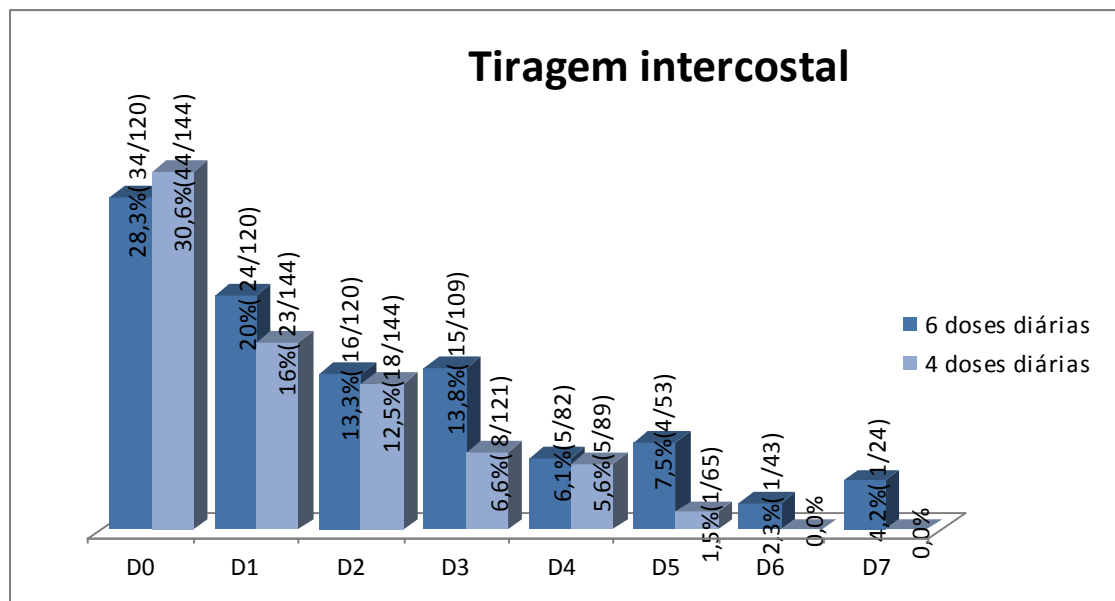


Figura 6- Frequência diária (%) de tiragem intercostal entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias.

As diferenças encontradas durante a evolução das crianças tratadas com penicilina cristalina administrada em 6 ou 4 doses diárias são apresentadas na **tabela 3**.

A associação entre as diferenças encontradas na evolução diária de vômito no subgrupo tratado com penicilina cristalina em 6 doses diárias não apresentou mudança na presença de tosse, tiragem intercostal, tiragem subcostal, aleteo nasal ou sibilo. A análise

estratificada detectou mudança na associação entre vômito após 24 horas do início da penicilina cristalina (D1 de tratamento) no subgrupo que utilizou a penicilina cristalina em 6 doses diárias quando considerou a gravidade da PAC de acordo com os critérios da OMS e BTS (**Tabela 4**). As **figuras 7 e 8** mostram a evolução diária da gravidade de PAC de acordo com OMS e BTS, respectivamente.

Tabela 3 – Diferenças estatisticamente significantes na evolução de crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) tratadas com diferentes esquemas posológicos de penicilina cristalina em Salvador, Nordeste do Brasil

Características	Esquema posológico da penicilina		P
	6 doses diárias	4 doses diárias	
Vômito no			
D1	10 (8,3%)	4 (2,8%)	0,045
D3	9 (8,3%)	3 (2,5%)	0,049
D4	10 (12,2%)	3 (3,3%)	0,03
Tosse no			
D1	103 (85,8%)	50 (34,7%)	<0,001
D2	96 (80%)	55 (38,2%)	<0,001
D3	80 (73,4%)	39 (32,2%)	<0,001
D4	58 (70,7%)	34 (37,4%)	<0,001
D5	32 (60,4%)	22 (32,8%)	0,003
D6	26 (60,5%)	13 (25,5%)	0,001
D7	16 (66,7%)	11 (32,4%)	0,01
Hipoatividade no			
D1	31 (25,8%)	4 (2,8%)	<0,001
D2	20 (16,7%)	3 (2,1%)	<0,001
D3	15 (13,8%)	6 (5,0%)	0,02
D4	10 (12,2%)	3 (3,3%)	0,03
Cansaço no			
D1	4 (3,3%)	27 (18,8%)	<0,001
D2	3 (2,5%)	27 (18,9%)	<0,001
D3	1 (0,9%)	14 (11,6%)	0,001
D4	2 (2,4%)	12 (13,2%)	0,01
Sonolência no			
D1	7 (5,8%)	1 (0,7%)	0,02

D1 é o primeiro dia após o início da penicilina cristalina (24 h de tratamento); D2 é o segundo dia após o início da penicilina (48 h de tratamento) e assim sucessivamente; O número de

pacientes hospitalizados usando a penicilina cristalina em 6 doses diárias no D1, D2, D3, D4, D5, D6 e D7 foi, respectivamente, 120, 120, 109, 82, 53, 43 e 24. O número de pacientes hospitalizados usando penicilina cristalina em 4 doses diárias no D1, D2, D3, D4, D5, D6 e D7 foi, respectivamente, 144, 144, 121, 91, 67, 51 e 34.

Tabela 4 – Análise estratificada da associação entre vômito e os esquemas posológicos estudados com os critérios de gravidade segundo OMS e BTS.

Características	Esquema posológico		Total	P
	6 doses diárias	4 doses diárias		
PAC (OMS)				
Vômito no D1 [§]	16 (4/25)	0 (0/29)	7,4 (4/54)	0,04
PAC não grave (OMS)[‡]				
Vômito no D1 [§]	6,3 (6/95)	3,5 (4/115)	4,8 (10/210)	0,4
PAC grave (BTS)[¶]				
Vômito no D1 [§]	10,3 (8/78)	1,1 (1/92)	5,3 (9/170)	0,01
PAC não grave (BTS)[¶]				
Vômito no D1 [§]	4,8 (2/42)	5,8 (3/52)	5,3 (5/94)	1,0

* Resultados apresentados em n/N (%).

[‡] Organização Mundial da Saúde.

[§] D1 é o primeiro dia após início da penicilina cristalina (24 h de tratamento).

[¶] British Thoracic Society

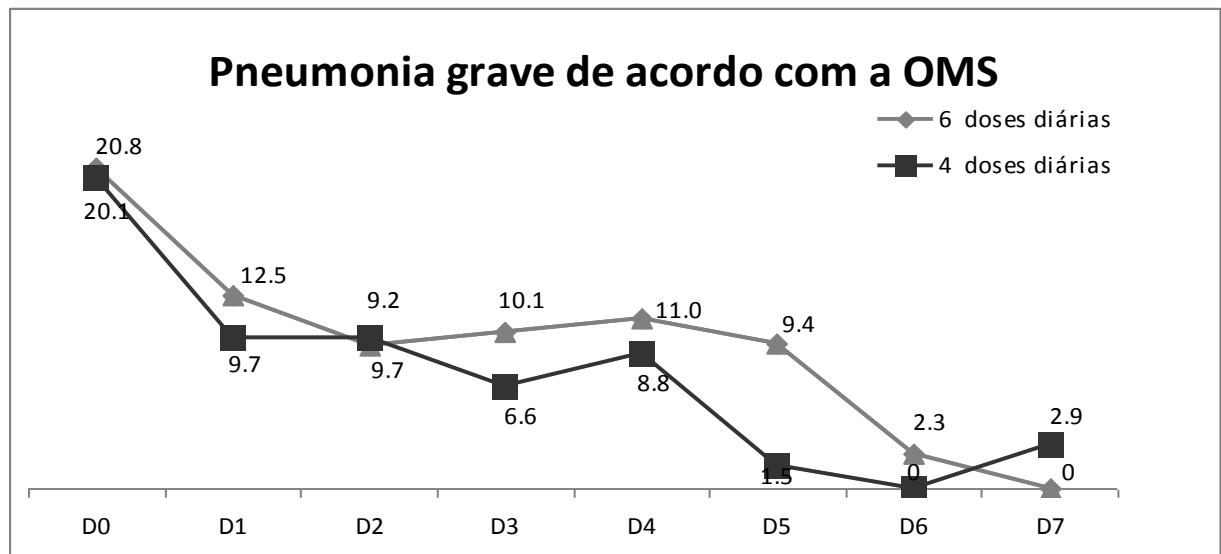


Figura 7- Frequência diária (%) de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave de acordo com a OMS entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias.

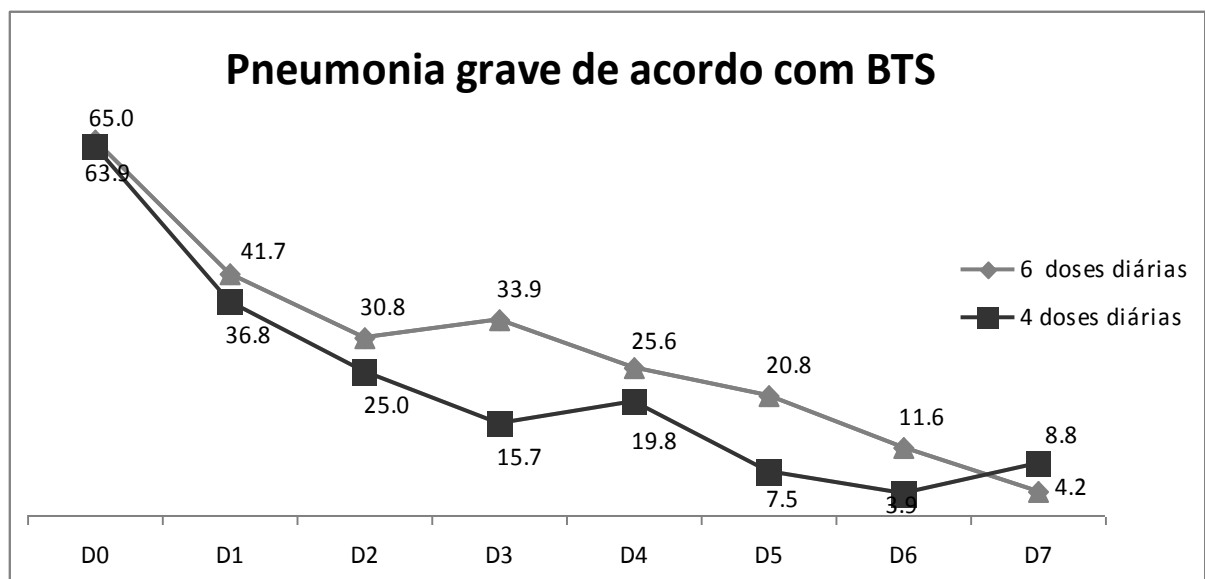


Figura 8- Frequência diária (%) de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave de acordo com BTS entre crianças hospitalizadas com PAC tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias.

VII. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que crianças com diagnóstico radiológico de PAC tratadas com penicilina cristalina na dose de 200.000UI/Kg/dia administrada em 6 ou 4 doses diárias apresentaram desfechos similares. Portanto os dados aqui relatados apresentaram similaridade na efetividade dos esquemas posológicos estudados através de vários indicadores, tais como duração do uso da penicilina cristalina, tempo de hospitalização, equivalência na frequência de substituição dos antibióticos associada à ausência de registro de óbito ou transferência para UTI entre os subgrupos estudados. O uso de penicilina cristalina na dose de 200.000UI/kg/dia em 4 doses diárias foi proposto em um estudo multicêntrico, prospectivo, observacional em crianças com PAC pneumocócica grave, sendo demonstrada boa efetividade do regime posológico (Cardoso et al., 2008). O racional para uso do esquema posológico descrito é a capacidade de superação da resistência apresentada pelo *S. pneumoniae* na PAC através do aumento da dose da penicilina cristalina, aumentando desta forma o tempo de duração do antibiótico sobre a CIM do patógeno (Ponte et al., 1996; Aguada Garcia et al., 2004). Vantagens adicionais desta posologia incluem fácil administração, racionalização do custo na utilização do medicamento, melhor uso dos recursos humanos e redução do uso de materiais médico-hospitalares devido ao menor número de infusões diárias do antibiótico.

Vale ressaltar que os subgrupos foram diferentes na admissão. As crianças tratadas com penicilina cristalina em 6 doses diárias eram mais jovens, o que poderia contribuir para maior frequência nos sinais de gravidade (**Tabela 1**) (Bradley et al., 2011). Neste grupo de pacientes, o número de casos com PAC muito grave foi superior. Diferença estatisticamente significativa foi também encontrada em vários momentos da evolução diária nos subgrupos estudados (**Tabela 3**). Entretanto a maioria das diferenças detectadas foi na evolução de tosse, hipoatividade, cansaço e sonolência, podendo ser efeito das diferenças encontradas nas características basais na avaliação inicial das crianças estudadas. O aumento da frequência de vômito nos pacientes que utilizaram a penicilina cristalina em 6 doses diárias pode ser explicado pela alta frequência de PAC muito grave neste subgrupo. (**Figura 7 e 8**), de acordo com os resultados da análise estratificada (**Tabela 4**). Não existe registro na literatura entre o uso da penicilina cristalina e a ocorrência de vômito como reação adversa (Smith et al., 1966; Idsoe et al., 1968; Fellner, 1986).

Embora tenham sido detectadas, no momento da avaliação inicial, diferenças nas

características basais, na história clínica e no exame físico entre as crianças estudadas, semelhança na evolução de febre, taquipneia, tiragem subcostal, tiragem intercostal, cianose e convulsão foi mantida durante toda a hospitalização entre os subgrupos avaliados. É importante destacar o papel destas variáveis como indicadores clínicos diretos na evolução de pacientes com PAC (Bradley et al., 2011), tendo sido sugerida manutenção de similaridade na evolução destas variáveis clínicas atribuída à equivalência entre os esquemas posológicos de penicilina cristalina administrada em 6 ou 4 doses diárias.

A despeito da semelhança na evolução entre as crianças tratadas com penicilina cristalina em 6 ou 4 doses diárias, pode-se considerar também indicadores indiretos na avaliação de efetividade dos esquemas posológicos de penicilina cristalina. Considerando a modificação de antibiótico como um sinal de insatisfação do clínico com a terapia corrente, é possível assumir que a equivalência na frequência de substituição da penicilina cristalina por outros antibióticos nos subgrupos estudados é consequência de suspeita de falha clínica e, portanto um indicador de efetividade. É importante frisar a inexistência de um critério bem fidedigno para definir falha clínica entre crianças com PAC (Ayieko P, 2009), o que não pôde ser precisamente avaliado neste estudo devido à característica retrospectiva.

Diferenças nas características clínicas no momento da admissão podem também ter sido responsáveis por diferenças encontradas na frequência de complicações locais. Apesar da maior frequência de complicações no subgrupo utilizando penicilina cristalina em 6 doses diárias, estas complicações ocorreram numa fase precoce da doença, e podem ser decorrentes da maior gravidade destes pacientes na admissão. Destaca-se a presença de um maior número de crianças jovens no último grupo.

É digno de nota as diferenças encontradas nos achados radiográficos entre os grupos estudados no momento da avaliação inicial. Enquanto as crianças tratadas com penicilina em 6 doses diárias apresentaram uma maior frequência de infiltrado pleural, o grupo tratado com penicilina em 4 doses diárias teve uma maior número de casos de efusão pleural. Estes achados poderiam justificar diferenças em parâmetros clínicos diretos na evolução de pacientes com CAP assim como nos desfechos clínico entre os subgrupos (Bradley et al., 2011). No entanto, associado ao não registro de óbito e transferência para UTI, não foi observada diferença na evolução de febre, taquipneia, tiragem subcostal, tiragem intercostal, cianose e convulsão nos subgrupos avaliados. Vale ressaltar que todas as crianças estudadas receberam alta hospitalar após melhora clínica.

É importante frisar o papel da subjetividade na avaliação clínica e manejo dos pacientes pediátricos com pneumonia. Diferenças encontradas na frequência do uso de

hidratação intravenosa podem ilustrar as mudanças nas condutas clínicas de acordo com o observador e as práticas adotadas em cada período.

Certas limitações metodológicas devem ser assinaladas. Os dados foram coletados retrospectivamente, não havendo controle para aferição das variáveis. A coleta das informações dos pacientes hospitalizados aconteceu durante um longo período. Deve-se considerar a subjetividade no registro da história clínica e exame físico assim como a mudança no conhecimento médico ao longo do tempo, tais fatores podem ser responsáveis para existência de vieses de observação. Certamente, estes vieses podem ter contribuído para as diferenças encontradas na admissão entre os grupos estudados. Entretanto, a pesquisa foi realizada em um hospital de ensino, onde os procedimentos realizados são padronizados e os dados são extraídos com critérios rigorosos. Além disso, não há estudo prévio para a nossa questão de pesquisa aqui estudada.

IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Estudo fármaco-econômico para avaliar os benefícios do tratamento de crianças com PAC utilizando a penicilina cristalina em 4 doses diárias.

X. CONCLUSÕES

1. O presente estudo demonstrou ausência de diferença de efetividade entre o uso de penicilina cristalina na dose de 200.000UI/Kg/dia em 6 ou 4 doses diárias no tratamento de crianças com PAC.
2. A despeito de algumas limitações metodológicas, foi demonstrado nesta investigação, que as crianças nos subgrupos estudados, utilizando os esquemas posológicos mencionados, não apresentaram diferenças nos desfechos clínicos como morte ou transferência para unidade de terapia intensiva, frequência de complicações distantes, tempo de hospitalização e duração do uso da penicilina cristalina.
3. Não houve diferença na frequência de modificação de antibióticos em substituição à penicilina cristalina entre os subgrupos avaliados.

XI. SUMMARY

EVALUATION OF EFFECTIVENESS BETWEEN TWO POSOLOGY SCHEMES OF AQUEOUS PENICILLIN G GIVEN FOR HOSPITALIZED CHILDREN WITH PNEUMONIA

Introduction: The pneumonia is an important health problem in childhood due to the high global mortality among children aged under five years around the world, particularly in developing countries. **Objective:** To assess the effectiveness between two different posology schemes of aqueous penicillin G given for children hospitalized with pneumonia **Methods:** A retrospective cohort of community-acquired pneumonia (CAP) children hospitalized in pediatric center was performed from January 1998 to October 2005. The x-ray admission was read by a radiologist pediatric blind to the clinical information. Pneumonia was radiologically diagnosed based on detection of pulmonary infiltrate or pleural effusion. The total daily dose of aqueous penicillin G was 200,000IU/Kg. On admission, information from the medical records including age, gender, complaints, clinical examination as well as during evolution, daily frequency of symptoms and signs, treatment items and outcome were recorded. The study group was divided according to the used posologic scheme of aqueous penicillin G: 6 or 4 daily doses. The subgroups were compared on admission and evolution while aqueous penicillin G was given. **Results:** 120 and 144 received penicillin G in 6 or 4-daily doses, respectively. This investigation demonstrates that children with radiologically diagnosed CAP treated with aqueous penicillin G on the dosage regimen studied presented similar outcome. The similarity on the effectiveness of the studied posologic schemes was shown through several indicators, such as similar duration of aqueous penicillin G use or of hospitalization and similar frequency of antibiotic substitution, in addition to no death or intensive care unit transference in any of the studied subgroups. **Conclusions:** To the best knowledge, this is the first study to show the clinical equivalency between the use of 200,000IU/Kg/day of aqueous penicillin G given in 6 or 4 daily doses for children with CAP. Despite some methodological limitations, this investigation demonstrates therapeutic equivalency between two posologic schemes. The use of aqueous penicillin G in 4 daily doses also offers additional advantages related to lower costs, which includes reduction on equipment use and a rational use of human resources involved on assistance, being a practical and effective posologic scheme to be employed in clinical practice.

Palavras-chaves: 1. pharmacokinetics; 2. acute respiratory infection; 3. lower respiratory tract infection; 4. antibiotic treatment; 5. clinical failure; 6. beta-lactam.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M, Hibberd P, Lozano JM, Jeena P, Macleod WB, Moulen I, Patel A, Qazi S, Thea DM, Nguyen NT. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomised multicentre equivalency study. *Lancet* 364: 1141-8, 2004.

Aguado-Garcia JM, Martin-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. [Bacterial resistance and pharmacodynamics as the basis for prescribing antibiotics in respiratory infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 22: 230-7, 2004.

Ayieko P, English M. Case management of childhood pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis* 26: 432-40, 2009.

Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr., Moore MR, Peter SDSt, Stockwell JA, Swanson JT. The Management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by Pediatric Infectious Diseases Society of America. *Clinic Infect Dis* 53: 25-76, 2011.

Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 365:1147-52, 2005.

Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, Berezin EM, Ruvinsky R, Carmagos PA, Sant'anna CC, Brandileone MC, de Fátima P March M, Feris-Iglesias J, Maggi RS, Benguigui Y, CARIBE Group. Penicillin resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. *Arch Dis Child* 93: 221-5, 2008.

Dowell SF, Kupronis BA, Zell ER, Shay DK. Mortality from pneumonia in children in the United States, 1939 through 1996. *New Eng J Med* 342: 1399-407, 2000.

El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child* 91: 351-6, 2005.

Fellner MJ. Adverse reactions to penicillin and related drugs. *Clin Dermatol* 4: 133-41, 1986.

File TM Jr. Streptococcus pneumoniae and community-acquired pneumonia: A cause for concern. *Am J Med* 117: 39S-50S, 2004.

Frayha H. Book Review: The management of acute respiratory infections in children. Practical Guidelines for outpatient care. *Ann Saudi Med* 17: 264-5.

Gavalda J, Capdevila JA, Almirante B, Otero J, Ruiz I, Laquarda M, Allend H, Crespo E, Pigrau C, Pahissa A. Treatment of experimental pneumonia due penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in immunocompetent rats. *Antimicrob Agents Chemoter* 41: 795-801, 1997.

Giachetto G, Pirez MC, Nanni L, Martinez A, Montano A, Algorta G, Kaplan SL, Ferrari AM. Ampicillin and penicillin concentration in serum and pleural fluido of hospitalized children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Disease Journal* 23: 625-9, 2004.

Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Paediatric Respiratory Reviews* 7: 145-51, 2006.

Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, Mckean M, Thomson A. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 66: 1-23, 2011.

Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 38: 159-88, 1968.

Jacobs MR. Drug-resistant Streptococcus pneumoniae: rational antibiotic choices. *Am J Med* 106: 19-25, 1999.

Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis* 7: 13-20, 2003.

Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 7: 19-25, 2001.

Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Databases Syst Rev* 3: 1-82, 2010.

Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: Issues in optimizing antibacterial treatment. *Pediatr Drugs* 5: 821-32, 2003.

Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF: Global, regional, and national causes of child mortality: an update systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 12: 2151-61, 2012.

Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Brandileone MC, Ferrero F, Camargos P, Berezin E, Ruvinsky R, Sant`anna C, March MF, Feris-Iglesias J, Maggi R, Benguigui Y, CARIBE Group. Penicillin/ampicillin efficacy among children with severe pneumonia due to penicillin-resistant pneumococcus (MIC=4 μ g ml⁻¹). *J Med Microbiol* 58: 1390-2, 2009.

Nascimento-Carvalho CM, Souza-Marques HH. Recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Rev Panam Salud Publica* 15: 380-7, 2004.

Nascimento-Carvalho CMC. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. *Braz J Infect Dis* 5: 87-97, 2001.

Nascimento-Carvalho MC. Physical signs in children with pneumonia. *Indian Pediatr* 38: 307-8, 2001.

Pirez Garcia MC, Giachetto Larraz G, Romero Rostagno C, Zabala Chain C, Algorta Rusinol G, Montano Lotito AM, Ferrari Castilla AM. [Invasive pneumococcal pneumonia in children 0-24 months old: does bacterial resistance affect outcome]. *An Pediatr (Barc)* 69: 205-9, 2008.

Plouffe JF Jr, Martin DR. Re-evaluation of the therapy of severe pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Dis Clin North Am* 18: 963-74, 2004.

Ponte C, Parra A, Nieto E, Soriano F. Development of experimental pneumonia by infection with penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae* in guinea pigs and their treatment with amoxicillin, cefotaxime, and meropenem. *Antimicrob Agents Chemoter* 40: 2698-702, 1996.

Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Databases Syst Rev* 2: 1-15, 2008.

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

Shoham Y, Dagan R, Lavi NG, Liss Z, Shagan T, Zamir O, Greenberg D. Community-acquired pneumonia in children: Quantifying the burden on patients and their families including decrease in quality of life. *Pediatrics* 115: 1213-19, 2005.

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

Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 274: 998-1002, 1966.

World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva: WHO; 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241595070_A_eng.pdf> Acesso em 21 de Junho de 2012.

World Health Organization. Integrate Management of childhood Illness chart booklet. WC 503.2. Geneva: WHO; 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241597289_eng.pdf> Acesso em 21 de Junho de 2012.

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

XIII. ANEXOS

XIII. 1 ANEXO 1**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

Número de ordem: _____ SMART (prontuário): _____

Iniciais: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Data da admissão: ____/____/____ Data da alta: ____/____/____

Sexo: (1) masculino (2) feminino

1. HMA: coletar dados da primeira avaliação em que há registro

Dado clínico	Sim	Não	SR	Há quantos dias (SR=99)	Data avaliação
Tosse	1	2	9		/ /
Febre	1	2	9		/ /
Hipoatividade	1	2	9		/ /
Cianose	1	2	9		/ /
Coriza	1	2	9		/ /
Espirro	1	2	9		/ /
Obstrução nasal	1	2	9		/ /
Vômito	1	2	9		/ /
Cansaço	1	2	9		/ /
Piado	1	2	9		/ /
Convulsão	1	2	9		/ /
Sonolência	1	2	9		/ /
Ausência de ingestão de líquido	1	2	9		/ /
Outro 1:	1	2	9		/ /
Outro 2:	1	2	9		/ /
Outro 3:	1	2	9		/ /

2. EF: coletar dados da primeira avaliação em que há registro

Peso (Kg): _____ em ____/____/____ Est.(cm): _____ em ____/____/____

FR: _____ em ____/____/____ FC: _____ em ____/____/____

Temperatura (°C): _____ em ____/____/____

Dado clínico	Sim	Não	SR	Data avaliação
Hipoatividade	1	2	9	/ /
Cianose	1	2	9	/ /
Aleteo nasal	1	2	9	/ /
Crepito	1	2	9	/ /
Sibilo	1	2	9	/ /
Tiragem subcostal	1	2	9	/ /
Tiragem intercostal	1	2	9	/ /
Tiragem indeterminada	1	2	9	/ /
Convulsão	1	2	9	/ /
Sonolência	1	2	9	/ /
Estridor em repouso	1	2	9	/ /
Irritabilidade	1	2	9	/ /
Outro 1:	1	2	9	/ /
Outro 2:	1	2	9	/ /
Outro 3:	1	2	9	/ /

3. Tratamento

Antibiótico	SIM	NÃO	Data início	Data fim	Dose (mg)	Intervalo (h)
Penicil. cristalina	1	2	/ /	/ /		
Ampicilina	1	2	/ /	/ /		
Oxacilina	1	2	/ /	/ /		
Amicacina	1	2	/ /	/ /		
Gentamicina	1	2	/ /	/ /		
Tobramicina	1	2	/ /	/ /		
Cefotaxima	1	2	/ /	/ /		
Ceftriaxone	1	2	/ /	/ /		
Outro 1:	1	2	/ /	/ /		
Outro 2:	1	2	/ /	/ /		
Outro 3:	1	2	/ /	/ /		
Outro 4:	1	2	/ /	/ /		

Outros itens (tratamento)	SIM	NÃO	Data início	Data fim	Dose (mg)	Intervalo (h)	Qual
Broncodilatador	1	2	/ /	/ /			
Antitérmico	1	2	/ /	/ /			
Corticóide	1	2	/ /	/ /			
Hidratação parenteral	1	2	/ /	/ /			
Oxigênio	1	2	/ /	/ /			
Outro 1:	1	2	/ /	/ /			
Outro 2:	1	2	/ /	/ /			
Outro 3:	1	2	/ /	/ /			
Outro 4:	1	2	/ /	/ /			

4. Evolução

DIA	Data 1	Data 2	Data 3	Data 4	Data 5	Data 6	Data 7
DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Temp. máxima (°C)							
FR máxima (ipm)							
Cianose							
Tiragem subcostal							
Tiragem intercostal							
Tiragem indeterminada							
Sonolência							
Vômito							
Aleteo nasal							
Estridor em repouso							
Convulsão							
Ingesta líquida							
Ingesta alimentar sólida							
Hipoatividade							
Tosse							
Cansaço							
Outro 1:							
Outro 2:							
Outro3:							

(1) SIM (2) NÃO (9) SR

5. Complicações locais: (1) SIM (2) NÃO

Caso SIM:

- (1) Derrame pleural em ____/____/____ (2) Empiema em ____/____/____
 (3) Pneumotórax em ____/____/____ (4) Abscesso pulmonar em ____/____/____
 (5) Atelectasia em ____/____/____ (6) Pneumatocele em ____/____/____
 (7) Insuficiência respiratória em ____/____/____
 (8) Outro: _____ em ____/____/____

6. Complicações distantes: (1) SIM (2) NÃO

Caso SIM:

- (1) Sinusite em ____/____/____ (2) Otite em ____/____/____
 (3) Meningite em ____/____/____ (4) Sepses em ____/____/____
 (5) Insuficiência cardíaca em ____/____/____
 (6) Convulsão/transtorno neurológico em ____/____/____
 (7) Falência de outro órgão: _____ em ____/____/____
 (8) Outro: _____ em ____/____/____

7. Resultado da internação

- (1) Alta melhorado (2) Alta curado (3) Transferência para UTI
 (4) Óbito (5) Alta a pedido

XIII. 2 ANEXO 2

Formulário Radiológico

ID {ID} _____

Iniciais da criança: {RINICIAL} _____ Radiologista: _____

Data da Radiografia: {RFECHAR} ____/____/____ Número do Rx: {RNRAD} _____
dia mês ano

Data avaliação radiológica ____/____/____ Quem preencheu formulário _____

Observações: {ROBS1} _____

{ROBS2} _____

1. QUALIDADE {RCALIDAD} (1) Boa (2) Ruim

Se ruim por que? _____

2. ALTERAÇÕES PARENQUIMATOSAS SEG (1 a 6)

2.1. Intersticial: linear / reticular {RINTER} (1) Não (2) SD (3) ID (4) SI (5) II _____

2.2. Alveolar {RALVEOLA} (1) Não (2) SD (3) ID (4) SI (5) II _____

2.3. Misto (intersticial/ alveolar) {RMIXTA} (1) Não (2) SD (3) ID (4) SI (5) II _____

2.4. Colapso / atelectasia {RCOLAPSO} (1) Não (2) D (3) I _____

2.5. Cavitação: abscesso {RABSCES} (1) Não (2) Apenas um (3) Muitos _____

2.6. Cavitação: pneumatocele {RNEUMA} (1) Não (2) Apenas um (3) Muitos _____

2.7. Espessamento peri-brônquico {RESSPESA} (1) Não (2) D (3) I _____

2.8. Outro: {ROTROAP} (1) Não (2) Sim, qual: {RCUALAP} _____

2.9 Condensação {RCONDENSA}: (1) Não (2) Sim, diâmetro {RDIAMETRO}: _____ (cm)

3. OUTRAS ALTERAÇÕES

3.1. Derrame Pleural {RDERRAME} (1) Não (2) D (3) I

3.2. Pneumotórax {RNEUMOT} (1) Não (2) D (3) I

3.3. Hiperinsuflação {RHIPERINSUF} (1) Não (2) D (3) I

3.4. Cardíaco/vascular {RCARDIO} (1) Não (2) Sim

3.5. Outro: {ROTROA} (1) Não (2) Sim, qual: {RCUALOA} _____

4. AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

4.1. DIAGNÓSTICOS: {RDIAG} (1) Normal (2) Pneumonia
(3) Outro, qual: {ROTROD} _____4.2. *Se há pneumonia*, causa provável: {RCAUSA} (1) Bacteriana (2) Não bacteriana
(3) Indeterminada

SD=superior direito; ID=inferior direito; SI=superior esquerdo; II=inferior esquerdo

XIII. 3 ANEXO 3

Guidelines for Original Research

Expert Opinion on Pharmacotherapy:

1. Overview

Expert Opinion on Pharmacotherapy (EOP) provides comprehensive coverage of the emerging literature on, and experience with, newly approved drugs. The journal provides an evaluated assessment of the likely impact of these new agents on existing pharmacotherapy and therapeutic strategy for specific diseases. The following document details the requirements for 'Original Research' submissions.

1.1 Audience

The audience consists of physicians as well as academic pharmaceutical scientists and related professionals, scientists and managers in the pharmaceutical industry and other regulatory and marketing decision makers involved in healthcare provision.

1.2 Scope

In addition to review papers, drug evaluations and editorials, EOP is also a medium for the publication of original research on therapies on the market or nearing the end of their clinical development.

Contributions are welcomed in the form of:

- Full-length primary research papers reporting the original results of clinical investigations on agents that are in Phase III and IV clinical trials.
- Studies on drugs that are under review for NDA or have been granted Orphan Drug Status.
- Pharmacologically based studies with a strong link to clinical practice, both in primary and secondary (hospital) care settings, particularly those that have significant implication for clinical prescribing by primary care physicians and general practitioners, as well as hospital physicians and specialists. Supplements are published and actively encouraged. These include both traditional free-standing and in-journal supplements based on symposia proceedings (or sponsored workshops and meetings), and collected articles on specific drugs or disease states. Enquiries from potential guest editors, meetings organizers and sponsors are welcomed. In

addition, EOP has a Correspondence section. We welcome the submission of any correspondence piece or letters regarding any article published in the journal since its launch. The Correspondence section of the journal presents an open arena for objective commentary, debate and lively discussion. For more information regarding a Supplement or for the submission of a Correspondence piece, please send an email to samantha.ponton@informa.com

1.3 Rapid Publication

Publication in EOP is driven entirely by editorial considerations and independent authoritative peer review. As part of the journal's responsive approach to the publication of clinical evidence, we offer two prioritised modes of rapid publication and a third non-prioritised mode:

- **Fast Track:** This offers the most highly prioritised service, with a submission to online publication timeline of 5–7 weeks (subject to 1–2 week author revision following initial peer-review and prompt turnaround of proofs). There is a publication support fee for this, based on a charge of \$850/€625/£550 per published page. This charge supports the ultra-swift processing of material and 20 downloads of the article via e-access tokens.
- **Rapid Track:** This prioritised service offers submission to online publication in 10–12 weeks and is subject to a publication support fee of \$400/€300/£260 per page; 10 downloads of the article are also provided.
- **Standard Track:** This non-prioritised standard service provides submission to online publication in up to 20 weeks; there are no publication support fees charged for this mode. EOP welcomes contact with the Editorial Offices preceding formal submission and particularly encourages prior contact for Fast Track submissions where a particular publication deadline is desired.

2. Submitting a manuscript

All material should be prepared as detailed below. Please refer to the Submission Checklist at the end of this document and ensure that all criteria are met before submission. This will ensure timely publication of your article. Submissions should conform to the latest version of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE:<http://www.icmje.org/>). Although it is recommended that authors read the entire Uniform Requirements document, in particular, authors and contributors

are referred to the following sections/paragraphs of this document: II A.1 and II A.2. – Notes defining and distinguishing authorship and contributor ship.

II .D.1. – Peer review

II. E.1. – Patients and study participants

II.F – Protection of human subjects in research

IV.A.3 – Conflict of interest notification

Please submit manuscripts in Microsoft Word (double spaced, Times New Roman, 12 pt) using the Manuscript Central online submission system (<http://mc.manuscriptcentral.com/eoop>). As the peer reviewers will be blinded to the identity of the authors, contributors MUST provide a copy of the manuscript containing no author names or affiliations. These details should be provided on a separate cover sheet. Pages must be numbered. The declaration of interest statement must be returned to the Editor upon submission (see end of this document). Authors sending incomplete submissions may be asked to rectify and resubmit the paper in case of any omissions or serious failures to follow the journal style. Prior publication: EOP will only consider work that has not been previously published in full. Abstract, poster or oral presentations do not constitute prior publication, but should be mentioned in the covering letter and details included as a footnote on the manuscript title page. Trial registration: EOP does not require trial registration as a condition for publication. However, as per the ICMJE requirements, if a study that is the subject of the manuscript has been registered, this should be mentioned in the covering letter and trial registration information included at the end of the Abstract; publication of a trial registry summary should also be mentioned on the manuscript title page and the details provided as a reference citation. In the instance where preclinical research/work with animal subjects is included within the original research submission, contributors are required to follow the procedures in force in their countries which govern the ethics of work done with human or animal subjects. The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) represents a minimal requirement. In particular: When experimental animals are used, state the species, strain, number used, and other pertinent descriptive characteristics. When describing surgical procedures on animals, identify the pre anaesthetic and anaesthetic agents used and state the amount of concentration and the route and frequency of administration for each. The use of paralytic agents, such as curare or succinylcholine, is not an acceptable substitute for anaesthetics. For

other invasive procedures on animals, report the analgesic or tranquilizing drugs used; if none were used, provide justification for such exclusion. When reporting studies on unanaesthetized animals or on humans, indicate that the procedures followed were in accordance with institutional guidelines.

3. Correspondence relating to the submission of papers

All manuscripts must be accompanied by a covering letter and an electronic version of the Disclosure Form signed by the principal author(s). The covering letter should include all of the following information:

- The name and contact details (telephone, fax, postal and email addresses) of the corresponding author who will deal with the comments from reviewers and approve final proofs.
- A statement that the contribution represents original work that has not been previously published or simultaneously submitted for publication elsewhere.
- A statement that the manuscript has been read and approved by all the authors, and that all the conditions as previously stated by the ICMJE have been met.
- The body providing explicit ethical approval of the work reported should also be stated.
- A statement of financial or other relationships of a declarable nature (i.e., commercial associations that might lead to a conflict of interest), including disclosure of sources of support in the form of sponsorship, grants, materials (drugs) or equipment, and editorial or manuscript support (see also Acknowledgements under Section 4.2). In case there are no disclosures of a declarable nature, or acknowledgements for financial or editorial support, this should be clearly stated.
- The authors' preference for publication with either English (UK) or US spellings.

Please note that manuscripts without a covering letter or a Disclosure Form will not be considered to be 'complete' submissions. All complete submissions will be acknowledged by the Editorial Office upon receipt.

4. Manuscript content

4.1 General

Manuscripts submitted should be in English and written for an international, general medicine readership. Where national or regional issues are discussed, the international context should also be considered. When a licensed drug or device is being discussed outside its licensed indication, this must be made clear to the reader.

Manuscripts should be double-spaced with numbered pages. Keep the layout as simple as possible – it will be set to house style during the production process.

4.2 Every article must contain:

- **Title page:** All articles should have a concise, informative title that contains no brand names. In addition to the title itself, the title page should also have the name(s) and initials of all the authors and their institutional affiliation(s). The name of the corresponding author and their mailing address should be given in full, including email, telephone and fax numbers. Should any of the material contained in the paper have been previously presented at a meeting, the full name, location and inclusive dates of the meeting should also appear on the title page. Authors are to avoid using Trade names in their titles, and are encouraged to have non-promotional titles for their articles.
- **Abstract:** The second page should contain a brief, structured abstract of the paper (no more than 200 words) summarizing the main facts, findings and principal conclusions. Suggested headings: Objective (including the reason for the study); Research design and methods (including study population and setting, study blinding, comparators, dosage, treatment regimens and durations, efficacy and safety issues); Main outcome measures; Results (both efficacy results and adverse events should be given); Conclusions (qualified by any key limitations). No references are to be cited in the Abstract. Please bear in mind that the Abstract needs to accurately reflect the content of the article and that the aim of the Abstract is to draw in the interested reader.
- **Keywords:** 4–6 keywords, listed in alphabetical order, are required to assist indexers in cross-referencing. The keywords will encompass the therapeutic area, mechanism(s) of action, key compounds and so on.
- **Body of the article:** This should include the following sections: introduction; patients and methods; results; discussion; conclusions (see section 5 for organization of content).
- **Acknowledgements:** This must include any declaration of interest by the authors (see also Section 3: Correspondence), including grants, fellowships or any commercial assistance or financial sponsorship received. It should also list any affiliation(s), organization(s) or entity(ies) that are relevant to the work reported. Some or all of this information may be published at the discretion of the Editor. Any contributions to the research, data analysis or assistance in manuscript

preparation must also be acknowledged in this section. Finally, if any trial registration information and/or a trial registration number are available for the study, this should also be mentioned in the acknowledgements section.

- **References:** Full references to relevant material cited in the text should be provided (see Reference style in Section 9 below). References should be comprehensive, accurate and up-to-date: wherever possible, please use primary references, and as far as possible, avoid the use of unpublished references (such as ‘Data on file’ or ‘Poster’).

5. Organization of content

5.1 General

Keep all formatting to a minimum and avoid assigning ‘styles’ to headings, extracts or paragraphs. Make sure that the ‘normal’ style is used throughout the text. Turn off the automatic hyphenation feature. Please use double-line spacing throughout the manuscript. Headings and sub-headings should be used to provide structure to the text with numbers (Arabic numerals) to indicate a hierarchy of the headings/sub-headings (i.e., 1.0, 1.1, 2.0, 2.1, 2.1.1, 2.1.2 and so on).

5.2 Units and symbols

Use SI units where possible. Non-SI units should be accompanied by SI equivalents, for example, LDL-C < 70 mg/dl (1.8 mmol/l). To indicate atom positions in a molecule, use the convention C-1, C-2 and so on.

5.3 Spelling

EOP will ensure that consistent British (The Concise Oxford Dictionary) or American (Webster’s Dictionary) spellings are used. If you have a preference for one or other spelling, please clearly state this in your covering letter. All accepted manuscripts will be copyedited in house upon acceptance, but authors are advised to check their work for English spelling and grammar prior to submission. **The Editorial Office can arrange an English language edit prior to submission if required - please contact the editorial office for details of available services and costs.**

5.4 Abbreviations

Abbreviations should be defined on their first appearance both in the Abstract and in the text; commonly used abbreviations need not be defined. Authors are encouraged to submit a list of abbreviations used to the Editorial Office alongside the manuscript. Only underline or italicize words and letters that are required to appear in italics.

5.5 Introduction

This should state the clinical relevance and background to the study, its rationale and purpose.

5.6 Patients and methods

This should contain details of the study population and setting, subject selection (inclusion/exclusion criteria), methods of randomization and blinding, and efficacy and safety measures. The study design and statistical methodology should be described, with justification for the choice of analysis and sample size given; CONSORT guidelines (www.consort-statement.org) should be considered where appropriate. All materials should be identified precisely, with drugs referred to by their generic names (proprietary names, if required, should be given in parentheses along with the company name and country of the manufacturer), and with dose and routes of administration. The ethical approval procedure followed and the name of the ethics committee should be stated. Indicate how adverse events were determined (and by whom) and indicate if/how compliance was measured. (Authors are reminded to ensure that they follow the ICMJE requirements when dealing with privacy and informed consent from patients – see Section II.E.1. of the ICMJE requirements document <http://www.icmje.org/#privacy>).

5.7 Results

Use should be made of tables and figures to help with the clear presentation of results data. The sample size of each data point should be shown, with p-values and confidence intervals quoted for significant findings. Any data not included in the analysis (including patients withdrawn from the study) should be detailed. Details of data on efficacy and adverse events should be provided in a balanced fashion.

5.8 Discussion

This will essentially be a discussion of the results and experimental data collected. The section should include implications of the findings and their limitations, with reference to all other relevant studies and the possibilities these suggest for future research. In addition, the discussion affords authors the opportunity to discuss the developments that are likely to be important in the future and the avenues of research likely to become exciting as further studies yield more detailed results.

5.9 Conclusions

This section must summarize the paper, with a concise statement of the clinical implications of the study results. Ensure that extrapolations are reasonable and that

conclusions are justified by the data presented. Indicate if the study design can be generalized to a broader patient population.

6. Tables

Each table (with a brief, comprehensive title/header) should be presented in cellular format (rather than a simple tabbed form) on a separate page, at the end of the text. Tables should be numbered with Arabic numerals (Table 1, Table 2....) and each table should be followed by a footnote where necessary. Define in the footnotes all abbreviations that are used in the table. Be sure that each table is cited in the text (but not within any section headings) and number tables consecutively in the order of their first citation in the text. In case data from another published or unpublished source is being used, please obtain permission and acknowledge the source(s).

7. Figures & Structures

Do include illustrations (figures/diagrams/structures) as appropriate. Please ensure that the following recommendations are adhered to as closely as possible:

- Provide editable, electronic copies if possible; otherwise, please ensure that the camera-ready copy is of the highest resolution available.
- Please submit figures as eps, illustrator, jpeg, ISIS draw or Chem Draw format. If these formats are not possible, figures can be submitted in PowerPoint or Word as a last resort.
- Figures should employ CMYK rather than RGB color scheme.
- Small figures should be 300 dpi and large figures should be 72 dpi.
- Please note that we cannot improve resolution beyond that of the file submitted.
- Figures and structures should be in separate files to the text. It is unnecessary to incorporate the figures into the body of the manuscript. If there are several figures, please submit these individually, rather than as one file (preferably the original source files).
- Ensure that titles and figure legends/captions are included on a fresh page at the end of the manuscript. Legends (and labeling) should be based on the 'stand-alone concept', so that looking at the tables and figures conveys an immediate, clear message without needing to refer to the text. Define in the legend(s) all abbreviations that are used in the figure(s).
- Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been first cited in the text.

- If a figure has been previously published, acknowledge the original source and please submit written permission from the copyright holder to reproduce the material.
- Colour figures will only be accepted if colour is deemed to be essential, at the discretion of the Editor-in- Chief and Publisher. Use of colour in the printed journal will entail a charge of \$575 per paper.
- Please submit chemical structures drawn in ISIS Draw or Chem draw and ensure that you submit these in their original, editable formats. Always indicate stereochemistry, and where necessary, use the wedge and hash bond convention for chiral centres and mark cis/trans bonds as such.

The Editorial Office can arrange for figure re-drawing and medical illustration - please contact us

for details of available services and costs.

8. Companies and drug proprietary names

- Companies are treated as single entities requiring a verb in the third person singular (e.g., GSK is developing an AII antagonist).
- All medical substances should be referred to by their Recommended International Non-Proprietary Name (rINN). Proprietary or individual company trade names should only be mentioned where absolutely essential, for clarity, as in the case of combination products, or to avoid confusion, for example, between different formulations.
- Drug brand names should not appear in paper titles.
- In the body of an article, if it is necessary to use a brand name, when referring to a lead compound (or compounds claimed in patents) for the first time, please ensure that the ® or TM symbols are used as required, and that the name of the relevant company is also stated. Generic names always take a lower case first letter unless they are beginning a new sentence.

9. References

Please ensure that all key work relevant to the topic under discussion is cited in the text and listed in the bibliography. Where relevant, do reference patents and websites as well. Reference to unpublished data should be kept to a minimum and authors must obtain a signed letter of permission from cited persons to use unpublished results or personal communications in the manuscript.

9.1 Numbering

References MUST be numbered consecutively, using Arabic numerals in square brackets, in the order in which they are first mentioned in the text. The reference list should appear in the *same sequence* as the numbers in the text.

9.2 Annotations

Papers or patents of particular interest should be identified using one or two asterisk symbols (* = of interest, ** = of considerable interest), and annotated with a brief sentence explaining why the reference is considered to be of interest.

9.3 Bibliography

References can be formatted using End Note or Reference Manager according to the style of *Current Medical Research and Opinion*. References use plain, unformatted text, as in the following examples:

Journals:

1. Weissman P, Goldstein BJ, Rosen stock J, et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE Study. *Curr Med Res Opin* 2004;21:2029-35

Books:

2. Gottman J. *Time Series Analysis*. Cambridge: CUP, 1981

Working party reports and similar:

3. Clinical Disputes Forum Working Party. Pre-action protocol for the resolution of clinical disputes. London: Clinical Disputes Forum, 1998 *Pre-publication articles assigned DOI numbers:*

4. de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Subjective complaints precede Parkinson disease: the Rotterdam study. *Arch Neurol* 2006: published online 9 January 2006, doi:10.1001/archneur.63.3.noc50312 *Internet articles and website information:*

5. Suicidality in adults being treated with antidepressant medications. FDA Public Health Advisory. Washington, DC: FDA/Center for Drug Evaluation and Research, 2005. Available at: www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI200507.htm [Last accessed 3 January 2006]

Patents:

6. Basf AG. Means and methods for preventing and treating caries WO2006027265 (2006) Use the following formats for patent numbers issued by the World, US and European patent offices, respectively: WO0113324; US6803189; EP1549318 Note, for citations with four or fewer authors/assignees, cite all names; for citations with

more than four authors, cite three author names plus et al. Full reference details must be provided in the bibliography (for example, for journal citations, author surnames and initials, article title, journal name, year, volume, page range). Failure to do so may lead to a delay in publication or a return of the paper by the Editor to the author.

10. Copyright assignment and disclosure

Papers are published on the understanding that their copyright is assigned to the Publisher (Informa UK Ltd) once they are accepted for publication. If there are any problems with this, this should be raised with the Editor as soon as possible. If any material used is subject to third-party copyright, copyright clearance is the sole responsibility of the authors and must be supplied in writing to the Publisher. It is the responsibility of authors to disclose any affiliation with any organization with a financial interest, direct or indirect, in the subject matter or materials discussed in the manuscript (such as consultancies, employment, expert testimony, honoraria, speakers bureaus, retainers, stock options or ownership) that may affect the conduct or reporting of the work submitted. If uncertain as to what might be considered a potential conflict of interest, authors should err on the side of full disclosure. Information about potential conflict of interest may be made available to reviewers and may be published with the manuscript at the discretion of the Editor. Corresponding authors will be sent a Copyright Form (and a Disclosure Form, if this has not already been received) to sign on acceptance of their paper. The Disclosure Form (see end of this document) would serve as a signed guarantee that:

1. The manuscript submitted represents original work and has not been previously published or simultaneously submitted elsewhere for publication.
2. Conditions as previously stated by the ICMJE; <http://www.icmje.org> have been met, and the body providing explicit ethical approval of the work reported has been stated in the manuscript.
3. Trial registration information and a trial registration number (if available) for the study is mentioned in the Acknowledgements section.
3. The manuscript has been read and approved by all authors.
4. Any potential conflicts of interest and sources of funding are disclosed, ethical approval for the study has been obtained and that any sources of contributory support (bio statisticians, medical writers and so on) in the preparation of the manuscript are acknowledged.

10.1 NIH/Wellcome-funded research

Regarding articles that are funded by the [NIH](#) and the [Wellcome trust](#): we allow authors to deposit the POST-print manuscript (peer-reviewed and revised, formally-accepted version) on Pub Med Central ([PMC](#)). Note that the POST-print version is not the Publisher's final PDF. Depositing the final, accepted manuscript on PMC will be the authors' responsibility, and will need to be done via the NIH Manuscript Submission System ([NIHMS](#)). Some steps on how to deposit your manuscript are listed under NIH's 'Method C' [here](#). Publicly funded articles can be deposited by authors on the PMC site immediately on receipt of formal acceptance of the manuscript. When prompted about the number of months after publication when the manuscript may become publicly available in PMC, select 12 months for NIH-funded work and 6 months for research funded by the Wellcome Trust.

11. Proofs and publication

Proofs in the form of Adobe Acrobat PDF files will be sent to the corresponding author via email for checking. If, because of delays, time is limited, the Publisher reserves the right to have proofs checked against original manuscripts by editorial staff or medical advisers. No major alterations to text will be accepted at proof stage. Electronic publication online will constitute formal publication of the article, with all subsequent critical changes or error correction being dealt with via publication of a formal Erratum or Corrigendum.

12. Submission checklist

Please use the checklist below to help prepare your submission or resubmission. It will help us to swiftly process your manuscript through production and avoid any unnecessary delays at a later stage. If you have any queries, please feel free to contact: Commissioning Editor: Samantha Ponton Expert Opinion, Informa Healthcare 119 Farringdon Road London EC1R 3DA UNITED KINGDOM Tel: +44 (20) 3377 3435 Fax: +44 (20) 7017 7667 E-mail: samantha.ponton@informa.com 1. Manuscripts submitted online at <http://mc.manuscriptcentral.com/eoop>

Include: i) covering letter uploaded as 'file not for review', ii) completed Disclosure Form, iii) attachment of the Original Research article (containing no author details) (in MS Word, double spaced, Times New Roman, 12 pt, pages numbered) and iv) any separately attached image files.

2. Cover letter includes:

a) Name and contact details of all authors, including corresponding author.

b) A statement that the contribution represents original work, has not been previously published or simultaneously submitted for publication, that the manuscript has been read and approved by all authors, and that all the conditions as previously stated by the ICMJE have been met.

c) A statement of financial or other relationships of a declarable nature.

3. A structured abstract is provided.

4. Four to six keywords are provided.

5. Section headings follow EOP style and all articles contain: Introduction; Methods; Results; Discussion and Conclusion (see Author guidelines: Section 5).

6. No propriety drug names or brand names are used (or, these are used only when absolutely necessary, with a ® or TM sign and the company name included along with the first appearance of the trade name).

7. An Acknowledgment section includes any declaration of interest by the authors, including grants, fellowships, or any commercial assistance or financial sponsorship received or of any affiliation, organization or entity which is relevant to the work reported. Any contributions to the research, data analysis or assistance in manuscript preparation should also be acknowledged in this section.

8. References follow EOP style (Author guidelines: Section 9). Reference annotations are present in the reference list.

9. All figures and tables cited in the text are supplied. No figures or tables appear without being cited in the text.

10. Tables are in cellular format, appearing at the end of the manuscript (following the references)

11. All figures are supplied as editable, separate files with the legends appearing on a fresh page at the end of the manuscript.

13. Editorial support services

The Editorial Office is available to advise authors throughout the writing and submission process. If required, we can also arrange for professional medical writing and illustration assistance, including:

- Pre-submission language editing
- Comprehensive re-formatting
- Detailed technical editing
- Figure redrawing
- Medical illustration

If you are interested in the above services, please contact the Editorial Office for further details and costs. Please note, these services are independent of the peer review process and undertaking such work does not guarantee final acceptance of the manuscript.

XIII. 4 ANEXO 4

Thank you for submitting your manuscript to *Expert Opinion On Pharmacotherapy*.

Manuscript ID: EOP-2012-0122


Title: Comparison of the effectiveness between two posologic schemes of aqueous penicillin G given for hospitalized children with pneumonia

Authors: Ribeiro, Alyson
Simbalista, Raquel
Borges, Igor
Andrade, Dafne
Araújo, Marcelo
Nascimento-Carvalho, Cristiana

Date Submitted: 26-Jun-2012

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.9.0 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2012. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

 Follow ScholarOne on Twitter