



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



EVOLUÇÃO CLÍNICA DE CRIANÇAS HOSPITALIZADAS
POR CELULITE TRATADAS COM OXACILINA OU
CEFALOTINA

Ângela Gomes de Vasconcellos

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2011

Ficha Catalográfica

V331e Vasconcellos, Ângela Gomes de

Evolução clínica de crianças hospitalizadas por celulite tratadas com oxacilina ou cefalotina / Ângela Gomes de Vasconcellos – Salvador: A.G. Vasconcellos, 2011.

Viii, 137p. il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

1. Celulite; 2. Staphylococcus aureus; 3. Oxacilina; 4. Infecções dos Tecidos Moles. I. Título.

CDU: 616.9-053.2



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



**Evolução clínica de crianças hospitalizadas por celulite tratadas
com oxacilina ou cefalotina**

Ângela Gomes de Vasconcellos

Professora-Orientadora: Cristiana M. Nascimento-Carvalho

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

Salvador (Bahia), 2011

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- José Tavares Carneiro Neto (Presidente), Professor associado-doutor, Livre Docente de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- Hagamenon Rodrigues da Silva, Professor associado-doutor de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- Nanci Ferreira Silva, Professor adjunto-doutor da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública

Membro Suplente:

- Cristiana M. Nascimento-Carvalho (Professora-Orientadora), Professor associado-doutora, Livre Docente em Infectologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

“O estudo em geral, a busca da verdade e da beleza são domínios em que nos é consentido ficar crianças toda a vida.”

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

À minha família pelo amor que me devotam, pelos valores que me inculcaram e pela educação que me concederam. Ao meu pai José Vieira de Vasconcellos Neto, à minha mãe Telma Gomes de Vasconcellos e à minha irmã Lívia Gomes de Vasconcellos.

Aos meus amigos, a família que eu escolhi.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Bolsa de Iniciação Científica do CNPq

Bolsa de Mestrado da CAPES

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Cristiana M. Nascimento Carvalho por me oferecer a oportunidade de aprender como realizar pesquisa com qualidade e honestidade, sempre demonstrando confiança no meu trabalho e por quem tenho profundo respeito e admiração.

Um agradecimento especial ao Professor Anníbal Silvanny Neto, que participou com dedicação e atenção de etapas essenciais deste trabalho, a quem também devo muito do meu aprendizado em pesquisa.

Agradeço à equipe do Serviço de Arquivo Médico do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira e do Ambulatório Magalhães Neto, ambos do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, a qual tornou viável a pesquisa dos prontuários.

Agradeço aos professores e à turma de 2010 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelos ensinamentos, comentários, críticas e sugestões pertinentes e úteis para o aprimoramento deste trabalho.

Agradeço à Renata Dórea Leal, colega de iniciação científica, que participou do começo do estudo, tendo coletado parte dos dados.

ÍNDICE

Índice de figuras, gráficos e tabelas	3
I. Resumo	5
II. Objetivos	7
II.1. Geral	7
II.2. Específicos	7
III. Introdução	8
IV. Revisão da Literatura	9
IV.1. Definição e manifestações clínicas de celulite	9
IV.2. Fatores de risco para celulite	11
IV.3. Aspectos microbiológicos da celulite	12
IV.4. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA)	14
IV.5. Diagnóstico de celulite	19
IV.6. Diagnóstico diferencial	21
IV.7. Tratamento de celulite	21
V. Metodologia do Estudo	25
V.1. Casuística	25
V.2. Material e Método	27
V.3. Análise Estatística	31
V.4. Questões Éticas	33
VI. Artigo	34
VII. Resultados	65
VII.1. Constituição da amostra	65
VII.2. Características dos pacientes no momento da admissão no Centro Pediátrico	67
VII.3. Fatores de risco para infecção por MRSA	70
VII.4. Avaliação Laboratorial	73
VII.5. Tratamento para o quadro de celulite	74

	2
VII.6. Evolução na enfermaria	75
VIII. Discussão	84
VIII.1. Desfecho clínico dos pacientes com celulite tratados com oxacilina ou cefalotina	84
VIII.2. Evolução clínica dos pacientes com celulite durante o tratamento com oxacilina ou cefalotina	87
VIII.3. Características clínicas e do diagnóstico de pacientes admitidos com celulite	89
VIII.4. Avaliação microbiológica dos pacientes com celulite tratados com oxacilina ou cefalotina	92
IX. Perspectivas de Estudo	93
X. Conclusões	94
XI. Summary	95
XII. Referências Bibliográficas	97
XIII. Anexos	111
Anexo 1. Modelo do formulário padronizado	112
Anexo 2. Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES, aprovando a investigação	116
Anexo 3. Normas de publicação do periódico 'The Japanese Journal of Infectious Diseases'	119
Anexo 4. Carta do Editor - recebimento do artigo	124
Anexo 5. Carta de envio ao Editor do periódico	126
Anexo 6. Pôster apresentado no 16º Congresso Brasileiro de Infectologia pediátrica	128

ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

FIGURA

FIGURA 1. Processo de construção da amostra do estudo de coorte retrospectivo, realizado em Salvador-BA, no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira	66
---	----

GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Idade em grupos etários	68
GRÁFICO 2. Tratamento para celulite	75
GRÁFICO 3. Proporção das frequências diárias dos achados clínicos estatisticamente significantes durante os cinco primeiros dias de hospitalização de todos os pacientes com celulite	77
GRÁFICO 4. Proporção das das frequências diárias dos achados clínicos estatisticamente significantes durante os cinco primeiros dias de hospitalização dos pacientes com celulite tratados concomitantemente com oxacilina e ceftriaxone	78
GRÁFICO 5A. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para doença de base	80
GRÁFICO 5B. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para uso prévio de antibióticos	81
GRÁFICO 5C. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para uso concomitante de ceftriaxone	82
GRÁFICO 5D. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para localização da celulite	83

TABELAS

TABELA 1. Dados demográficos no momento da admissão no Centro Pediátrico	67
TABELA 2. Frequências dos sinais e sintomas de celulite na admissão	68
TABELA 3. Localização da celulite	69

TABELA 4. Causas precipitantes do quadro de celulite	70
TABELA 5. Fatores de risco para MRSA	72
TABELA 6. Culturas realizadas	73
TABELA 7. Tratamento para celulite	74
TABELA 8. Proporção das frequências diárias dos parâmetros clínicos durante a hospitalização de todos os pacientes com celulite (%)	76
TABELA 9. Proporção das frequências diárias dos achados clínicos durante a hospitalização dos pacientes tratados com oxacilina + ceftriaxone (%)	78
TABELA 10. Proporção das frequências diárias dos parâmetros clínicos sem significância estatística durante a hospitalização de todos os pacientes tratados com celulite	79

I. RESUMO

EVOLUÇÃO CLÍNICA DE CRIANÇAS HOSPITALIZADAS POR CELULITE TRATADAS COM OXACILINA OU CEFALOTINA. Introdução: celulite é uma importante causa de hospitalização em pediatria, sendo que a terapêutica deve considerar as mudanças no perfil de sensibilidade do *Staphylococcus aureus*, pois este é o principal patógeno da celulite e o tratamento prescrito tem mudado de acordo com este novo perfil epidemiológico. Objetivo: avaliar a evolução clínica de crianças hospitalizadas por celulite tratadas com cefalotina ou oxacilina. Metodologia do estudo: estudo de série de casos, que incluiu pacientes com idade < 18 anos, de 2001 a 2008, hospitalizados por celulite, tratados com oxacilina ou cefalotina (≥ 100 mg/Kg/dia), no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira da Universidade Federal da Bahia. Foram comparadas as frequências dos sinais e sintomas entre os dias de hospitalização com o teste McNemar e realizada análise de sobrevivência de fatores prognósticos para melhora clínica. Resultados: Dos 218 casos incluídos, a mediana de idade foi 2 anos e 56,7% eram meninos. Frequências dos sinais e sintomas diagnósticos: edema 91,3%, eritema 81,7%, aumento da temperatura local 47,2% e dor local 31,7%. A localização mais frequente foi em cabeça (71,1%) e dentre todos os casos 47,7% foi periorbital. Todos os pacientes tiveram alta hospitalar com melhora clínica. O tempo médio de hospitalização foi de 7 ± 4 dias; nenhum paciente precisou de cuidados intensivos ou apresentou sequela. Ceftriaxone e oxacilina foram usados concomitantemente em 23 (10,6%) casos de celulite localizada na cabeça, a partir da admissão. Comparando-se as frequências

diárias dos achados clínicos durante os 4 primeiros dias de hospitalização, diminuições estatisticamente significantes foram encontradas em febre (admissão [42,2%], primeiro dia [20,8%], segundo dia [12,9%] terceiro dia [8,3%], quarto dia [6,1%]), toxemia, irritação, sonolência, vômito, taquicardia e hidratação venosa. Nos pacientes que receberam oxacilina mais ceftriaxone, diferenças estatisticamente significantes foram encontradas nas frequências de febre e recusa alimentar, todas com diminuição considerando as frequências dos dias de hospitalização em relação às da admissão. Conclusão principal: Observa-se efetividade clínica da oxacilina e da cefalotina no tratamento de pacientes hospitalizados por celulite sem coleção purulenta.

Palavras-chaves: 1. Celulite; 2. *Staphylococcus aureus*; 3. *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina; 4. Oxacilina; 5. Cefalotina; 6. Infecções dos Tecidos Moles.

II. OBJETIVOS

II.1. GERAL

Avaliar a evolução clínica de crianças hospitalizadas por celulite tratadas com cefalotina ou oxacilina.

II.2. ESPECÍFICOS

II.2.1. Descrever o resultado no momento da alta de crianças hospitalizadas por celulite não complicada tratadas com cefalotina ou oxacilina;

II.2.2. Descrever a frequência de falha terapêutica em crianças hospitalizadas com celulite não complicada tratadas com cefalotina ou oxacilina;

II.2.3. Descrever a evolução clínica de crianças hospitalizadas por celulite não complicada tratadas com cefalotina ou oxacilina;

II.2.4. Descrever as características clínicas de crianças hospitalizadas por celulite não complicada tratadas com cefalotina ou oxacilina no momento da admissão;

II.2.5. Descrever a avaliação laboratorial de crianças hospitalizadas por celulite não complicada tratadas com cefalotina ou oxacilina no momento da admissão.

III. INTRODUÇÃO

Celulite é uma infecção de tecido mole que configura uma importante causa de atendimento em serviços de emergência pediátricos e hospitalização em pacientes da faixa etária pediátrica (Pereira et al., 2007). Apresentando elevada morbidade em pacientes com alguma condição dermatológica pré-existente (Pereira et al., 2007).

Considerando-se que o *Staphylococcus aureus* é o principal agente etiológico da celulite, os médicos devem estar atentos para o surgimento do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA) associado a infecções de tecido mole; estes patógenos inicialmente reconhecidos como agentes de infecção hospitalar estão crescendo como uma importante causa de celulite comunitária nas últimas duas décadas (Eady & Cove, 2003; Pallin, 2008). Por esta razão, o tratamento prescrito tem mudado de acordo com este novo perfil bacteriológico (Eady & Cove, 2003; Pallin, 2008).

Na população pediátrica este fato é de suma importância, tendo em vista a existência e a frequência das infecções comunitárias causadas por CA-MRSA e devido a este mesmo agente etiológico ser reconhecido como causador de infecções invasivas graves como infecções musculoesqueléticas, pneumonia necrotizante, sepse e endocardite infecciosa, trazendo à discussão a escolha da antibioticoterapia empírica ideal nesta faixa etária (Maltezou, 2006; Kaplan 2006).

Neste contexto, é importante a investigação da celulite em serviços de pediatria, para melhor conhecimento das características da patologia e orientação terapêutica.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. Definição e manifestações clínicas de celulite

Celulite é uma inflamação das partes mais profundas da derme e do tecido adiposo subcutâneo, sendo esta região também denominada partes moles ou tecido mole (Olivier, 2001; Stevens et al, 2005; Pereira et al., 2007; Lio, 2009). As manifestações clínicas principais incluem os quatro sinais clássicos de um processo inflamatório, que são dor, edema, eritema e calor restritos à região da inflamação e unifocais, porém os limites do processo inflamatório com a parte integra não são bem definidos à ectoscopia (Stevens et al, 2005; Pereira et al., 2007; Lio, 2009).

Outros possíveis achados clínicos são linfadenopatia regional e manifestações sistêmicas (Stevens et al, 2005; Pereira et al., 2007; Lio, 2009). Os achados sistêmicos são febre, toxemia, confusão mental, vômito, cefaléia, convulsão, taquipnéia e instabilidade hemodinâmica com taquicardia e hipotensão, podendo ocorrer antes mesmo do surgimento das anormalidades locais e estão presentes quando o processo inflamatório é extenso ou há síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Eron et al., 2003; Goldstein et al. 2005; Stevens et al, 2005; Lio, 2009).

A inflamação é precipitada principalmente por infecção bacteriana aguda, sendo que a celulite faz parte de um grupo de infecções classificadas como infecções de pele e tecidos moles (Stevens et al, 2005; Pereira et al., 2007; Lio, 2009). Frequentemente,

existe um fator de risco associado à penetração de bactéria na pele (Stevens et al, 2005; Lio, 2009).

A celulite pode ocorrer em qualquer parte do corpo; no entanto, na população pediátrica, localiza-se principalmente na cabeça e em membros, sendo quase sempre unilateral (Kroshinsky et al., 2007; Lio, 2009). Especificamente nesta população, pode ocorrer também na região perianal (Kroshinsky et al., 2007).

Para as celulites localizadas na face, é importante diferenciar dois tipos anatômicos específicos: periorbital e orbital (Sampaio et al., 2001; Velasco e Cruz et al., 2007). A celulite periorbital restringe-se à região anterior ao septo orbitário, atingindo a derme e o tecido subcutâneo da pálpebra, sendo também denominada celulite pré-septal (Sampaio et al., 2001; Velasco e Cruz et al., 2007). A celulite orbital localiza-se dentro da órbita, acomete os tecidos orbitários, posteriores ao septo orbitário (Sampaio et al., 2001; Velasco e Cruz et al., 2007). Uma classificação utilizada para estudos e prática clínica em oftalmologia e otorrinolaringologia tenta definir o quadro clínico de acordo com a progressão da inflamação e a topografia da lesão: estágio 1 – celulite pré-septal, com inflamação da pálpebra e sem acometimento dos tecidos orbitários; estágio 2 – celulite orbital, com inflamação do tecido adiposo da órbita sem coleção purulenta; estágio 3 – abscesso subperiosteal, com coleção purulenta entre a parede óssea orbitária e a periórbita e possível deslocamento do globo ocular e diminuição da acuidade visual; estágio 4 – abscesso orbitário, com proptose e limitação da motilidade ocular, podendo haver oftalmoplegia e perda visual; estágio 5 – trombose de seio cavernoso (Sampaio et al., 2001; Howe & Jones, 2004; Mekhitarian Neto et al., 2007). No entanto, a

diferenciação entre os estágios pode ser difícil ao exame clínico, sendo necessária a execução de exames de imagem para confirmação diagnóstica, visualização da extensão da inflamação e detecção da presença de coleção purulenta na região pré-septal ou orbitária, além da avaliação dos seios da face (Howe & Jones, 2004; Vairakitaris et al., 2009).

IV.2. Fatores de risco para celulite

Os fatores de risco para celulite são relacionados com a perda da integridade da pele que pode ser causada por lesões traumáticas, picada de inseto, mordida de animal ou humana, queimadura, pequenas cirurgias e outras infecções primárias da pele como varicela, por exemplo (Ziebold et al., 2001; Olivier, 2001; Stevens et al., 2005). Em um estudo descritivo realizado no hospital universitário da cidade de Recife-Brasil, celulite foi a complicação mais frequente de varicela (Siqueira dos Anjos, 2009). Celulite pode ser também resultado da progressão de outras infecções de pele e tecido mole, como abscesso ou furúnculo (Stevens et al., 2005). Tais fatores de risco são denominados porta de entrada ou causas precipitantes, pois facilitam a penetração das bactérias patogênicas nas camadas mais profundas da pele.

Celulite facial inclui fatores de risco de acordo com a localização; para a metade inferior da face, as infecções dentárias são importantes portas de entrada, sendo tal processo nomeado celulite odontogênica (Biederman & Dodson et al., 1994; Thykkurissy et al., 2009; Patel et al., 2009). Este tipo de celulite pode evoluir para

Angina de Ludwig, uma forma agressiva que afeta os espaços submandibulares e sublinguais bilateralmente, podendo obstruir as vias aéreas; a expansão dessa infecção é mais rápida (Patel et al., 2009). Os fatores de risco para celulite periorbitária são os mesmos para celulites em geral, citados anteriormente, adicionando-se as infecções de vias aéreas superiores, conjuntivite e blefarite; foi demonstrado que lesões de pele e picada de inseto são as principais causas (Howe & Jones, 2004; Liu et al., 2006; Vairakitaris et al., 2008; Babar 2009). Por outro lado, celulite orbitária apresenta tanto os fatores de risco em comum com as outras localizações, principalmente trauma, e outros como rinosinusite, dacriocistite e cirurgia intra-orbitária (Liu et al., 2006; Mekhitarian Neto et al., 2007; Velasco e Cruz et al., 2007; Vairakitaris et al., 2008; Babar et al., 2009).

Colonização prévia por *Staphylococcus aureus* e patologias dermatológicas pré-existent também são condições predisponentes, a exemplo da dermatite atópica ou do eczema, pois favorecem a colonização (Stevens et al., 2005; Pereira et al., 2007; Chambers & DeLeo, 2009).

IV.3. Aspectos microbiológicos da celulite

O agente etiológico depende principalmente da localização, mecanismo de lesão, epidemiologia e fatores do hospedeiro (Abrahamian et al, 2008). Considerando todas estas variáveis, de uma forma geral, *S. aureus* é o microrganismo mais comumente implicado (Abrahamian et al, 2008; Chira & Miller, 2009). Estudos microbiológicos

mostram uma frequência entre 28% e 47% deste patógeno causando infecções de pele e tecido mole, sendo que, nestas casuísticas, celulite está entre as principais infecções (Diekema et al., 2001; Gales et al., 2009; Micek et al., 2010). O *S. aureus* está presente de forma transitória na pele de crianças e adultos e quando o indivíduo é colonizado por esta bactéria sem desenvolver a doença é denominado estado de portador (Pereira et al., 2007; Fritz et al., 2008).

Observando-se o agente etiológico de acordo com a localização e fatores de risco, celulite em membros e em face com os fatores de risco citados anteriormente tem como principal agente etiológico o *S. aureus* (Givner, 2000; Charalambous et al., 2003; Stevens et al, 2005). Por outro lado, os casos de celulite em face sem fatores de risco, também podem estar relacionados com infecções por *Streptococcus pneumoniae* (Givner, 2000; Olivier, 2001; Gubbay et al., 2006; Vairakitaris et al., 2009). Em crianças sem história de vacinação para *Haemophilus influenzae* tipo b e com celulite na região da cabeça, este patógeno é um possível agente etiológico, sendo associado à doença invasiva (Givner, 2000; Olivier, 2001; Hasanee, 2004; Howe & Jones, 2004; Stevens et al, 2005). A Angina de Ludwig é composta por uma flora bacteriana complexa, em geral mista – já foram isolados até 6 microorganismos diferentes no mesmo paciente – , o que contribui para a agressividade e a rápida expansão da infecção; as bactérias mais comumente isoladas são aeróbias *Staphylococci* sp. e *Streptococci* sp. e anaeróbias bacteróides produtoras de pigmento negro (Patel et al., 2009).

A etiologia nos casos de mordida humana ou de animais apresenta frequências diferentes: as bactérias mais comumente encontradas em mordida de cachorro ou gato

são espécies do género *Pasteurella*, podendo ser isoladas bactérias *Streptococci* sp. e, com menos importância, *S. aureus* (Abrahamian et al., 2008; Garcia et al., 2009). Em mordidas humanas, estes dois últimos grupos de patógenos são os principais (Stevens et al., 2005; Abrahamian et al., 2008). Infecções relacionadas com mordidas frequentemente são de causa mista, composta por patógenos presentes na cavidade oral do indivíduo que causou a mordida e na pele do hospedeiro, com microrganismos anaeróbios também envolvidas (Brook, 1998; Stevens et al., 2005; Abrahamian et al., 2008; Garcia et al., 2009).

IV.4. *S. aureus* resistente à meticilina

S. aureus resistente à meticilina (MRSA) é o *Staphylococcus* resistente à penicilina semisintética resistente à penicilinase – meticilina – reconhecido desde o início da década de 60 em ambiente intra hospitalar como causa de infecções nosocomiais, em meados da década de 80 se tornou uma endemia em hospitais do mundo todo (Lowy, 2003; Deurenberg & Stobbering, 2008; Chambers & DeLeo, 2009).

A partir do início da década de 90, foi identificado pela primeira vez *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA), o qual pode ser definido por seus aspectos epidemiológicos e moleculares (Deurenberg & Stobbering, 2008). CA-MRSA pode ser definido como um cepa de MRSA isolada de um paciente ambulatorial ou nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar com sinais e sintomas de infecção, que não tem histórico de infecção ou colonização por MRSA, não devendo ter histórico

médico no ano prévio ao episódio como hospitalização, cirurgia, diálise, presença de dispositivos médicos de longa permanência, por exemplo, cateter venoso central ou outros dispositivos médicos que atravessem a pele (Maltezou & Giamarellou, 2006; Deurenberg & Stobbering, 2008). No entanto, a definição baseada apenas em aspectos epidemiológicos e temporal não garante que a aquisição da bactéria tenha sido na comunidade, pois alguns hospedeiros podem possuir histórico médico incerto, combinando características de infecção nosocomial e comunitária ou podem ter tido contato com ambiente hospitalar de forma indireta por co-habitantes, sem que este fato seja detectado pela anamnese (Saïd-Salim et al., 2003; Nour et al., 2005). As características moleculares do MRSA podem ser úteis na definição de infecção comunitária ou nosocomial, pois foram identificados diferentes padrões genéticos e moleculares entre os *S. aureus* adquiridos na comunidade e os adquiridos em serviços de saúde (Nour et al., 2005; Maltezou & Giamarellou, 2006; Cohen, 2007; Deurenberg & Stobbering, 2008). Estes aspectos moleculares conferem dois fenótipos importantes para o CA-MRSA: diferente perfil de susceptibilidade em relação ao MRSA adquirido em hospital e alta virulência em relação ao *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) – para o desenvolvimento e progressão da infecção (Elston, 2007; Chambers & DeLeo, 2009; Stevens AM et al., 2010).

O CA-MRSA pode ser encontrado em diversos tipos de infecções, porém a principal apresentação é o grupo das infecções de pele e tecido mole, sendo celulite e abscesso as mais comuns (Herold et al., 1998; Eady & Cove, 2003; McCaig et al., 2006; Cohen, 2007; Pallin et al., 2008). Em uma revisão, Kaplan (2006) relata que mais de

90% dos casos de CA-MRSA em pacientes da faixa etária pediátrica é infecção de pele e tecido mole; Maltezou & Giamarellou (2006), em uma outra revisão, relatam proporções entre 72% e 84% em séries de base hospitalar; em uma casuística, durante 14 anos em um hospital do Texas, foi relatada frequência de 94,1% de celulite, abscesso e infecção de ferimento em crianças com infecção por CA-MRSA (Purcell & Fergie, 2005; Maltezou & Giamarellou, 2006; Kaplan, 2006). Além de celulite e abscesso, outras infecções de pele e tecido mole associadas ao CA-MRSA, com menos importância, incluem furunculose, foliculite e impetigo (Maltezou & Giamarellou, 2006; Cohen, 2007; Pallin et al., 2008).

CA-MRSA também é implicado em infecções mais profundas, musculoesqueléticas, associadas ao grupo das infecções de pele e tecido mole, sendo elas: miosite, piomiosite, osteomielite e artrite séptica em crianças e fascíte necrozante em adultos (Purcell & Fergie, 2005; Kaplan, 2006). Infecções invasivas – pneumonia necrotizante, sepse, endocardite infecciosa, infecções multifocais e com múltiplos abscessos profundos – com CA-MRSA como agente etiológico tem sido observadas na população pediátrica (Maltezou, 2006; Kaplan, 2006). Dois relatos de caso chamam a atenção para a ocorrência destas infecções graves no Brasil; Fortes (2008) descreve um paciente de 27 anos de idade com endocardite infecciosa e Rozenbaum (2009) relata o caso de uma criança de 10 anos de idade admitida em unidade hospitalar com choque séptico, em ambos o patógeno foi o CA-MRSA (Fortes, 2008; Rozenbaum, 2009).

Cepas de CA-MRSA estão espalhadas em diversos países. Um levantamento multicêntrico abordando os aspectos microbiológicos das infecções por *S. aureus*

encontrou a maior taxa de resistência à meticilina no Sudeste Asiático, sendo esta região um importante foco de infecções por MRSA em crianças (Diekema et al, 2001; Chen et al., 2005). Alguns dos primeiros casos de MRSA identificados em infecções comunitárias ocorreram em populações aborígenes no oeste da Austrália (Chambers & DeLeo, 2009) e, atualmente, este país apresenta altas taxas de CA-MRSA (Eady & Cove, 2003). Nos Estados Unidos, este tipo de bactéria pode ser encontrada em toda a extensão do país, com proporções acima de 40% nas séries de casos; Moran et al. (2006) mostraram uma prevalência de 78% de MRSA dentre pacientes admitidos em 11 serviços de emergência de hospitais universitários de todo o país, com diagnóstico de infecção de pele e tecido mole (Diekema et al, 2001; Eady & Cove, 2003; Moran et al, 2006). Na Europa, as frequências de resistência à meticilina são variáveis, de um país para o outro, mas a prevalência está aumentando de uma forma geral (Diekema et al, 2001; Aramburu, 2006, Durand et al, 2006; Quintana et al., 2008; Huijsdens et al., 2006). Existe relato de CA-MRSA na América Latina desde o ano de 2003 (Paganini, 2008).

O primeiro relato no Brasil foi no ano de 2005 (Ribeiro, 2005) e infecções graves tem sido demonstradas desde 2006 (Fortes et al., 2008; Rozenbaum et al., 2009; Gelatti et al., 2009). A ocorrência de CA-MRSA tem sido observada em diversos estados do país, porém em baixas frequências (Egido & Barros, 2003; Razera et al., 2009). Dados resultantes de uma vigilância sobre a susceptibilidade de bactérias gram positivas nas regiões Sul e Sudeste do Brasil revelaram uma proporção de MRSA de 31% dentre todas as cepas isoladas de *S. aureus*; no entanto os autores não distinguem infecções

nosocomiais de comunitárias (Gales et al., 2009). Dois estudos sobre infecções nosocomiais realizados na região Sudeste do país mostram prevalências de 36% e 55,9% de infecções por MRSA (DeMoraes et al., 2000; Guilarde et al., 2007). Em um hospital particular de Salvador-BA, Brasil, 28% das culturas positivas para *S. aureus* apresentaram cepas resistentes à meticilina, considerando-se as infecções em geral (Brites et al., 2006).

Os fatores de risco associados com infecções comunitárias por MRSA, em pediatria, apresentados por estudos realizados nos Estados Unidos, são: colonização por MRSA em narinas ou convivência com indivíduo colonizado por MRSA, doença crônica, história de hospitalização, procedimentos cirúrgicos, uso prévio de antibiótico, indivíduos moradores de rua; no entanto, a maioria dos pacientes com infecção de pele e tecido mole por MRSA incluídos nestas séries de casos não apresentaram fatores de risco (Purcell & Fergie, 2005; Skiest et al., 2007; Moran et al., 2006; Stevens et al., 2010). Outros fatores de risco para colonização por MRSA foram identificados: utilização de cera ou lâmina para depilação ou barbear, exposição aos serviços de saúde no passado, usuário do sistema público de saúde, convivência com profissionais de saúde, infecção por HIV, uso prévio de antibióticos, hospitalização ou cirurgia prévias, presença de infecção de pele ou tecido mole no momento da admissão (Hidron et al., 2005; Fritz et al., 2008). Os grupos de indivíduos com maiores frequências de infecção por CA-MRSA, independente da faixa etária, são atletas, militares, prisioneiros, usuários de drogas intravenosas, moradores de rua e crianças que frequentam creches; existem também relatos de associação com pacientes portadores de dermatite atópica (Eady &

Cove, 2003; Elston, 2007).

O tratamento para infecções de pele ou tecido mole por CA-MRSA ainda é controverso na literatura; no entanto, é recomendado que sejam utilizados antibióticos ativos, *in vitro*, empiricamente, para este tipo de patógeno, em áreas onde a prevalência documentada seja maior do que 10 à 15%, associadas a realização de procedimento cirúrgico quando houver coleção purulenta (Maltezou & Giamearellou, 2005; Kaplan, 2006; Elston, 2007). Tratamento ambulatorial pode ser realizado com clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprim ou doxiciclina, esse último em crianças com idade acima de 8 anos. Para tratamento intra hospitalar as opções são glicopeptídeos, sendo vancomicina o mais utilizado, além da linezolida e daptomicina (Eady & Cove, 2003; Kaplan, 2006; Elston, 2007; Manfredi & Sabbatani, 2009).

IV.5. Diagnóstico de celulite

O diagnóstico inicial de celulite é baseado na presença dos sinais e sintomas inflamatórios locais característicos, no momento da anamnese e exame físico (Olivier, 2001; Pereira et al., 2007; Lio, 2009). A avaliação da gravidade do quadro, a partir do exame clínico, é de suma importância para a definição da presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica e orientação da conduta, deve-se pesquisar: febre, toxemia, confusão mental, taquipnéia e instabilidade hemodinâmica com taquicardia e hipotensão (Goldstein et al., 2005; Stevens et al., 2005). Exames laboratoriais inespecíficos são úteis para complementar a abordagem ao estimar o comprometimento

sistêmico, sendo o principal parâmetro a contagem de leucócitos com diferencial (Stevens et al., 2005; Goldstein et al., 2005; Lio, 2009).

O diagnóstico etiológico da infecção e o padrão de susceptibilidade antimicrobiana são difíceis, por causa da baixa taxa de positividade das hemoculturas e porque a cultura da lesão é raramente realizada (Sadow & Chamberlain, 1998; Mills & Chen, 2005; Tanir et al., 2006; Abrahamian et al., 2008). Resultado de hemocultura é positivo em menos de 5% dos casos, aspiração de material da região inflamada é positiva em proporções variáveis (de 5% à 40%), sendo que na cultura do material puncionado há micro-organismo em 20% à 30% dos casos (Stevens et al., 2005).

Exames de imagem fazem parte do diagnóstico de celulite e a realização é definida de acordo com a prática clínica (Abrahamian et al., 2008). A ultrassonografia é útil para a identificação de abscesso profundo associado ao quadro de celulite (Abrahamian et al., 2008). Tomografia computadorizada tem indicações específicas nas celulites faciais; os objetivos são a visualização e avaliação da topografia, da extensão da lesão, da presença de coleção purulenta e de fatores desencadeantes, à exemplo da infecção de seios da face (Howe & Jones, 2004; Vairakitaris et al., 2009). Um *guideline* sobre celulite periorbitária propõe uma lista de indicações para a realização de tomografia computadorizada: sinais e sintomas neurológicos centrais; impossibilidade de exame clínico dos olhos devido à edema intenso e incapacidade de definir se o edema é pré ou pós septal; sinais oftalmológicos importantes como proptose, oftalmoplegia, diminuição da acuidade visual e da visão de cores, edema bilateral; ausência de melhora ou piora do quadro em 24 horas ou manutenção da febre em 36 horas de tratamento

(Howe & Jones, 2004).

IV.6. Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial em relação às manifestações clínicas da celulite é com as outras infecções de pele e tecidos moles, principalmente erisipela e abscesso profundo (Stevens et al, 2005; Abrahamian, 2008). A erisipela localiza-se mais superficialmente na derme; por isso, os limites entre a região acometida e a região não acometida são bem definidos, e o principal agente etiológico é o *Streptococcus pyogenes* (Stevens et al, 2005; Pereira et al., 2007). A celulite pode estar associada à um abscesso; no entanto, este caracteriza-se pela presença de coleção purulenta envolta por uma cápsula. A celulite prescinde destes achados para ser diagnosticada, sendo que os dois processos são entidades distintas que podem estar concomitantemente presentes num mesmo processo infeccioso (Stevens et al, 2005; Abrahamian et al., 2008).

Dermatite alérgica de contato, hipersensibilidade induzida por picada de inseto, eritema nodoso e paniculite (em adultos) são as principais condições patológicas, adicionalmente, incluídas no diagnóstico diferencial da celulite (Stevens et al, 2005; Kroshinsky et al., 2007; Lio, 2009).

IV.7. Tratamento de celulite

O tratamento da celulite é composto por antibióticos e procedimento cirúrgico,

este último quando há coleção purulenta associada; pode ser ambulatorial ou hospitalar (Eron et al. 2003; Howe & Jones, 2004; Stevens et al, 2005; Abrahamian et al., 2008). A terapia antimicrobiana, em geral, é iniciada de maneira empírica, de acordo com a epidemiologia local e as características da infecção, por causa da dificuldade na confirmação da etiologia (Eron et al. 2003; Stevens et al, 2005; Abrahamian et al., 2008).

O tratamento ambulatorial deve ser realizado com antibióticos por via oral; a primeira escolha, em locais onde a prevalência de CA-MRSA é baixa (<10%), deve ser cefalexina, seguida de amoxicilina-clavulanato e macrolídeos para os pacientes alérgicos às penicilinas ou cefalosporinas (Eron et al. 2003; Stevens et al, 2005; Abrahamian et al., 2008). Nos locais onde a ocorrência de CA-MRSA é importante, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprim ou doxiciclina, essa em pacientes maiores de 8 anos, são possíveis escolhas, porém deve-se estar atento à evolução no padrão de susceptibilidade do *S. aureus* (Eron et al. 2003; Stevens et al, 2005; Abrahamian et al., 2008).

O tratamento hospitalar deve ser instituído quando são necessários terapia intravenosa e acompanhamento médico. O tempo de hospitalização para o quadro de celulite pode variar entre 24 horas até dias. As indicações para hospitalização citadas na literatura são: evidência de toxicidade sistêmica – febre, toxemia, confusão mental, vômito, taquipnéia, instabilidade hemodinâmica com taquicardia e hipotensão e leucocitose associada; lesões múltiplas ou lesão única extensa; imunocomprometimento; doença de base com potencial para complicação como diabetes ou doenças dermatológicas; celulite orbitária com sinais e sintomas oftalmológicos ou neurológicos,

com impossibilidade de realização do exame clínico e da definição se a lesão é orbitária ou peri-orbitária; celulite precedida por mordida; falha terapêutica com antibióticos por via oral ou após drenagem cirúrgica; incapacidade de deglutição de medicamentos ou vômito intratável; questões socioeconômicas (Eron, et al., 2003; Howe & Jones 2004; Goldstein et al., 2005; Stevens et al., 2005; Abrahamian et al., 2008). Em muitas situações, é difícil definir se o paciente pode ser tratado ambulatorialmente ou se o mesmo preenche alguma das indicações para internamento, quando esses casos ocorrem em serviço de emergência, orienta-se manter o paciente em observação por 24 horas e iniciar medicação por via venosa durante este período, para posteriormente avaliar a conduta (Eron, et al., 2003; Abrahamian et al., 2008).

O principal antibiótico parenteral utilizado é a oxacilina; pode-se associar com o ceftriaxone quando há celulite facial, principalmente sem fatores desencadeantes detectáveis, pelos riscos da presença de *H. influenzae* tipo b e acometimento do sistema nervoso central por este patógeno ou por *S. pneumoniae*. Quando há suspeita de MRSA, recomenda-se iniciar a terapia com glicopeptídeos, sendo vancomicina a mais utilizada, seguida de clindamicina, linezolida e daptomicina (Biederman & Dodson, 1994; Eron et al. 2003; Howe & Jones, 2004; Stevens et al, 2005; Abrahamian et al., 2008). Em lesões por mordida, amoxicilina-clavulanato por via oral é a primeira escolha e, para via intravenosa, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam ou carbapenêmicos são opções; nas situações de risco para anaeróbios, recomenda-se a adição de metronidazol ou clindamicina (Eron et al. 2003; Howe & Jones, 2004; Abrahamian et al., 2008).

Falta de resposta clínica ao tratamento medicamentoso pode ser devido à

infecção causada por patógenos incomuns ou resistentes ao agente antimicrobiano utilizado, evolução do processo infeccioso para planos profundos como fascíte necrotizante ou mionecrose, progressão para síndrome do choque tóxico causada por *S. aureus* ou para doenças invasivas e necessidade de incisão e drenagem cirúrgica (Eron et al. 2003; Stevens et al, 2005; Abrahamian et al., 2008).

Não há concordância na literatura em relação ao momento de troca para medicação por via oral especificamente para celulite; porém, nas infecções de uma forma geral, observa-se a melhora progressiva dos parâmetros clínicos locais e gerais, estabilidade hemodinâmica e aceitação de líquidos por via oral (Ramirez et al., 1999; Eron et al. 2003; McLaughlin et al. 2005). O tempo total de tratamento recomendado, para obtenção de desfecho clínico favorável sem recidiva, é um mínimo de cinco dias a um máximo de duas semanas, com a possibilidade de ampliação do tempo quando há complicação, doença de base predisponente ou imunocomprometimento, porém são escassos os ensaios clínicos sobre este tema (Eron et al. 2003; Hepburn et al. 2004; Stevens et al, 2005; Abrahamian et al., 2008).

V. METODOLOGIA DO ESTUDO

V.1. CASUÍSTICA

V.1.1. População de referência

Pacientes da faixa etária pediátrica hospitalizados na enfermaria de pediatria geral e na unidade de pequenos lactentes do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, em Salvador-Bahia.

V.1.2. Características da população de estudo

Pacientes da faixa etária pediátrica (idade <18 anos) hospitalizadas com diagnóstico de celulite e tratadas com oxacilina ou cefalotina (dose > 100 mg/Kg/dia) no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, em Salvador-Bahia.

V.1.3. Critérios de inclusão

Diagnóstico de celulite e tratamento com oxacilina ou cefalotina (dose > 100 mg/Kg/dia).

V.1.4. Critérios de exclusão

Presença de coleção, abscesso, corpo estranho, necrose ou osteomielite detectados na admissão.

V.1.5. Período de inclusão

O período de inclusão de pacientes no estudo foi de 09 de setembro de 2000 à 06 de julho de 2008.

V.1.6. Técnica de amostragem

Revisão dos livros de registro da enfermagem da enfermaria de pediatria geral e da unidade de pequenos lactentes, os quais contêm todos os internamentos com os respectivos diagnósticos e número de prontuário do arquivo médico. Identificação de pacientes com os seguintes diagnósticos registrados (específicos ou sindrômicos): celulite, infecção de pele e tecido mole, estafilococcia. Revisão dos prontuários encontrados através do número nos arquivos médicos do Centro Pediátrico e do Ambulatório Magalhães Neto do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar

Santos, onde ficam armazenados todos os prontuários dos pacientes da faixa etária pediátrica. A partir da revisão, a amostra foi constituída de forma não aleatória ao serem selecionados os casos que apresentavam os critérios de inclusão e não apresentavam os critérios de exclusão.

V.2. MATERIAL E MÉTODO

V.2.1. Desenho do estudo

Estudo de série de casos; estudo descritivo-exploratório.

V.2.2. Classificação das variáveis

2.2.1. Para o objetivo geral e os objetivos específicos 3, 4 e 5 foi feita análise exploratória de dados, não havendo uma variável-dependente definidora de um evento resposta.

2.2.2. Variável-dependente para o objetivo específico 2: falha terapêutica, definida como 1) no curso do tratamento, o paciente desenvolver sinais de gravidade da celulite ou de outra doença; 2) não houver melhora ou ocorrer abandono do tratamento ou evolução para óbito nos primeiros cinco dias de tratamento; 3) o tratamento antibiótico for modificado entre o 3º dia e o 5º dia completo de antibiótico com

justificativa clínica documentada que não fosse farmacodermia, outra reação de hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento.

2.2.3. Principais variáveis de predição para o objetivo específico 2: as variáveis preditoras são os fatores de risco para falha terapêutica em pacientes com quadro de celulite tratados com oxacilina ou cefalotina - pacientes com menor idade, sexo masculino, apresentando doença de base, submetidos à cirurgia, hospitalização prévia, uso prévio de antibióticos ou corticoterapia e uso de cateteres venosos centrais.

V.2.3. Variáveis de confusão

Presença de coleção, abscesso, corpo estranho, necrose ou osteomielite podem interferir no diagnóstico e resposta clínica ao tratamento com antibióticos.

Pacientes com doença de base ou imunocomprometimento podem apresentar resposta clínica alterada ao tratamento com antibióticos.

V.2.4. Coleta de dados

Os dados coletados a partir da revisão dos prontuários selecionados e dos arquivos do laboratório do hospital foram sistematizados em um formulário padronizado (ANEXO 1), que inclui as seguintes variáveis independentes:

- a) Dados demográficos: idade e sexo.
- b) Dados antropométricos: peso e altura.

- c) Dados clínicos na admissão: sinais e sintomas, localização da celulite e porta de entrada.
- d) Dados sobre antecedentes patológicos: doença de base, hospitalização, cirurgia prévias, uso prévio de antibióticos ou corticóides, história de queimadura, imunodeficiência, vacinação, presença de cateter venoso central temporário ou de longa-permanência.
- e) Dados clínicos no curso da hospitalização: toxemia, recusa alimentar, vômito, diarreia, estado sensorial, fontanela, cianose, dificuldade de respirar, convulsão, dados do exame físico - febre, taquicardia e taquipnéia -, complicação distante ou local e se obteve alta hospitalar, precisou de cuidados intensivos, apresentou sequela ou evoluiu para óbito.
- f) Dados laboratoriais: realização e resultado de hemocultura, valores de hemoglobina, hematócrito, contagem total de leucócitos com porcentagem diferencial e velocidade de hemossedimentação.
- g) Tratamento nos primeiros cinco dias de hospitalização: antibióticos, uso de oxigênio e hidratação parenteral.

V.2.5. Operacionalização das variáveis

Os dados coletados e sistematizados no formulário foram organizados em um banco de dados construído no programa de computador SPSS para “Windows” versão 9.0 para a realização das análises epidemiológicas e estatísticas. As variáveis contínuas

foram transformadas em variáveis dicotômicas de acordo com os parâmetros que seguem:

A avaliação nutricional dos pacientes foi realizada utilizando-se o programa de computador Anthro, versão 3, e AnthroPlus de acordo com as indicações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009). Para os pacientes com idade menor a 10 anos, desnutrição grave foi definida como o índice z-escore menor que -3 para o parâmetro peso-para-idade. Para os pacientes com idade maior ou igual a 10, desnutrição grave foi definida como o índice z-escore menor que -3 para o índice de massa corpórea.

Definição dos valores de referência por faixa etária para os dados de exame físico: febre, como temperatura axilar $> 37,5^{\circ}\text{C}$ (El-Radhi, 2005), taquicardia, como frequência cardíaca > 180 bpm em crianças < 1 ano, > 140 bpm em crianças entre 2-5 anos, > 130 bpm em crianças entre 6-12 anos e > 110 bpm em crianças entre 13-18 anos, e taquipnéia, > 40 ipm em crianças entre 1 semana e 1 mês, > 34 ipm em crianças entre 1 mês e 1 ano, > 22 ipm em crianças entre 2-5 anos, > 18 ipm em crianças entre 6-12 anos e > 14 ipm em crianças entre 13-18 anos (Goldstein, 2005). Foram coletados os maiores valores registrados em cada dia de hospitalização nos prontuários médicos.

Definição dos valores de referência por faixa etária para os dados laboratoriais: alterações na contagem de leucócitos como contagem de leucócitos $> 34 \times 10^3/\text{mm}$ em crianças ≤ 1 semana, > 19.5 ou $< 5 \times 10^3/\text{mm}$ em crianças entre 1 semana e 1 mês, > 17.5 ou $< 5 \times 10^3/\text{mm}$ em crianças entre 1 mês e 1 ano, > 15.5 ou $< 6 \times 10^3/\text{mm}$ em crianças entre 2-5 anos, > 13.5 ou $< 4.5 \times 10^3/\text{mm}$ em crianças entre 6-12 anos e > 11 ou $< 4.5 \times 10^3/\text{mm}$ em crianças entre 13-18 anos (Goldstein, 2005) e anemia, hemoglobina $<$

16.6 g/dL em crianças entre 2 semanas e 1 mês, < 13.9 g/dL em crianças entre 1-2 meses, < 11.2 g/dL em crianças entre 2-6 meses, < 11 g/dL em crianças entre 6 meses e 4 anos, < 11.5 g/dL em crianças entre 5-7 anos, < 12 g/dL em meninos entre 8-11 anos e em meninas entre 8-14 anos, < 12.5 g/dL em meninos entre 12-14 anos (Irwin, 2001; Coyer, 2005).

V.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

V.3.1. Análise exploratória dos dados

O procedimento estatístico utilizado para descrição da amostra foi a Estatística Descritiva, com as técnicas de cálculos de frequências, de medidas de tendência central e dispersão.

V.3.2. Estatística Inferencial

O procedimento estatístico utilizado para avaliar a probabilidade da hipótese nula ser verdadeira ao se comparar as frequências da evolução clínica entre os dias de hospitalização foi o teste McNemar para duas amostras dependentes. Para o seguinte teste de hipóteses, sendo a hipótese nula e a hipótese alternativa bicaudadas:

V. H_0 : A frequência do parâmetro clínico em um dia de tratamento hospitalar = ou >

A frequência do parâmetro clínico no dia seguinte.

VI. H₁: A frequência do parâmetro clínico em um dia de tratamento hospitalar < A frequência do parâmetro clínico no dia seguinte.

Análise de sobrevivência e curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para se avaliar os fatores prognósticos.

Teste t de *Student* foi utilizado para comparação de médias.

Valores P <0,05, bicaudados, foram considerados estatisticamente significantes.

V.3.3. Cálculo do tamanho amostral

Para objetivo específico 2 - Fórmula utilizada: $n = 4z^2_{(1-\alpha/2)}p(1-p)/d^2$

Sendo, n = número da amostra a ser obtido; $z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ (valor da distribuição normal padrão correspondente ao nível de confiança desejado de 95%); P = proporção esperada de até 5% de falha terapêutica, que é a proporção máxima esperada de infecção causada por CA-MRSA na população de referência do estudo; d = margem de erro de 10%.
Resultado, n=73 pacientes.

Para análise exploratória de dados, não é realizado um cálculo amostral, sendo a estatística descritiva utilizada para demonstração dos dados, assim a amostra deve ser a maior possível.

V.3.4. Possibilidade de perda de seguimento

Estudo de caráter retrospectivo com revisão de prontuários há possibilidade de perdas por não encontrar o prontuário ou encontrar um prontuário com o mesmo do arquivo médico registrado no livro de enfermagem citado anteriormente, porém com o conteúdo diferente. O período de inclusão de casos foi estendido para neutralizar esse efeito das perdas na seleção. Motivos para as perdas por não encontrar o prontuário no arquivo médico: após a alta hospitalar o prontuário permanece um período de no máximo, 4 meses no setor de contas médicas do hospital antes de ser alocado para o arquivo médico ou o prontuário pode ter sido solicitado por médicos e estudantes do serviço para assistência ou pesquisa.

V.3.5. Controle para variáveis de confusão

Análise estratificada, considerando doença de base, associada aos critérios de exclusão

V.4. QUESTÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Maternidade Climério de Oliveira do Complexo Hospitalar Professor Edgar Santos. Parecer/Resolução de número 32/2006 (Anexo 2).

VI. ARTIGO

“Clinical Evolution of Children Hospitalized with Cellulitis Treated with Oxacillin or Cefalotin”. **The Japanese Journal of Infectious Diseases** [submetido, *vide* Normas de Publicação no ANEXO 3 e comprovante de envio no ANEXO 4], Fator de Impacto (2009) 1,22.

Clinical Evolution of Children Hospitalized with Cellulitis Treated with Oxacillin or Cefalotin

Authors:

Ângela Gomes de Vasconcellos^{1*}, Renata Dórea Leal¹, Anníbal Silvany-Neto², Cristiana Maria Nascimento-Carvalho³

Affiliations:

¹School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil; ²Department of Preventive and Social Medicine, School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil and ³Department of Pediatrics, School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

*Corresponding author: Mailing address: Rua da Graça, nº15, edf Mirante, Graça, CEP: 40150-055, Salvador, Brazil. Tel: +55-71-33364885, Fax: +55-71-33320725, E-mail: angelavasc@yahoo.com.br

Summary: cellulitis is an important cause of hospitalization in pediatrics and therapeutics must consider changing on resistance profile of *Staphylococcus aureus*, because it is the main pathogen of cellulitis. We aimed to evaluate the evolution and outcome of children hospitalized because of cellulitis treated with oxacillin or cefalotin. This retrospective cohort study enrolled 218 children hospitalized, from 2001 to 2008 in Salvador, Northeast Brazil, with cellulitis and treated with oxacillin or cefalotin (≥ 100 mg/Kg/day). The median age was 2 years and 56.7% was male. Frequencies of signs and symptoms used in the clinical diagnosis were: swelling 91.3%, redness 81.7%, warmth 47.2% and tenderness 31.7%. All patients were discharged due to clinical recovery and the mean length of hospitalization was 7 ± 4 days; none of the patients died, needed intensive care or had sequels. By comparing the daily frequencies of clinical findings during hospitalization, significant decrease were found in frequencies of fever (admission day [42.2%], first day [20.8%], second day [12.9%], third day [8.3%], fourth day [6.1%]), toxemia, irritability, somnolence, vomiting, tachycardia and intravenous hydration. In conclusion, oxacillin or cefalotin remain the drugs of choice treat uncomplicated cellulitis in regions where CA-MRSA is infrequent (<10%).

Introduction

Cellulitis is a soft tissue infection which clinical findings are tenderness, swelling, redness and warmth; inflammation of the regional lymph nodes and systemic manifestations can occur. The pathogenesis is related to inflammation of subcutaneous

tissue due to bacterial infection (1, 2). Risk factors for cellulitis include different causes of loss of skin integrity such as small traumatic injuries secondary to insect bites, abrasions, lacerations and other primary skin infections (1, 3, 4).

Microbiology depends mainly on the body localization, the mechanism of injury, the environment and the host (5). In general, *Staphylococcus aureus* is the most common infectious agent of cellulitis (5, 6, 7, 8). Facial cellulitis without loss of skin integrity is more related to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b (less common in vaccinated children) infections (1, 9, 10). Other possible pathogens are *Pasteurella* species related to animal bites, which are often mixed aerobic and anaerobic infections (1, 5).

Physicians must be aware to the emergence of community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) as an agent of skin and soft tissue infections (SSTI); these pathogens primarily known as hospital infection agents are arising as important cause of community cellulitis in the last two decades (11, 12). Therefore, prescribing practices have changed according to this new bacteriologic profile in several countries (13). In a revision, Kaplan (2006) do not recommend the use of empiric β -lactam antibiotics in areas where the prevalence of CA-MRSA isolates account for 10% or more (14).

It is difficult to define infection etiology and antimicrobial susceptibility patterns on an individual basis, because of the low yield of blood cultures and wound cultures are rarely performed (1, 5, 7, 15). Therefore, in outpatients or inpatients, parenteral therapy is frequently initiated with empiric antibiotic according to local epidemiology and

characteristics of infection (5).

These facts are particularly important in children, regarding the occurrence and the high frequency of infections caused by CA-MRSA in some countries and, at the same time, this infectious agent has been recognized as the cause of invasive and severe infections (12, 14, 16).

We aimed to evaluate the evolution and outcome of children hospitalized because of cellulitis treated with oxacillin or cefalotin.

Materials and Methods

The Ethics Committee of the university hospital of Federal University of Bahia approved this study. This retrospective cohort study enrolled all children (age, <18 years) who were hospitalized, from October, 2001 to July, 2008, with cellulitis and treated with oxacillin or cefalotin (≥ 100 mg/Kg/day) at the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, Federal University of Bahia in Salvador, Northeast Brazil, as showed in the flow chart (Fig. 1). Exclusion criteria comprised presence of collection, abscess, foreign body, necrosis or osteomyelitis detected on admission.

Data collected from review of medical records were registered in a standardized form and included: age, gender, data on admission (weight, height, clinical findings, localization, precipitating cause, blood culture, any underlying medical condition, previous hospitalization or surgery, antimicrobial therapy, previous episode of burning,

immunodeficiency, previous corticosteroids therapy, history of vaccination, presence of indwelling central venous catheter), evolution during hospitalization (toxemia, food refusal, vomiting, diarrhea, sensory state, fontanelle, cyanosis, breathing discomfort, seizure, fever on physical examination, tachycardia and tachypnea, local or distant complication, complete blood cell count with differential, erythrocyte sedimentation rate) outcome (hospital discharge, intensive care assistance, sequels or death) and treatment during the first five days of hospitalization (antibiotics, oxygen and intravenous hydration).

Nutritional evaluation was performed by using the software Anthro, version 3, and AnthroPlus and severe malnutrition was defined as z-score for weight-for-age index or body mass index (BMI) index under -3 by using the World Health Organization (WHO) standard (17).

The clinical signs definition used were: fever, axillary temperature $> 37,5^{\circ}\text{C}$ (18), tachycardia, heart rate > 180 beats/minute in children < 1 year old, > 140 beats/minute in children between 2-5 years old, > 130 beats/minute in children between 6-12 years old and > 110 beats/minute in children between 13-18 years old, and tachypnea, respiratory rate > 40 breaths/minute in children between 1 week and 1 month, > 34 breaths/minute in children between 1 month and 1 year old, > 22 breaths/minute in children between 2-5 years old, > 18 breaths/minute in children between 6-12 years old and > 14 breaths/minute in children between 13-18 years old (19). The higher values registered in the medical records each day were collected.

The laboratory variables definitions used were: white blood cell count

abnormalities, leukocyte count $> 34 \times 10^3/\text{mm}$ in children ≤ 1 week, > 19.5 or $< 5 \times 10^3/\text{mm}$ in children between 1 week and 1 month, > 17.5 or $< 5 \times 10^3/\text{mm}$ in children between 1 month and 1 year old, > 15.5 or $< 6 \times 10^3/\text{mm}$ in children between 2-5 years old, > 13.5 or $< 4.5 \times 10^3/\text{mm}$ in children between 6-12 years old and > 11 or $< 4.5 \times 10^3/\text{mm}$ in children between 13-18 years old (19) and anemia, hemoglobin < 16.6 g/dL in children between 2 weeks and 1 month, < 13.9 g/dL in children between 1-2 months, < 11.2 g/dL in children between 2-6 months, < 11 g/dL in children between 6 months and 4 years old, < 11.5 g/dL in children between 5-7 years old, < 12 g/dL in boys between 8-11 years old and in girls between 8-14 years old, < 12.5 g/dL in boys between 12-14 years old (20, 21)

Statistical Methods

SPSS software for Windows version 9.0 was utilized to build the database and perform the statistical analysis. Two-tailed P values of < 0.05 were considered statistically significant. Sample description was performed with descriptive statistics, such as: distribution, central tendency and dispersion. Comparison of frequencies of clinical evolution between the days of hospitalization was performed with McNemar test. Kaplan-Meier Survival Analysis was utilized to evaluate time of survival of prognostic factors.

Results

Out of 428 cases hospitalized with cellulitis, 218 were included (Fig. 1). Two patients were hospitalized twice because of different episodes of cellulitis, then resulted in two cases each. One patient was hospitalized because of periorbital cellulitis and was discharged within 4 days; thirty days later the patient was admitted because of cellulitis on the chin. The other patient was hospitalized because of left periorbital cellulitis and had hospital discharge within 8 days; thirty four days later the patient was admitted because of right periorbital cellulitis. Complete recovery was documented after the first hospitalization in both cases.

The mean and the median age (years) were 2.8 ± 2.5 and 2, respectively (range 18 days-14 years). There were 124 (56.9%) males. Of 216 cases, in which nutritional evaluation was possible, 4 (1.9%) cases presented severe malnutrition. The inflammatory signs and symptoms used in the clinical diagnosis of cellulitis were present in the following frequencies: swelling 91.3%, redness 81.7%, warmth 47.2% and tenderness 31.7%. Fever was reported by 29.8%. The majority of cellulitis location was solely in head (71.1%); the other localizations were members 26.6%, trunk 1.4% or head and trunk 0.9%. Among all cases, cellulitis was periorbital in 47.7%. There was a precipitating cause of cellulitis in 94 cases (43.1%). Trauma was the main cause, in 35/94 cases (37.2%), followed by insect bite (n=16/94; 17%), conjunctivitis (n=13/94; 13.8%), sinusitis (n=7/94; 7.5%), both conjunctivitis and sinusitis (n=6/94; 6.4%), scabies (n=8/94; 8.5%), skin infection (n=4/94; 4.3%), varicella (n=2/94; 2.1%), mastoiditis (n=2/94; 2.1%) and dental caries (n=1/94; 1.1%).

Underlying illnesses were reported in 24/218 (11%) cases and comprised lung (n=9/24; 37.5%); gastrointestinal tract (n=4/24; 16.7%); nervous system and upper respiratory tract (n=2/24 each; 8.3%); genetic illnesses and sickle cell disease were diagnosed in 6/24 (25%) and 1/24 (4.2%) patients, respectively. A 3-years-old girl had human immunodeficiency virus infection, without clinical manifestations of immunodeficiency or AIDS-defining criteria. CD4 count was 1320 cells/mm³. Surgery before the episode of cellulitis was reported in 19/218 (8.7%) patients. One patient (0.5%) had a previous episode of burning on trunk, 6 months before the admission for cellulitis. No patients made use of temporary or permanent central venous catheter. Previous hospitalization was found for 68/218 (31.2%) cases out of which 35/68 (51.5%) occurred during the year before the hospitalization for cellulitis. In 144/218 (66%) cases there was a known history of vaccination in relation to the Brazilian Ministry of Health vaccine schedule, of which 73/144 (51%) presented the immunization record card (51 had a complete vaccine status and 22 had an incomplete vaccine status) and 71/144 (49%) presented oral information (60 had a complete vaccine status and 11 had an incomplete vaccine status). Corticosteroids use before the hospitalization was reported in 2/218 (0.9%) cases, of which 1 patient used for 7 days and 1 patient used in a asthma crisis. In 41/218 (18.8%) cases there was a report of antibiotics use in the last 3 months. The antibiotics were: beta-lactam (n=35), macrolides (n=4), chloramphenicol (n=1) and trimethoprim-sulfamethoxazole (n=1).

Registration of hemoglobin values was found in 192/218 (88.1%) cases and 102/192 (53.1%) had anemia. White blood cell count was performed until the first day of

admission in 128 cases, of which 52/128 (40.6%) had leukocyte abnormalities: leukocytosis (n=50) and leukocytopenia (n=2). On admission, erythrocyte sedimentation rate mean and median were 31 ± 13 mm/hr and 30 mm/hr, respectively (range 3 to 57 mm/hr). Cultures were performed in 78 cases, out of which 74 were negative (blood [n=70], urine [n=2], ocular discharge [n=1] and lesion discharge [n=1]). The positive cultures (lesion discharge [n=2], ocular discharge [n=1] and nasal discharge [n=1]) grew *S. aureus*. The tested strains were susceptible to methicillin, aminoglycosides, quinolone, clindamycin, rifampicin, glycopeptide and trimethoprim-sulfamethoxazole; two strains were resistant to penicillin and one to erythromycin.

Oxacillin was used in 208/218 (95%) cases and cefalotin, in 10 cases. In just one case, oxacillin was substituted for another antibiotic with different spectrum (vancomycin) on the fourth day of hospitalization. Nevertheless, oxacillin was introduced again on the following day. Ceftriaxone and oxacillin were concomitantly used in 23/218 (10.6%) cases, on the first day of treatment. In all cases the localization of cellulitis was in head and 18/23 (78.3%) among these were periorbital. There was a precipitating cause in 15/23 (65.2%) cases and the causes were sinusitis (n=5/15; 33.3%), conjunctivitis (n=3; 20%) and both (n=3; 20%), mastoiditis (n=2; 13.3%), dental caries and trauma (n=1; 6.7%, each). Oxygen therapy was given to one case on the third day of hospitalization because of bronchospasm and urticaria.

All patients were discharged due to clinical recovery and hospitalization ranged from 1 to 25 days, being the mean length 7 ± 4 days; none of the patients died, needed intensive care or had sequels. Of the 218 cases, 40 (18.3%) had a complication in the

course of hospitalization: abscess or collection (n=35; 87.5%) and ocular complications (n=5; 12.5%) (2 proptosis, 1 pseudostrabismus due to edema, 1 diplopia and 1 hemorrhagic conjunctivitis with pseudomembrane).

Overall, by comparing the daily frequency of clinical findings during hospitalization, significant differences were found: fever, admission day (D0) (42.2%), first day (D1) (20.8%), second day (D2) (12.9%), third day (D3) (8.3%), fourth day (D4) (6.1%); P was < 0.01 by comparing D0 vs. D1, D2, D3, D4; D1 vs. D3, D4 and P was 0.02 and 0.04 by comparing D1 vs. D2 and D2 vs. D3, respectively; toxemia, D0 (7.3%), D1 (3%), D2 (0.5%), D3 (0.5%), D4 (0%); P was 0.02 by comparing D0 vs. D1 and < 0.01 by comparing D0 vs. D2, D3, D4; irritability, D0 (9.4%), D1 (6.1%), D2 (4.9%), D3 (3%), D4 (2%) and P was 0.03 by comparing D0 vs. D2, < 0.01 by comparing D0 vs. D3, D4, and 0.02 by comparing D1 vs. D3, D4; tachycardia, D0 (7.4%), D1 (4.3%), D2 (1.2%), D3 (0%), D4 (0.7%) and P was ≤ 0.03 when comparing D0 vs. D2, D3, D4; somnolence, D0 (5.6%), D1 (4.1%), D2 (2%), D3 (1%), D4 (1.5%) and P was 0.04 when comparing D0 vs. D4 or D1 vs. D3; vomiting, D0(4.8%), D1 (1%), D2 (2%), D3 (2.5%), D4 (3.1%) and P was 0.03 by comparing D0 vs. D1; intravenous hydration, D0 (4.6%), D1 (1.8%), D2 (2.8%), D3 (1.4%), D4 (0.9%) and P was ≤ 0.04 by comparing D0 vs. D1 and D0 vs. D4.

By analyzing only the patients who received oxacillin plus ceftriaxone, significant differences were found on the frequency of fever between D0 and D1 (40.9% vs. 14.3%, $P=0.03$), D0 and D3 (40.9% vs. 0%, $P<0.01$), D0 and D4 (40.9% vs. 0%, $P<0.01$) and on the frequency of food refusal on D1 vs. D3 (27.3% vs. 0%, $P=0.03$). By

excluding the patients that received also ceftriaxone, the significant differences in the frequency of somnolence and intravenous hydration previously observed were not found.

Overall, no significant difference was found in the daily frequency of food refusal, diarrhea, breathing discomfort and tachypnea (data not shown). No patient had bulging of the fontanelle, cyanosis or seizure. Figure 2 shows the evolution of the clinical findings with significant differences during the first five days of hospitalization. The patients with an underlying illness, when analyzed separated, presented significant differences between the frequencies of fever by comparing D0 and D3 or D4 ($p=0.02$ and $p=0.03$).

The prognostic factors analyzed were underlying illnesses, previous use of antibiotics, localization of cellulitis and concomitant use of ceftriaxone during hospitalization. None of these showed significant differences between the groups with or without these factors in time of survival to predict improve of fever (Fig. 3).

Discussion

Based on the aforementioned data, it is possible to observe the clinical effectiveness of oxacillin or cefalotin on patients hospitalized with cellulitis. No patient had the antibiotics changed in relation to the spectrum of activity of oxacillin, all patients were discharged due to clinical recovery, no patients died, needed intensive care or had sequels. Complication was detected in 18% of the cases, however these were

acute interurrences, that resolved during hospitalization. The exclusion criteria and the nutritional evaluation of the patients collaborated to avoid confounding variables in relation to evolution during antibiotic treatment.

Although we have found clinical effectiveness of treatment with oxacillin or cefalotin in all cases, Nascimento-Carvalho et al showed in a previous study (22) performed in the same hospital that the frequency of CA-MRSA was 4.9%. The agreement between the results of these two studies are consistent with other previous studies (8, 23, 24), which suggest that in the treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections caused of CA-MRSA it is possible to achieve good outcomes even using inappropriate antibiotic therapy. In a revision about management of SSTI in emergency, the authors comment that it is not clear the need of CA-MRSA antimicrobial coverage or even any antimicrobial therapy in uncomplicated purulent infections, because when there is abscesses or collection, incision and drainage showed to be the most important procedure in initial therapy to improve outcome, independently of the antibiotic treatment (5). However in conclusion they recommend empirical agents against CA-MRSA when it is indicated antimicrobial treatment to purulent or nonpurulent SSTI, based on local epidemiological data (5).

Different data were found in other studies about characteristics and outcomes of patients with CA-MRSA or community acquired methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (CA-MSSA) infections (25, 26, 27), in which SSTI caused by CA-MRSA was an independent predictor of clinical failure in patients that received discordant initial antimicrobial therapy. Ruhe et al compared patients with CA-MRSA infections who

received active antimicrobial therapy with those who received inactive antimicrobial therapy and treatment failure was the primary outcome; characteristics of the population that differed from the present study were: the median age (47 years), injection drugs use (5%), diabetes mellitus (17%), abscess inclusion, which was the most frequent SSTI. Davis et al included in a case-control prospective study patients with positive cultures for *S. aureus* in four teaching hospitals in the midwestern United States; they compared outcomes of patients with community-associated MRSA and MSSA; the median ages were 46 and 53 years, respectively. By multivariate regression analysis clinical failure was significantly associated with MRSA infection. In a subset analysis of patients with CA-MRSA SSTI, the cure rates was higher in those who received concordant antimicrobial therapy and surgical treatment did not influence this result. Cohen et al reviewed retrospectively students of the undergraduate and graduate schools that searched for health center services in a university of Texas with CA-MRSA infections; this study presents a small sample of 10 patients who had positive bacterial culture for MRSA, age ranged from 19 to 45 years (median: 23 years), abscess was present in 8 cases, and half of the patients received surgical treatment.

It is important to observe that the favorable outcome reported herein occurred in patients with uncomplicated infections. Nevertheless when CA-MRSA is a possible pathogen in severe infections, like complicated pneumonia or sepsis, it is essential to consider initial treatment with active antibiotics to this bacterium (16, 14).

CA-MRSA strains are spread in several countries. A multicentric survey of microbiological aspects of *S. aureus* infections showed this microorganism to be the

most prevalent cause of bloodstream infection, SSTI, and pneumonia in almost all geographic studied areas (6). They found the highest rate of methicillin resistant strains in the Asia-Pacific region (6). In the USA this kind of pathogen can be found all over the country, Moran et al showed a prevalence of 78% of MRSA among patients seen in a emergency department because of SSTI (6, 8). In Europe, rates of methicillin resistance are variable, depending on the country, but overall prevalence is rising (6, 28). In Latin America, CA-MRSA infection has been reported since 2003 (29). The first report in Brazil was in the year 2005 and severe infections have been shown since then (30, 31, 32).

S. aureus is the main etiologic agent of cellulitis, however other pathogens that are susceptible to oxacillin and cefalotin – or ceftriaxone – may cause this infection, like *Streptococci* sp.. Therefore, those agents may have caused some of our cases and it can also have influenced in the favorable outcome reported in this investigation (7, 8, 9).

A classification based on severity has been recommended to define treatment and hospitalization in SSTI; signs and symptoms of systemic toxicity are used in this classification (33). As the present report studied only hospitalized patients we observed those clinical parameters of patients that are linked to systemic compromising to evaluate clinical recovery of patients treated with oxacillin or cefalotin in the first four days. Several of those signs define pediatric systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (19). Among SIRS criteria, it was observed that fever and tachycardia are significant signs to perceive, because we found significant decrease in the daily frequency of fever and tachycardia during hospitalization. White blood cell count

elevated or depressed are as well part of SIRS definition, and 41% of our cases presented leukocyte abnormalities.

The other group of signs and symptoms comprises clinical examination by the attending physician that were used likewise to evaluate clinical evolution; the parameters that were significant in frequency decrease and suggest favorable evolution were toxemia, vomiting, somnolence, irritability and use of intravenous hydration (33). Erythrocyte sedimentation rate was not important to the laboratory evaluation of children hospitalized with non complicated cellulitis.

When ceftriaxone was concomitantly given to oxacillin, food refusal frequency significantly decreased; all those children had facial cellulitis and this localization probably interferes in food acceptance. To the best of our knowledge, there is no other study about children with facial cellulitis treated with ceftriaxone plus oxacillin. In a study in Saudi Arabia, 90% of the patients with orbital cellulitis received cephalosporins, out of which 3% received also penicillins; however, the clinical evolution was not assessed (34). In addition the majority of our cases of facial cellulitis was periorbital, which anatomy, risk factors, complications and management differ from orbital cellulitis (35, 36).

Cellulitis diagnosis is essentially clinic, based on local inflammatory signs and symptoms; our findings demonstrate that it is not necessary the presence of all four classic signs of inflammation to diagnose this disease and this conclusion is in accordance with other studies (2, 37). Moreover, fever is not obligatorily present at the time of admission (1, 5).

In 71% of our cases location was in head and among all cases 47.7% was periorbital. This is coherent with previous studies that analyze children hospitalized because of cellulitis (7, 15). This is probably due to the presence of several factor that indicate hospitalization among patients with facial cellulitis (1, 5, 7).

The differences between the time of survival for fever improvement in patients with or without underlying illnesses was not significant; however the patients with underlying illnesses showed decrease in fever frequencies only between D0 vs. D3 and D4, on the other hand by comparing the overall group there was significant decrease in fever frequencies between D0 vs D1, D2, D3 and D4.. Ordoñez et al (38) found low mortality in patients hospitalized with soft tissue infections, unless they have a chronic illness. These facts suggest that it is necessary to be attentive to this group of patients. The patient with human immunodeficiency virus infection, according to CDC classification to immunologic categories based on age-specific CD4+ T-lymphocyte counts, had no evidence of suppression and had no clinical manifestations of immunodeficiency or AIDS-defining criteria (39). So this case could be analyzed as without having an underlying illness. The sole patient who needed oxygen therapy presented bronchospasm and urticaria, which was due to allergic response and not to progression of the infection.

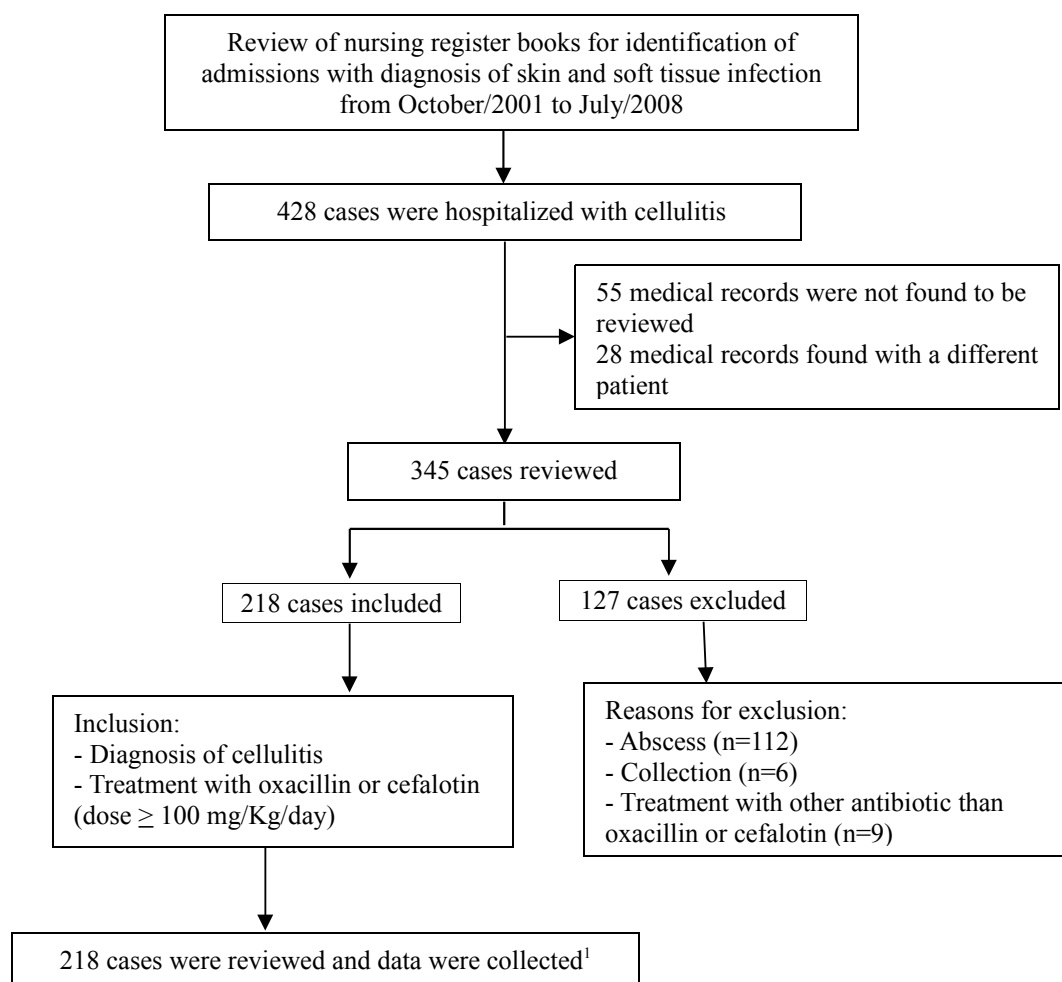
All blood cultures were negative. The low yield of blood culture in uncomplicated SSTI has been recognized (1, 5, 15). The positive cultures grew *S. aureus*. The strains were susceptible to a large spectrum of antibiotics, such as methicillin (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* - MSSA) and the antibiotics that have been used as first choice in emergency departments where the prevalence and

importance of CA-MRSA is high, such as clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolone or glycopeptide (11, 12, 13).

In conclusion, oxacillin or cefalotin remain the drugs of choice treat uncomplicated cellulitis in regions where CA-MRSA is infrequent (<10%).

Figures

Figure 1. Procedure of sample construction of the retrospective cohort on cellulitis in Salvador, Northeast Brazil.



¹⁾ Two patients were hospitalized twice because of cellulitis, then resulted in two cases each.

Figure 2A. Daily frequency of significant clinical findings during hospitalization of all patients with cellulitis.

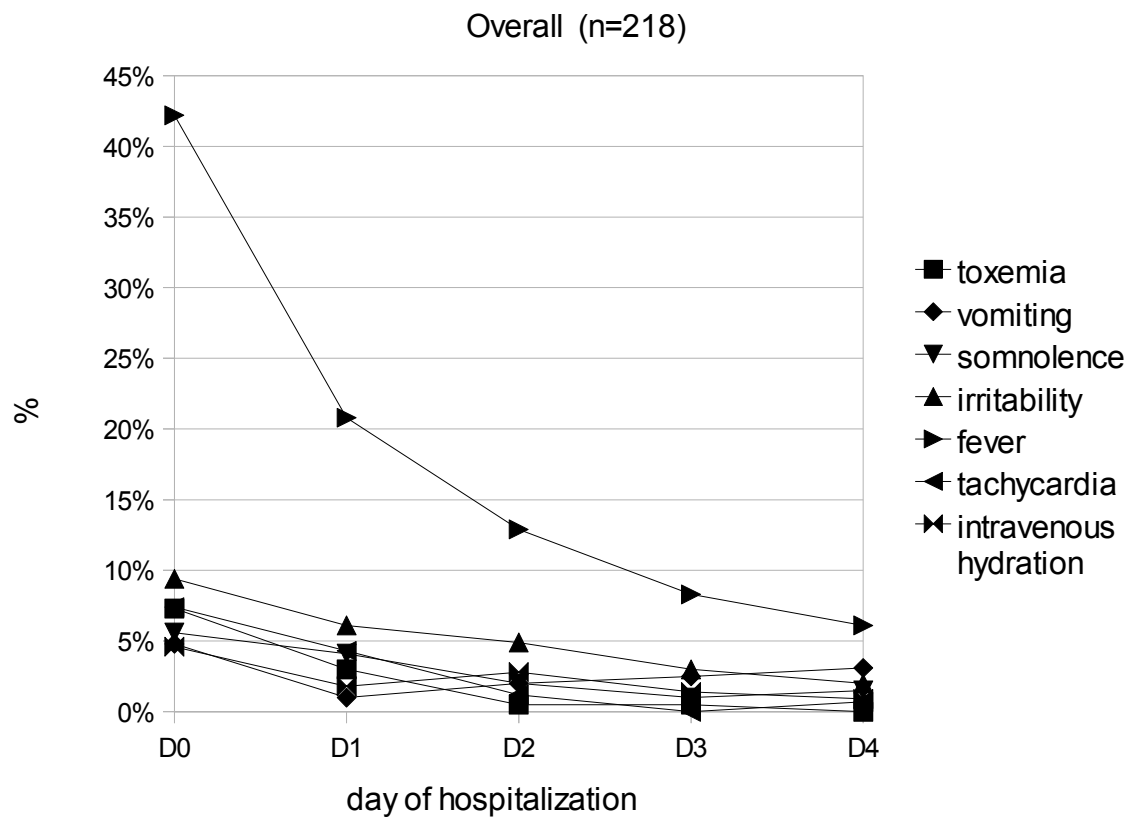


Figure 2B. Daily frequency of significant clinical findings during hospitalization of patients with cellulitis treated concomitantly with oxacillin plus ceftriaxone.

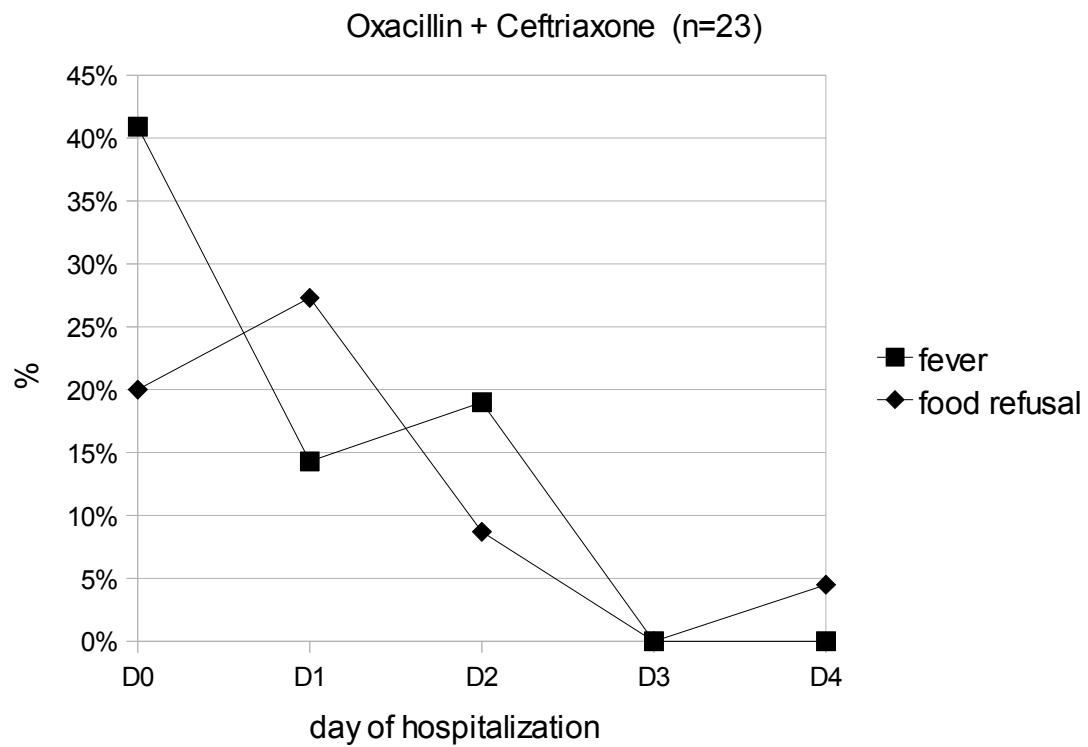


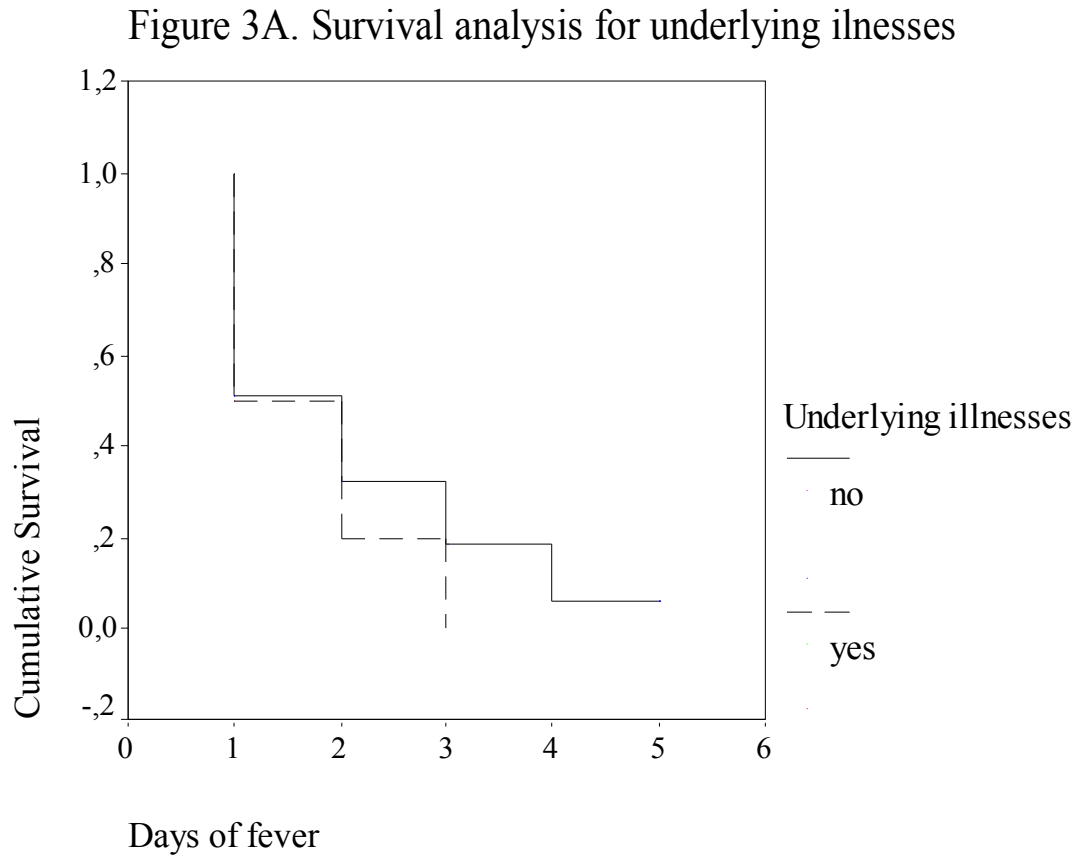
Figure 3. Kaplan-Meier Survival Analysis

Figure 3B. Survival analysis for previous use of antibiotics

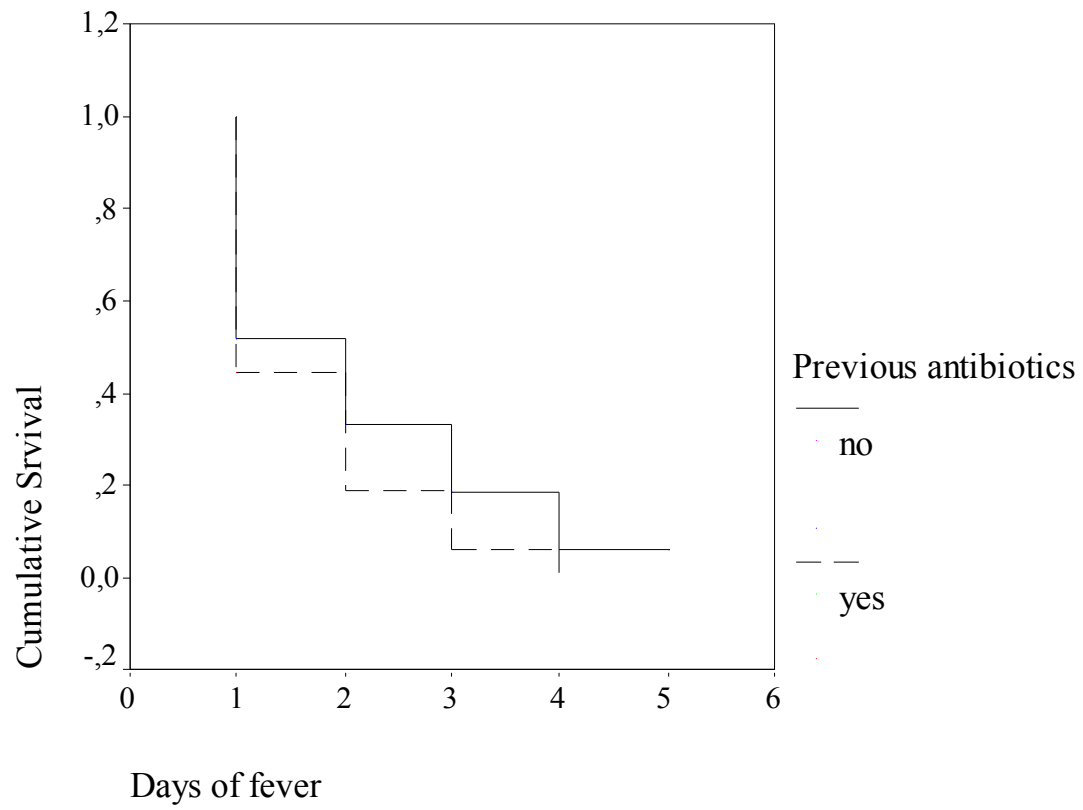


Figure 3C. Survival analysis for ceftriaxone use

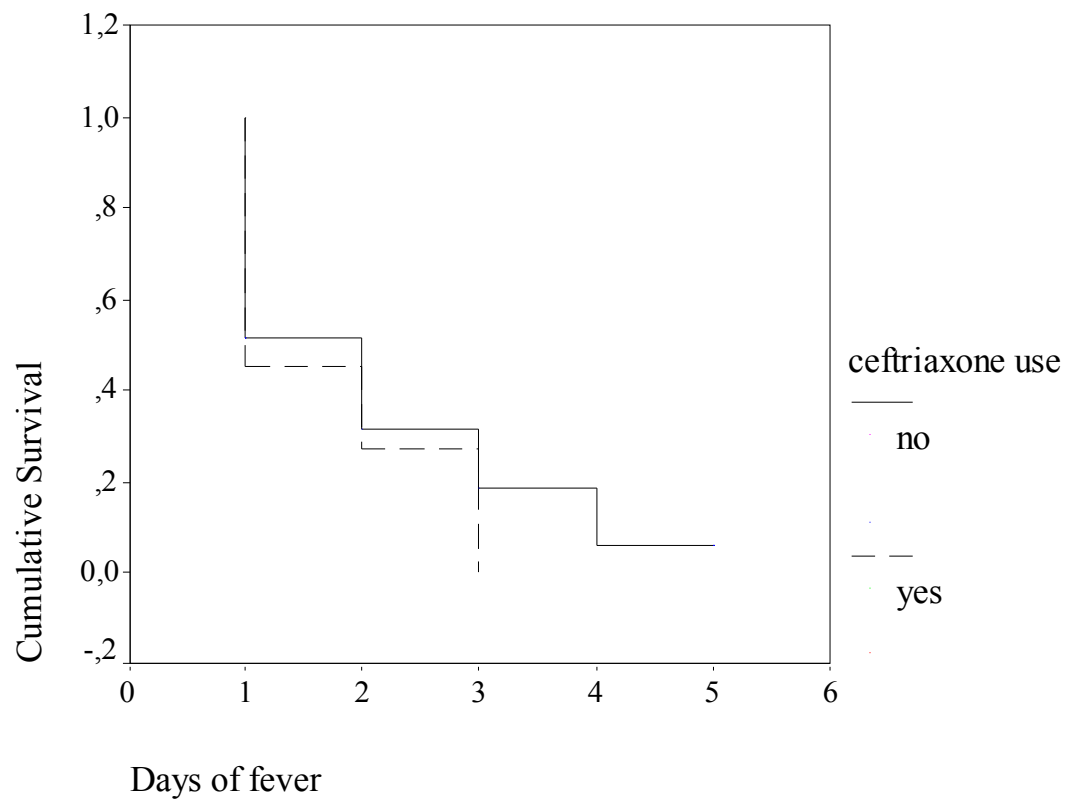
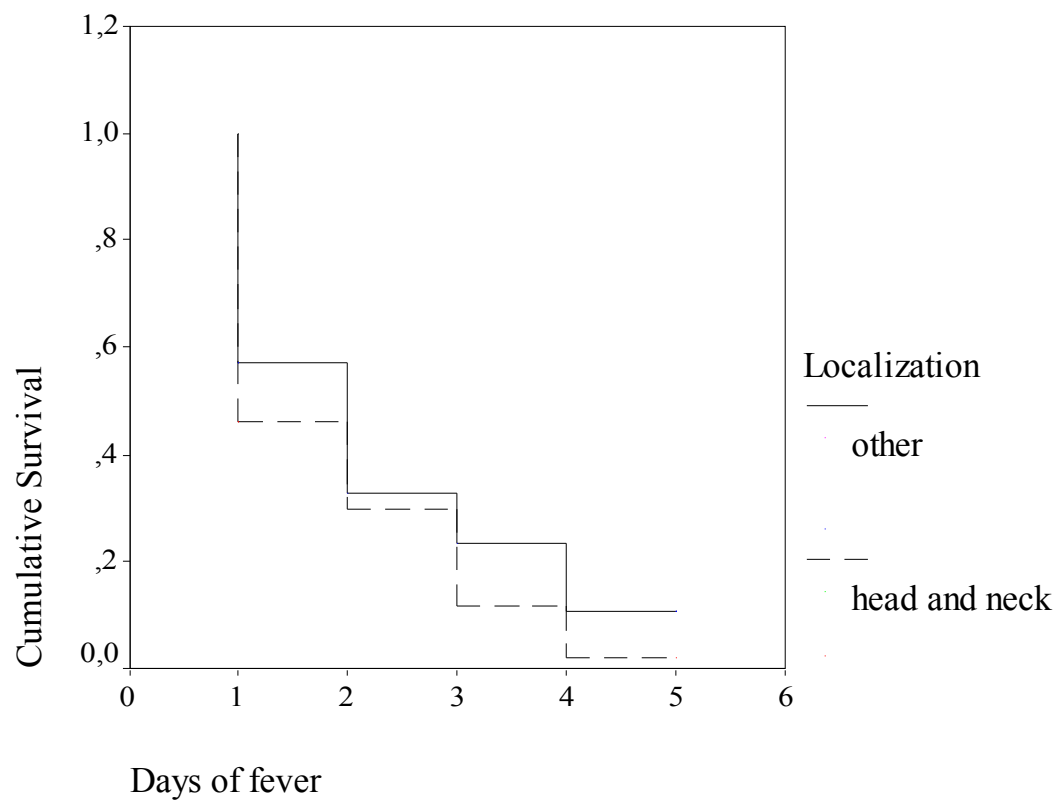


Figure 3D. Survival analysis for localization of cellulitis



Conflict of interest: The authors do not have any conflicting interests.

References

1. Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F., et al. (2005): Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin. Infect. Dis.*, 41, 1373–1406.
2. Lio, P.A. (2009): The many faces of cellulitis. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, 94, 50-54.
3. Ziebold, C., von Kries, R., Lang, R., et al. (2001): Severe Complications of Varicella in Previously Healthy Children in Germany: A 1-Year Survey. *Pediatrics*, 108, 1-6.
4. Babar, T.F., Zaman, M., Khan, M.N., et al. (2009): Risk factors of preseptal and orbital cellulitis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 19, 39-42.
5. Abrahamian, F.M., Talan, D.A. and Moran, G.J. (2008): Management of Skin and Soft-Tissue Infections in the Emergency Department. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 22, 89–116.
6. Diekema, D.J., Pfaller, M.A., Schmitz, F.J., et al. (2001): Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin. Infect. Dis.*, 32, S114–132.
7. Tanir, G., Tonbul, A., Tuygun, N., et al. (2006): Soft Tissue Infections in Children: A Retrospective Analysis of 242 Hospitalized Patients. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 59, 258-260.
8. Moran, G.J., Krishnadasan, A., Gorwitz, R.J., et al. (2006): Methicillin-Resistant *S.*

- aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. N. Engl. J. Med., 355, 666-674.
9. Givner, L.B., Mason, E.O., Barson, W.J., et al. (2000): Pneumococcal Facial Cellulitis in Children. Pediatrics, 106, 1-4.
 10. Hasanee, K. and Sharma, S. (2004): Ophthalmic problem. Can. Fam. Physician., 50, 359-367.
 11. Eady, E.A. and Cove, J.H. (2003): Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr. Opin. Infect. Dis., 16, 103-124.
 12. Purcell, K. and Fergie, J. (2005): Epidemic of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A 14-Year Study at Driscoll Children's Hospital. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 159, 980-985.
 13. Pallin, D.J., Egan, D.J., Pelletier, A.J., et al. (2008): Increased US Emergency Department Visits for Skin and Soft Tissue Infections, and Changes in Antibiotic Choices, During the Emergence of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Ann. Emerg. Med., 51, 291-298.
 14. Kaplan, S.L. (2006): Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Children. Semin. Pediatr. Infect. Dis., 17, 113-119.
 15. Sadow, K.G. and Chamberlain, J.M. (1998): Blood Cultures in the Evaluation of Children With Cellulitis. Pediatrics, 101, e4.
 16. Maltezou, H.C. and Giamarellou, H. (2006): Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Int. J. Antimicrob. Agents, 27, 87-96.

17. World Health Organization (2009): Training Course on Child Growth Assessment. Geneva, WHO.
18. El-Radhi, A.S. and Barry, W. (2006): Thermometry in paediatric practice. *Arch. Dis. Child.*, 91, 351-356.
19. Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A., and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (2005): International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 6, 2-8.
20. Irwin, J.J. and Kirchner, J.T. (2001): Anemia in Children. *Am. Fam. Physician*, 64, 1379-1386.
21. Coyer, S.M. (2005): Anemia: Diagnosis and Management. *J. Pediatr. Health Care*, 19, 380-385.
22. Nascimento-Carvalho, C.M., Lyra, T.G., Alves, N.N., et al. (2008): Resistance to Methicillin and Other Antimicrobials Among Community-Acquired and Nosocomial *Staphylococcus aureus* Strains in a Pediatric Teaching Hospital in Salvador, Northeast Brazil. *Microb. Drug. Resist.*, 14, 129-131.
23. Lee, M.C., Rios, A.M., Aten, M.F., et al. (2004): Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 23, 123-127.
24. Teng, C.S., Lo, W.T., Wang, S.R., et al. (2009): The role of antimicrobial therapy for treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *J. Microbiol. Immunol.*

- Infect., 42, 324-328.
25. Cohen, P.R. and Kurzrock R. (2004): Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: An emerging clinical problem. J. Am. Acad. Dermatol., 50, 277-280.
26. Davis, S.L., Perri, M.B., Donabedian, S.M., et al. (2007): Epidemiology and Outcomes of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. J. Clin. Microbiol., 45, 1705-1711.
27. Ruhe, J.J., Smith, N., Bradsher, R.W., et al. (2007): Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft-Tissue Infections: Impact of Antimicrobial Therapy on Outcome. Clin. Infect. Dis., 44, 777-784.
28. Aramburu, C., Harbarth, S., Liassine, N., et al. (2006): Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland: first surveillance report. Euro Surveill., 11.
29. Paganini, H., Ezcurra, G., Macarrein, M.K., et al. (2008): Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children: multicenter trial. Arch. Argent. Pediatr., 106, 397-403 (in Spanish).
30. Ribeiro, A., Dias, C., Silva-Carvalho, M.C., et al. (2005): First Report of Infection with Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in South America. J. Clin. Microbiol., 43, 1985-1988.
31. Fortes, C.Q., Espanha, C.A., Bustorff, F.P., et al. (2008): First Reported Case of

- Infective Endocarditis Caused by Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Not Associated With Healthcare Contact in Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.*, 12, 541-543.
32. Gelatti, L.C., Sukiennik, T., Becker, A.P., et al. (2009): Sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirida na comunidade no sul do Brasil. Sepsis due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 42, 458-460 (in Portuguese).
33. Eron, L.J., Lipsky, B.A., Low, D.E., et al. (2003): Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J. Antimicrob. Chemother.*, 52, i3-i17.
34. Chaudhry, I.A., Shamsi, F.A., Elzaridi, E., et al. (2007): Outcome of Treated Orbital Cellulitis in a Tertiary Eye Care Center in the Middle East. *Ophthalmology*, 114, 345-354.
35. Sampaio, C.M., Nossa, L.M., Ramos, A.P., et al. (2001): Estudo clínico de celulite orbitária e pré-septal na infância. Orbital and preseptal cellulitis in childhood: a clinical study. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 64, 203-206 (in Portuguese).
36. Velasco e Cruz, A.A., Demarco, R.C., Valera, F.C.P., et al. (2007): Complicações orbitárias da rinosinusite aguda: uma nova classificação. Orbital complications of acute rhinosinusitis: a new classification. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, 73, 684-688 (in Portuguese).
37. Hepburn, M.J., Dooley, D.P., Skidmore, P.J., et al. (2004): Comparison of Short-Course (5 Days) and Standard (10 Days) Treatment for Uncomplicated Cellulitis.

Arch. Intern. Med., 164, 1669-1674.

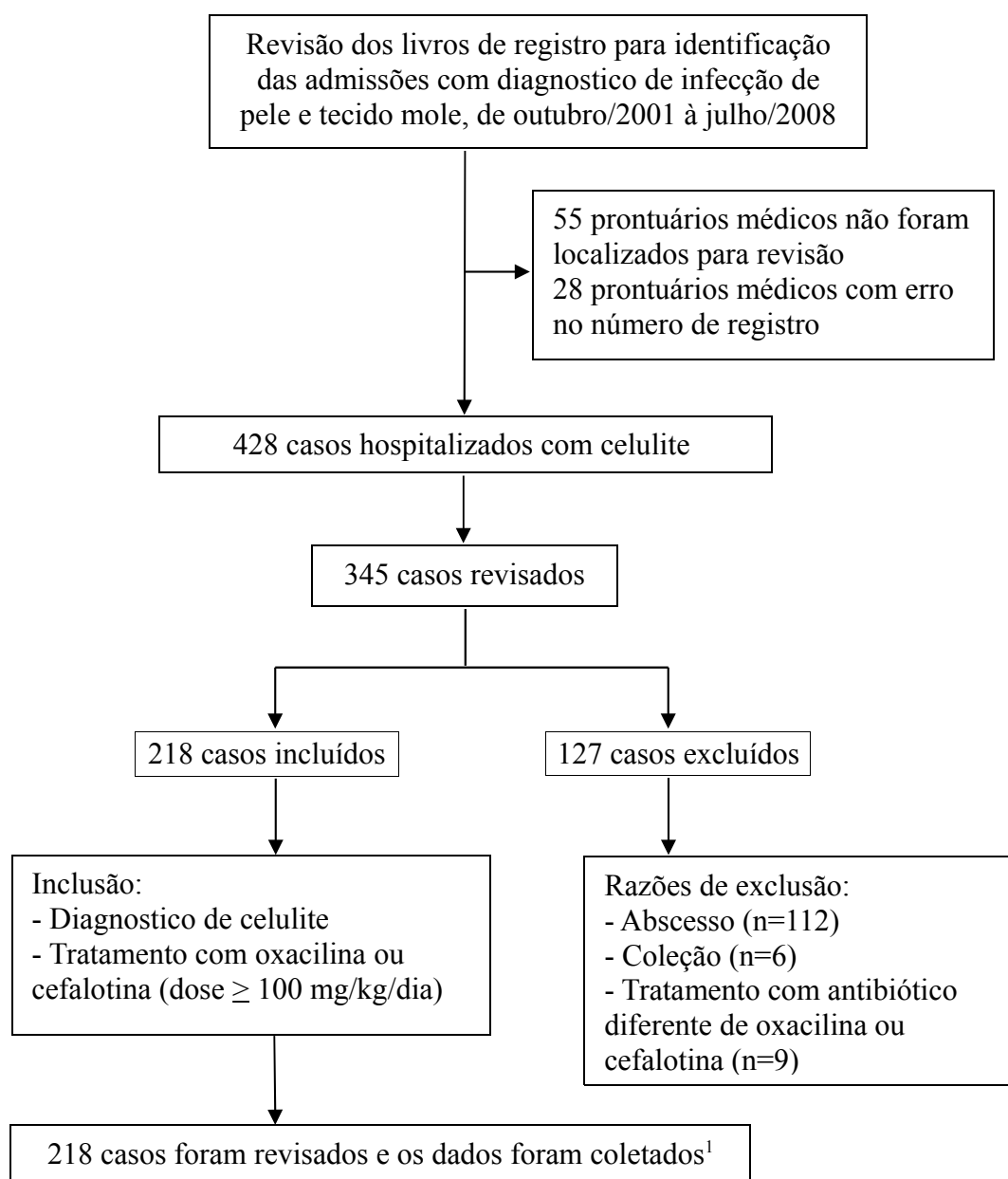
- 38.Ordóñez, F.S., Jiménez, J.V., Conde, A.H., et al. (2006): Epidemiological characteristics and mortality risk factors in patients admitted in hospitals with soft tissue infections. A multicentric STIMG (Soft Tissue Infections Malacitan Group) study results. An. Med. Interna., 23, 310-316 (in Spanish).
- 39.Centers for Disease Control and Prevention (2008): Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years --- United States, 2008. MMWR Recommendations and Reports, 57, 1-12.

VII. RESULTADOS

VII.1. Constituição da amostra

Dentre 428 casos de hospitalização por celulite, no período de outubro de 2001 à julho de 2008, 218 foram incluídos (Figura 1). Dois pacientes foram hospitalizados duas vezes devido à diferentes episódios de celulite, resultando em 2 casos cada. Um paciente foi internado pela primeira vez por causa de celulite periorbitária e obteve alta hospitalar após 4 dias; 30 dias depois, o mesmo paciente foi admitido por celulite em região mentoniana. O outro paciente foi hospitalizado por celulite periorbitária esquerda e obteve alta hospitalar após 8 dias; 34 dias depois, esse paciente foi internado por celulite periorbitária direita. Recuperação completa foi documentada depois da primeira hospitalização em ambos os casos.

Figura 1. Processo de construção da amostra do estudo de coorte retrospectivo, realizado em Salvador-BA, no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira.



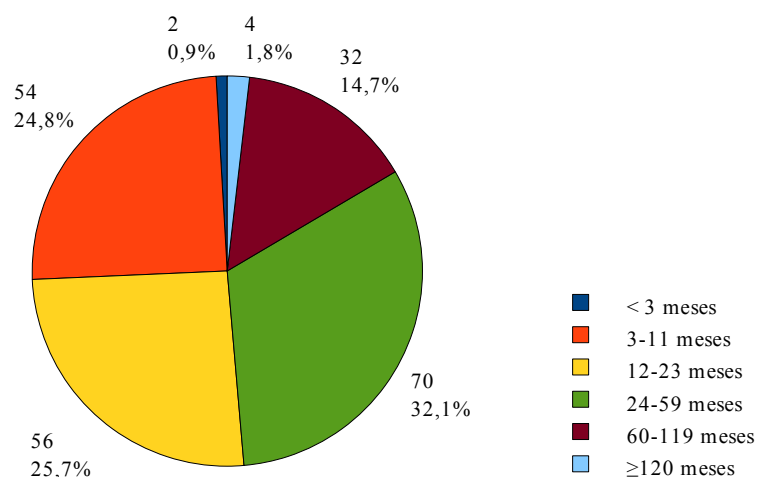
¹Dois pacientes foram hospitalizados duas vezes por causa de celulite, resultando em dois casos cada.

VII.2. Características dos pacientes no momento da admissão no Centro Pediátrico

Dados demográficos: A média e a mediana de idade (em anos) foram $2,8 \pm 2,5$ e 2, respectivamente (variação de 18 dias à 14 anos) (Tabela 1). Havia 124 (56,9%) crianças do sexo masculino (Tabela 1).

Tabela 1. Dados demográficos no momento da admissão no Centro Pediátrico

Variáveis	
Sexo Masculino, n (%)	124 (56,9)
Idade (anos)	
Média \pm DP	2,8 \pm 2,5
Mediana (variação)	2 (18d-14a)
Idade em grupos etários, n (%)	
< 3 meses	2 (0,9)
3-11 meses	54 (24,8)
12-23 meses	56 (25,7)
24-59 meses	70 (32,1)
60-119 meses	32 (14,7)
\geq 120 meses	4 (1,8)

Gráfico 1. Idade em grupos etários

Dados clínicos: Dos 216 casos nos quais foi possível realizar avaliação nutricional, 4 (1,9%) casos apresentavam desnutrição grave. Os sinais e sintomas inflamatórios utilizados para o diagnóstico clínico de celulite estavam presentes nas seguintes frequências: edema 91,3%, eritema 81,7%, aumento da temperatura local 47,2% e dor local 31,7% (Tabela 2). Febre foi referida em 29,8% (Tabela 2).

Tabela 2. Frequências dos sinais e sintomas de celulite na admissão

Sinais e Sintomas	n	%
Edema	199	91,3
Hiperemia	178	81,7
Aumento da temperatura local	103	47,2
Dor local	69	31,7
Febre referida	65	29,8

A localização mais frequente foi em cabeça e pescoço (71,1%); as outras localizações foram membros 26,6%, tronco 1,4% ou cabeça e tronco 0,9% (Tabela 3). Dentre todos os 218 casos de celulite, 47,7% localizavam-se em região periorbital.

Tabela 3. Localização da celulite

Local	n	%
Cabeça	155	71,1
Membros	58	26,6
Tronco	3	1,4
Cabeça e tronco	2	0,9
Total	218	100

Em 94 casos (43,1%), existia causa precipitante. Trauma foi a causa principal, em 35/94 casos (37,2%), seguida de: picada de inseto (n=16; 17%), conjuntivite (n=13; 13,8%), sinusite (n=7; 7,4%), ambos conjuntivite e sinusite (n=6; 6,4%), escabiose (n=8; 8,5%), infecção de pele (n=4; 4,3%), mastoidite (n=2; 2,1%), varicela (n=2; 2,1%) e cárie dental (n=1; 1,1%) (Tabela 4).

Tabela 4. Causas precipitantes do quadro de celulite

Causa	n	%
Trauma	35	37,2
Picada de inseto	16	17,0
Conjuntivite	13	13,8
Sinusite	7	7,4
Conjuntivite + Sinusite	6	6,4
Escabiose	8	8,5
Infecção de pele	4	4,3
Varicela	2	2,1
Mastoidite	2	2,1
Cárie dental	1	1,1
Total	94	100

VII.3. Fatores de risco para infecção por MRSA

Patologias de base foram relatadas em 24/218 (11%) casos e incluíam doença pulmonar (n=9/24; 37,5%); gastrointestinal (n=4/24; 16,7%); do sistema nervoso central e vias aéreas superiores (n=2/24; 8,3% cada). Doenças genéticas e doença falciforme foram diagnosticadas em 6 (25%) e 1(4,2%) pacientes, respectivamente. Uma criança do sexo feminino, com 3 anos de idade, era portadora do vírus da imunodeficiência humana (HIV), sem manifestações clínicas de imunodeficiência ou critérios definidores de AIDS e a contagem das células CD4 era 1.320 células/mm³. Cirurgia antes do episódio de celulite foi relatada em 19/218 (8,7%) casos. Um paciente teve um episódio

prévio de queimadura no tronco, 6 meses antes da admissão por celulite. Nenhum paciente utilizou cateter venoso central temporário ou de longa permanência. Hospitalização prévia foi encontrada em 68/218 (31,2%) casos, dos quais 35/218 (16,1%) ocorreram no período de 1 ano antes da hospitalização por celulite. Cento e quarenta e quatro pacientes (66%) tiveram relato de vacinação em relação ao calendário do Ministério da Saúde, dos quais 73 (51%) apresentavam o cartão de vacina (51/73 [69,9%] tinham o estado vacinal completo e 22 [30,1%] apresentavam um estado vacinal incompleto) e 71 (49%) apresentavam informação oral (60/71 [84,5%] tinham o estado vacinal completo e 11/71 [15,5%] apresentavam um estado vacinal incompleto). Foi relatado uso de corticosteróides antes da hospitalização em dois casos dos 218 (0,9%), dos quais um paciente usou por 7 dias e o outro paciente usou em uma crise de asma. Em 41/218 (18,9%) casos existia o relato de uso de antibiótico nos últimos 3 meses. Os antibióticos foram: betalactâmicos (n=35/41; 85,4%); macrolídeos (n=4/41; 9,8%); cloranfenicol (n=1/41; 2,4%) e sulfametoxazol/trimetoprim (n=1/41; 2,4%).

Tabela 5. Fatores de risco para MRSA

Fator de risco	n	Proporção da amostra total (218), %
Doença de base		
Pulmonar, n (%)	9 (37,5%)	4,1
Doenças genéticas, n (%)	6 (25%)	2,8
Trato gastrointestinal, n (%)	4 (16,7%)	1,8
Sistema nervoso, n (%)	2 (8,3%)	0,9
Vias aéreas superiores, n (%)	2 (8,3%)	0,9
Doenças falciforme, n (%)	1 (4,2%)	0,5
Total, n (%)	24 (100%)	11,0
Hospitalização prévia		
Ano prévio, n (%)	35 (51,5%)	16,1
Há mais de 1 ano, n(%)	33 (48,5%)	15,1
Total, n (%)	68 (100%)	31,2
Cirurgia	19	8,7
Queimadura	1	0,5
Uso de corticóide	2	0,9
Uso de antibiótico nos últimos 3 meses		
Betalactâmicos, n (%)	35 (85,4%)	16,1
Macrolídios, n (%)	4 (9,8%)	1,8
Cloranfênicol, n (%)	1 (2,4%)	0,5
Sulfametoxazol-Trimetoprim, n (%)	1 (2,4%)	0,5
Total, n (%)	41 (100%)	18,9

VII.4. Avaliação Laboratorial

Registro do valor de hemoglobina foi encontrado em 192 (88,1%) casos e 102/192 (53%) tinham anemia. Contagem de leucócitos foi realizada até o dia da admissão em 128/218 (58,7%) casos, dos quais 52 (41%) apresentavam alterações: leucocitose (n=50/52; 96,2%) e leucopenia (n=2/52; 3,8%). Na admissão, a média e a mediana da velocidade de hemossedimentação foram 31 ± 13 mm/hr e 30 mm/hr, respectivamente (variação de 3 a 57 mm/hr). Culturas foram realizadas em 78/218 (35,8%) casos, das quais 74 (33,9%) foram negativas (sangue [n=70/74; 94,6%], urina [n=2/74; 2,7%], secreção ocular [n=1/74; 1,3%] e secreção da lesão [n=1/74; 1,3%]) (Tabela 6). Nas culturas positivas (secreção da lesão [n=2/4; 50%], secreção ocular [n=1/4; 25%] e secreção nasal [n=1/4; 25%]) cresceu *S. aureus* (Tabela 6). As cepas testadas foram susceptíveis à meticilina, aminoglicosídeos, quinolonas, clindamicina, rifampicina, glicopeptídeo e trimetoprim-sulfametoxazol, duas cepas foram resistentes à penicilina e uma à eritromicina.

Tabela 6. Culturas realizadas

Meio da cultura	negativas para <i>S. aureus</i> , n (%)		positivas para <i>S. aureus</i> , n (%)	
	n	(%)	n	(%)
Sangue	70	(94,6)	0	(0)
Urina	2	(2,7)	0	(0)
Secreção da lesão	1	(1,3)	2	(50)
Secreção ocular	1	(1,3)	1	(25)
Secreção nasal	0	(0)	1	(25)
Total	74	(100)	4	(100)

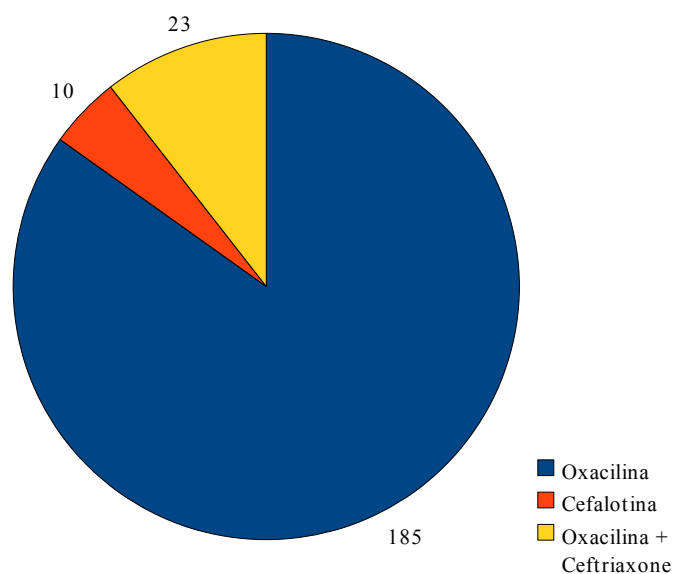
VII.5. Tratamento para o quadro de celulite

Oxacilina foi utilizada em 208 (95%) casos e cefalotina, em 10 casos (Tabela 7). Em apenas 1 caso, oxacilina foi substituída para outro antibiótico de espectro de ação diferente (vancomicina) no quarto dia de hospitalização. No entanto, neste paciente, oxacilina foi introduzida novamente, no dia seguinte, e a vancomicina foi suspensa.

Ceftriaxona e oxacilina foram usados concomitantemente em 23/218 (10,5%) casos, a partir da admissão (Tabela 7), e em todos estes casos a localização da celulite foi na cabeça, dentre estes, 18 (78%) foi periorbitária. Havia causa precipitante em 15 (65%) casos e as principais foram sinusite (n=5; 33,3%), conjuntivite (n=3; 20%) e ambos (n=3; 20%), mastoidite (n=2; 13,3%), trauma (n=1; 6,6%) e cárie dental (n=1; 6,6%). Oxigenoterapia foi administrada em um caso no terceiro dia de hospitalização por causa de broncoespasmo e urticária.

Tabela 7. Tratamento para celulite

Antibiótico	n	%
Oxacilina	185	84,9
Cefalotina	10	4,6
Oxacilina + Ceftriaxone	23	10,5
Total	218	100

Gráfico 2. Tratamento para celulite

VII.6. Evolução na enfermaria

Todos os pacientes tiveram alta hospitalar devido a melhora clínica; o tempo de hospitalização variou de 1 dia até 25 dias e o tempo médio foi $7 \pm 3,82$ dias. Ao se comparar o tempo médio de duração da hospitalização entre os subgrupos de pacientes com e sem doença de base e entre os subgrupos de pacientes com e sem complicação não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($P=0,54$ e $P=0,06$, respectivamente). Nenhum paciente foi a óbito, precisou de cuidados intensivos ou apresentou sequelas. Dos 218, 40 casos (18,3%) apresentaram complicação no curso da hospitalização: abscesso ou coleção ($n=35/40$; 87,5%) e complicações oculares ($n=5/40$; 12,5%) (2 proptose, 1 pseudostrabismo devido à edema, 1 diplopia e 1 conjuntivite

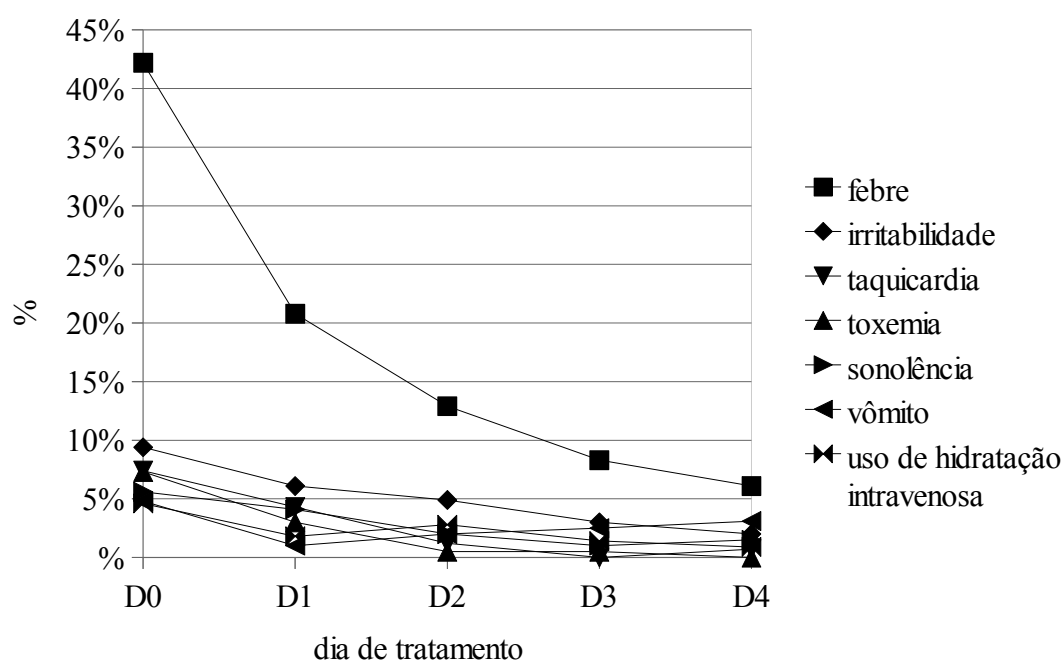
hemorrágica com pseudomembrana).

Considerando-se todos os 218 casos, ao comparar as frequências diárias dos achados clínicos durante a hospitalização, diferenças estatisticamente significantes foram encontradas: febre, admissão (D0) (42,2%), primeiro dia (D1) (20,8%), segundo dia (D2) (12,9%) terceiro dia (D3) (8,3%), quarto dia (D4) (6,1%); $P < 0,01$ comparando-se D0 vs. D1, D2, D3, D4; D1 vs. D3, D4 e $P = 0,02$ e $0,04$ comparando-se D1 vs. D2 e D2 vs. D3, respectivamente; irritação, D0 (9,4%), D1 (6,1%), D2 (4,9%), D3 (3%), D4 (2%) e $P = 0,03$ comparando-se D0 vs. D2, $< 0,01$ comparando-se D0 vs. D3, D4, e $0,02$ comparando-se D1 vs. D3, D4; taquicardia, D0 (7,4%), D1 (4,3%), D2 (1,2%), D3 (0%), D4 (0,7%); $P \leq 0,03$ comparando-se D0 vs. D2, D3, D4; toxemia, D0 (7,3%), D1 (3%), D2 (0,5%), D3 (0,5%), D4 (0%); $P = 0,02$ comparando-se D0 vs. D1 e $< 0,01$ comparando-se D0 vs. D2, D3, D4; sonolência, D0 (5,6%), D1 (4,1%), D2 (2%), D3 (1%), D4 (1,5%) e $P = 0,04$ comparando-se D0 vs. D4 ou D1 vs. D3; vômito, D0(4,8%), D1 (1%), D2 (2%), D3 (2,5%), D4 (3,1%) e $P = 0,03$ comparando-se D0 vs. D1; hidratação venosa, D0 (4,6%), D1 (1,8%), D2 (2,8%), D3 (1,4%), D4 (0,9%) e $P \leq 0,04$ comparando-se D0 vs. D1 e D0 vs. D4 (Tabela 8) (Gráfico 3).

Tabela 8. Proporção das frequência diárias dos parâmetros clínicos estatisticamente significantes durante a hospitalização de todos os pacientes com celulite

Parâmetro clínico	Dia de internamento				
	D0	D1	D2	D3	D4
Febre %	42,2	20,8	12,9	8,3	6,1
Irritabilidade %	9,4	6,1	4,9	3	2
Taquicardia %	7,4	4,3	1,2	0	0,7
Toxemia %	7,3	3	0,5	0,5	0
Sonolência %	5,6	4,1	2	1	1,5
Vômito %	4,8	1	2	2,5	3,1
Uso de hidratação intravenosa %	4,6	1,8	2,8	1,4	0,9

Gráfico 3. Proporção das frequências diárias dos achados clínicos estatisticamente significantes durante os cinco primeiros dias de hospitalização de todos os pacientes com celulite



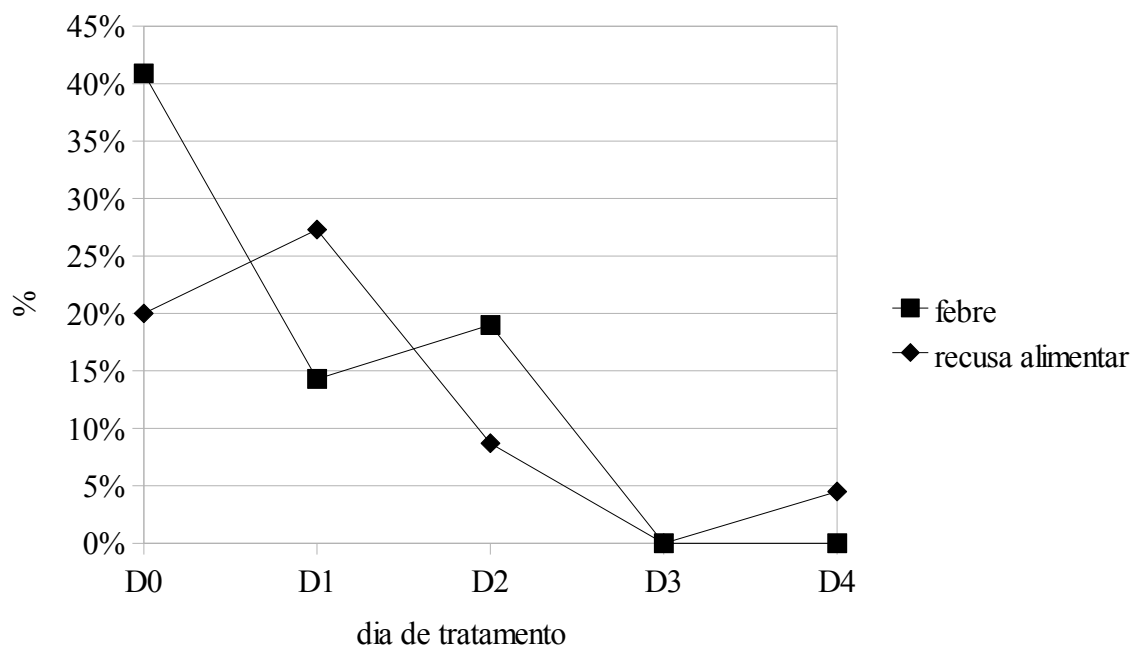
Analisando-se apenas os pacientes que receberam oxacilina mais ceftriaxone, diferenças estatisticamente significantes foram encontradas nas frequências de febre entre D1 e D2 (40,9% vs. 14,3%, $P=0,03$), D1 e D4 (40,9% vs. 0%, $P<0,01$), D1 e D5 (40,9% vs. 0%, $P<0,01$) e nas frequências de recusa alimentar no D2 vs. D4 (27,3% vs. 0%, $P=0,03$) (Tabela 9) (Gráfico 4). Ao excluir os pacientes que fizeram tratamento também com ceftriaxone, as diferenças estatisticamente significantes nas frequências de

sonolência e hidratação intravenosa, observadas anteriormente, não foram encontradas.

Tabela 9. Proporção das frequências diárias dos achados clínicos durante a hospitalização dos pacientes tratados com oxacilina + ceftriaxone

Parâmetro clínico	Dia de hospitalização				
	D0	D1	D2	D3	D4
Febre %	40,9	0,1	0,2	0,0	0,0
Recusa alimentar %	0,2	0,3	0,1	0,0	0,0

Gráfico 4. Proporção das frequências diárias dos achados clínicos estatisticamente significantes durante os cinco primeiros dias de hospitalização dos pacientes com celulite tratados concomitantemente com oxacilina e ceftriaxone



Dentre todos os casos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nas frequências diárias de recusa alimentar, diarreia, dificuldade de respirar e taquipnéia (Tabela 10). Nenhum paciente apresentou abaulamento de fontanela, cianose ou convulsão. Ao se analisar os pacientes com doença de base isoladamente, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as frequências de febre comparando-se D1 e D4 ou D5 ($p=0,02$ e $p=0,03$, respectivamente).

Tabela 10. Proporção das frequência diárias dos parâmetros clínicos sem significância estatística durante a hospitalização de todos os pacientes com celulite

Parâmetro clínico	Dia de internamento				
	D0	D1	D2	D3	D4
Recusa alimentar %	13,9%	15,8%	13,4%	11,8%	11,9%
Diarreia %	3,6%	2,9%	2,8%	6,2%	3,5%
Dificuldade de respirar %	2,0%	1,9%	1,4%	0,5%	0,5%
Taquipnéia %	76,4%	73,6%	72,2%	74,3%	69,0%

Os fatores prognósticos para prever melhor da febre analisados através das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram patologia de base, uso prévio de antibiótico, localização da celulite e uso de ceftriaxona associado à oxacilina ou cefalotina durante a hospitalização. Nenhuma destas análises mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com ou sem o fator prognóstico (Gráfico 5).

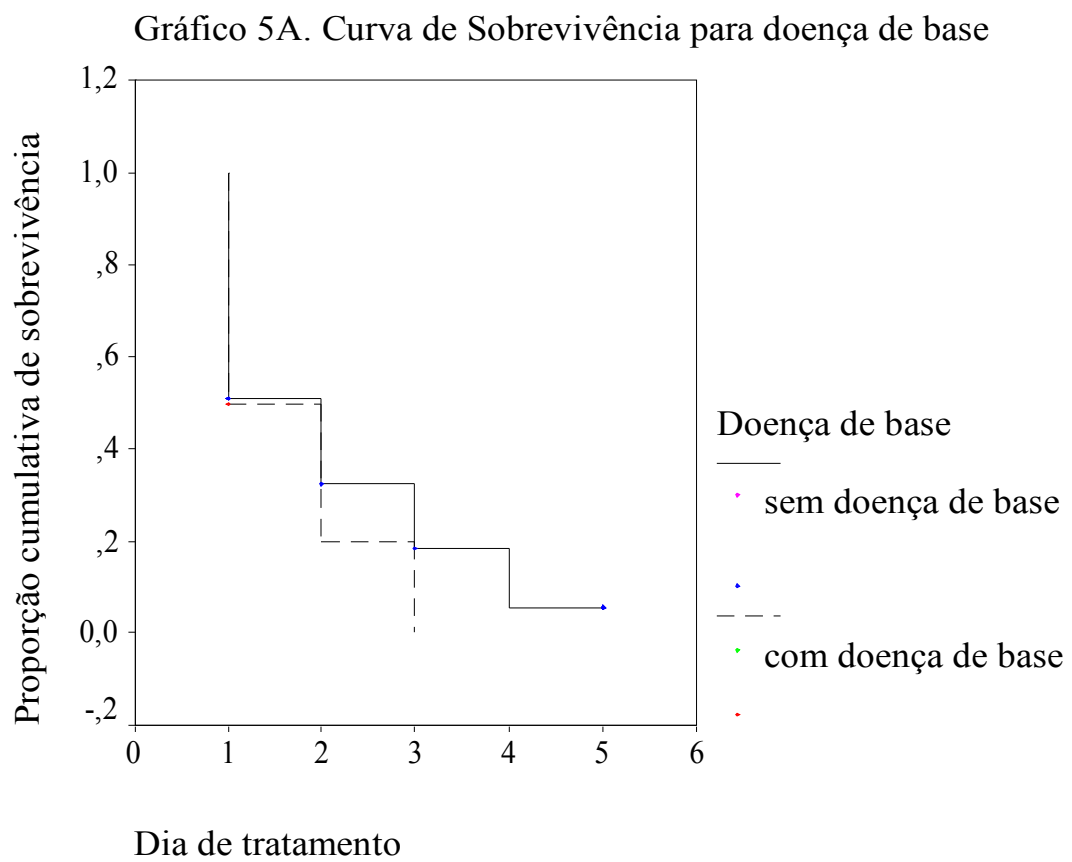
Gráfico 5. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier

Gráfico 5B. Curva de sobrevivência para uso prévio de antibióticos

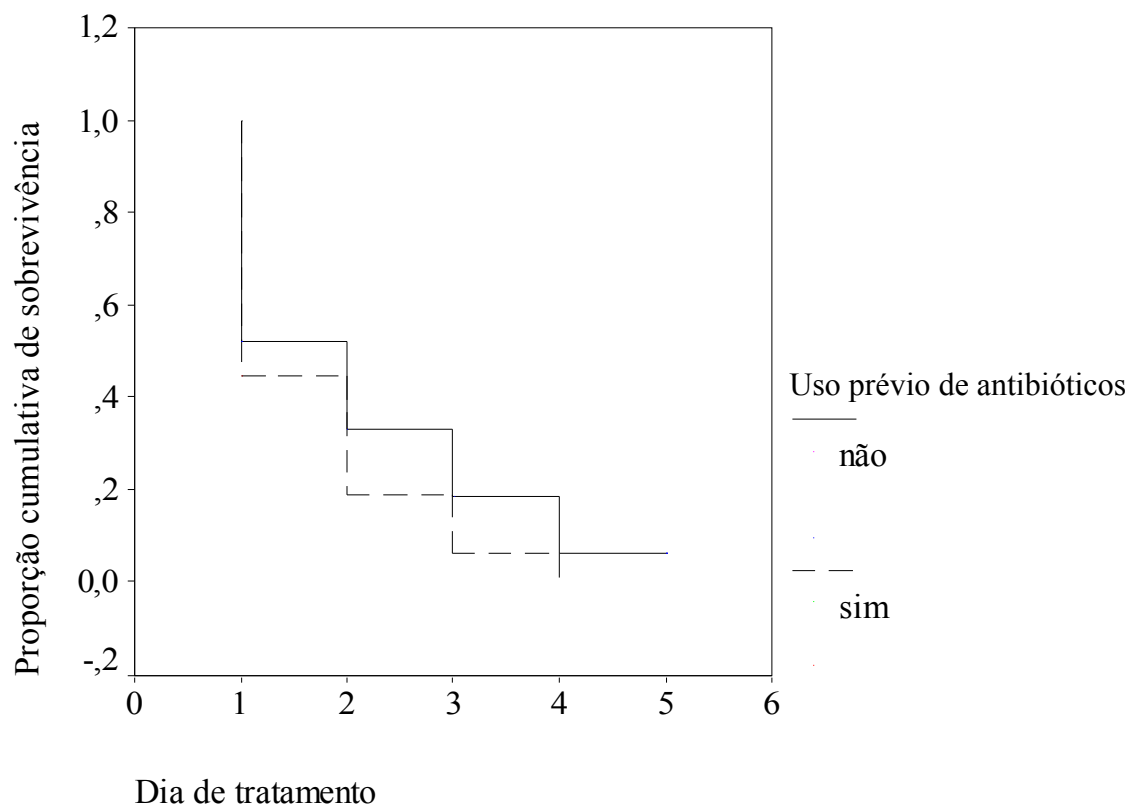


Gráfico 5C. Curva de sobrevivência para uso de ceftriaxone

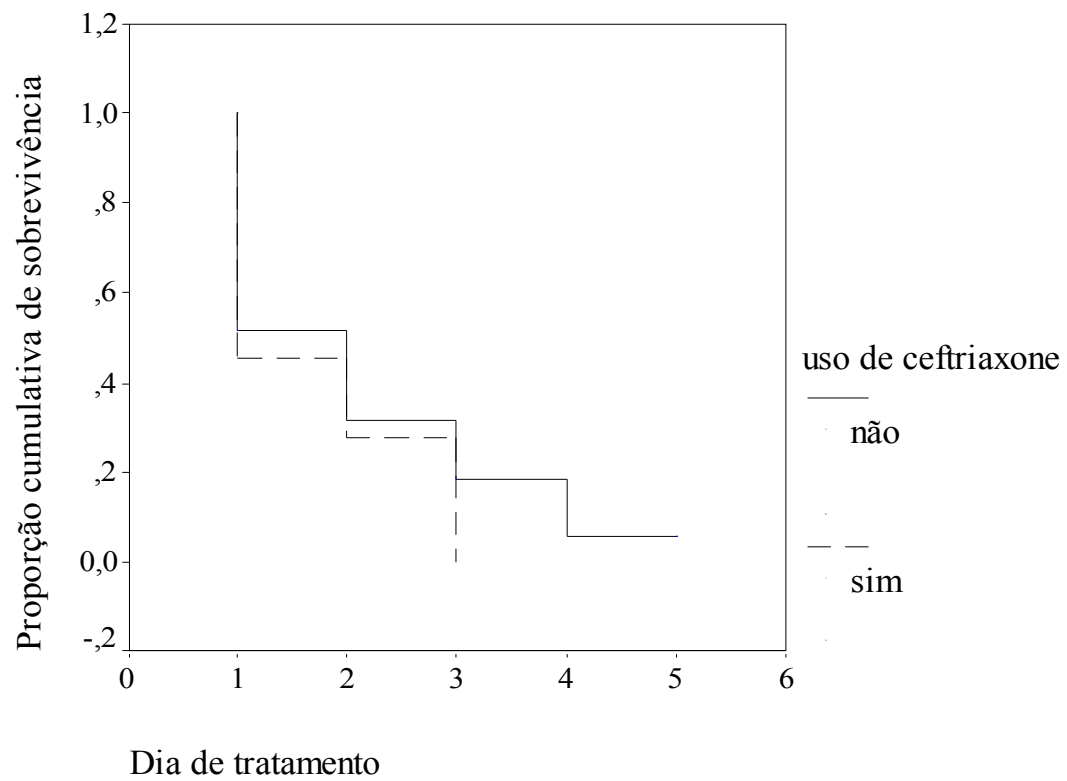
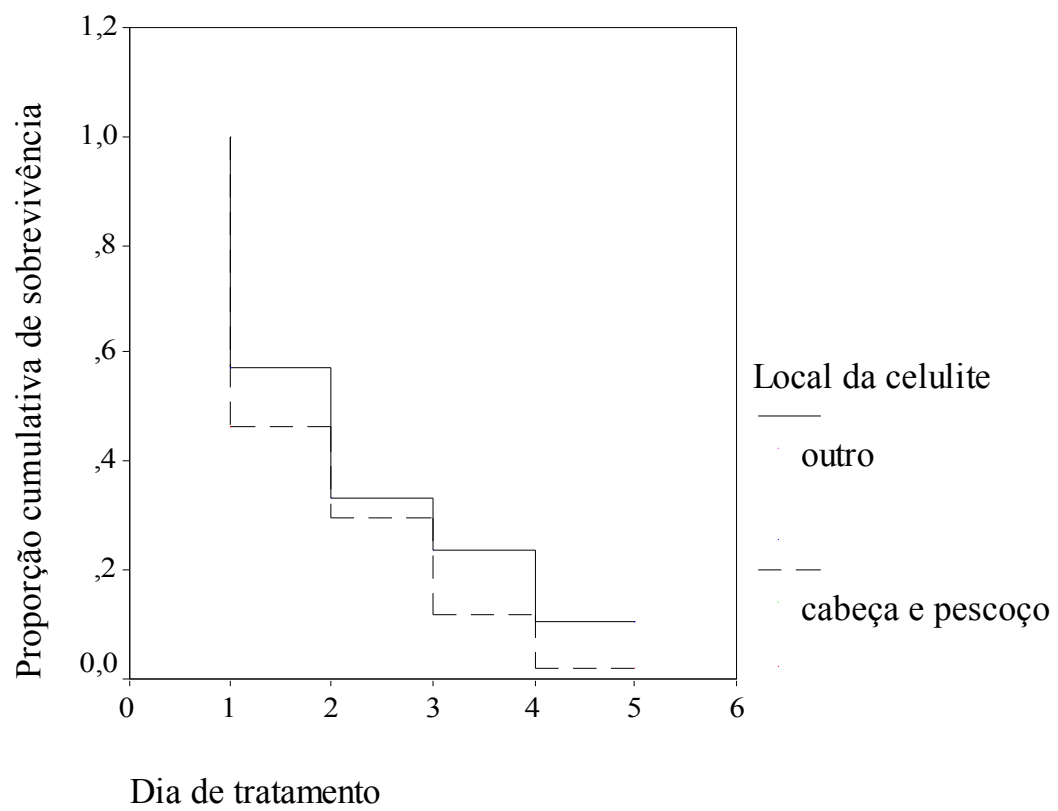


Gráfico 5D. Curva de sobrevivência para local da celulite



VIII. DISCUSSÃO

VIII.1. Desfecho clínico dos pacientes com celulite tratados com oxacilina ou cefalotina

De acordo com os resultados apresentados, é possível observar a efetividade clínica da oxacilina e da cefalotina no tratamento de pacientes hospitalizados por celulite. Não houve mudança de tratamento para antibióticos com espectro de ação diferente da oxacilina ou cefalotina, todos os pacientes obtiveram alta hospitalar devido à melhora clínica, nenhum paciente foi à óbito, necessitou de cuidados intensivos ou apresentou seqüela. Complicação foi detectada em 18% dos casos, porém estas foram intercorrências agudas, que foram resolvidas no curso da hospitalização.

Um estudo realizado por Nascimento-Carvalho et al. (2008) no mesmo hospital do presente estudo com a mesma população de referência e cujo ponto de partida foram os registros microbiológicos de culturas, mostrou uma frequência de 4,9% de infecção por CA-MRSA (Nascimento-Carvalho et al, 2008). No entanto, no presente estudo, a efetividade clínica da oxacilina ou cefalotina no tratamento hospitalar de celulite pode ser observada.

Estes dois resultados em uma mesma população de referência está em concordância com outros estudos (Lee, 2004; Moran et al, 2006; Teng et al, 2009), os quais relatam a possibilidade de se atingir resultados satisfatórios no tratamento de infecções de pele e tecido mole causados por CA-MRSA, mesmo utilizando antibióticos

com espectro de ação inadequado para este tipo de patógeno.

Em uma revisão sobre conduta de infecções de pele e tecido mole em serviços de emergência, Abrahamian et al (2008) comentam sobre a falta de concordância em relação ao espectro de ação dos antimicrobianos utilizados para o tratamento destas infecções quando o agente etiológico é CA-MRSA (Abrahamian et al, 2008). Os autores discutem também se há necessidade de antibioticoterapia nos casos de infecções purulentas leves, nas quais procedimentos cirúrgicos como incisão e drenagem parecem ser mais importantes na terapia inicial do que a instituição de tratamento medicamentoso para se obter resultados clínicos melhores (Abrahamian et al, 2008). Dessa forma, apenas em regiões onde a prevalência dos isolados de CA-MRSA é maior do que 10% recomenda-se a utilização empírica de agentes ativos contra este patógeno no tratamento das infecções de pele e tecido mole purulentas ou não purulentas (Kaplan, 2006; Abrahamian et al, 2008).

Dados diferentes foram encontrados em outros estudos que abordam características e desfechos de pacientes com infecção por CA-MRSA ou CA-MSSA (Cohen et al, 2004; Davis et al, 2007; Ruhe et al, 2007); nestes trabalhos, CA-MRSA como agente etiológico de infecção de pele e tecido mole foi um preditor independente para falha clínica em pacientes que obtiveram tratamento inicial com antibióticos inadequados para tal patógeno. Ruhe et al. (2007) compararam pacientes apresentando infecção por CA-MRSA e que foram submetidos à terapia antibiótica adequada com aqueles que receberam antibióticos inadequados para o quadro infeccioso, sendo que falha no tratamento foi o desfecho primário. Características da amostra estudada por

Ruhe et al. (2007) que diferiram das características do grupo de casos deste estudo foram: mediana de idade foi 47 anos, 5% usava substâncias psicoativas injetáveis, 17% era portador de diabetes mellitus, pacientes com abscessos foram incluídos no estudo sendo que esta foi a infecção de pele e tecido mole mais comum. Davis et al. (2007) incluíram em um estudo prospectivo de caso-controle pacientes que apresentaram culturas positivas para *S. aureus* em quatro hospitais de ensino na região centro-oeste dos Estados Unidos, eles compararam os desfechos de pacientes com infecções comunitárias por MRSA e pacientes com infecções comunitárias por MSSA, sendo as medianas de idade 46 e 53 anos, respectivamente. A associação de infecção por MRSA com falha clínica e a taxa de cura entre pacientes com infecção de pele e tecido mole por CA-MRSA tratados com antibióticos concordantes foram estatisticamente significantes, a variável tratamento cirúrgico não influenciou este resultado. Cohen et al. (2004) revisaram, retrospectivamente, estudantes de escolas de ensino médio e ensino superior atendidos no serviço de saúde da Universidade do Texas devido à infecção por CA-MRSA; este estudo possui uma amostra restrita de 10 pacientes, que apresentaram cultura positiva para MRSA, idade variou de 19 à 45 anos (mediana de 23 anos), presença de abscesso foi incluída, sendo 73% dos episódios; por outro lado, apenas 50% dos pacientes obtiveram procedimento cirúrgico.

É importante salientar que os desfechos favoráveis relatados anteriormente ocorrem em pacientes com infecções leves, no entanto nos episódios de infecções graves nas quais CA-MRSA é possível patógeno causador, como pneumonia complicada ou sepse, deve-se instituir o uso de antibióticos ativos no tratamento inicial contra este tipo

de bactéria (Maltezou et al, 2006; Kaplan, 2006).

S. aureus é o principal agente etiológico de celulite; contudo outros patógenos sensíveis à oxacilina ou cefalotina e ao ceftriaxone podem causar este tipo de infecção como as bactérias do gênero *Streptococci*. Dessa forma, esta possibilidade também pode contribuir para o desfecho favorável observado no presente trabalho (Givner et al, 2000; Tanir et al, 2006; Moran et al, 2006).

VII.2. Evolução clínica dos pacientes com celulite durante o tratamento com oxacilina ou cefalotina

O presente estudo incluiu apenas pacientes hospitalizados. Por esta razão, sinais e sintomas de gravidade, os quais fazem parte dos critérios de internamento (Eron, 2003), foram utilizados para a avaliação da melhora clínica nos primeiros cinco dias de tratamento com oxacilina ou cefalotina.

Alguns sinais de gravidade são aqueles que definem síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) pediátrica (Goldstein, 2005). Dentre os critérios de SRIS, foi observado que febre e taquicardia são importantes sinais no acompanhamento dos pacientes. Leucocitose ou leucopenia também fazem parte da definição de SRIS em pediatria e 41% dos casos apresentaram anormalidades na contagem de leucócitos no momento da admissão, sendo este um outro importante parâmetro a ser investigado em pacientes com celulite associada a sinais de gravidade no exame físico. Taxa da velocidade de hemossedimentação não foi importante na avaliação laboratorial nesta

casuística.

Além dos critérios de SRIS, outros sinais e sintomas sistêmicos que são utilizados para definição de gravidade do quadro e necessidade de hospitalização foram incluídos na avaliação da admissão e evolução dos pacientes no presente estudo, os parâmetros que apresentaram decréscimo estatisticamente significantes e, por isso, sugerem evolução clínica favorável foram toxemia, vômito, sonolência, irritabilidade e uso de hidratação intravenosa (Eron, 2003).

Nos casos em que ceftriaxone foi utilizado em concomitância com oxacilina ou cefalotina, recusa alimentar foi um parâmetro clínico que apresentou diminuição da frequência estatisticamente significativa ao longo do tratamento. Este fato pode ter ocorrido, porque todas as crianças tratadas com este antibiótico apresentavam celulite em face e esta localização da infecção provavelmente interferiu na aceitação alimentar. Neste grupo de pacientes, houve um decréscimo na frequência da febre mais precoce do que na análise de todos os pacientes em conjunto. Não há outro estudo que avalie pacientes da faixa etária pediátrica com celulite facial tratados com ceftriaxone e oxacilina. Em um estudo na Arábia Saudita, sobre pacientes admitidos com celulite orbital, cefalosporinas foram utilizadas em 90% dos casos e, dentre estes, houve combinação com penicilinas em apenas 3%, no entanto os autores não avaliam a evolução clínica dos pacientes, eles discutem que um atraso no tratamento com antibióticos sistêmicos e drenagem cirúrgica podem resultar em perda da visão (Chaudhry, 2007). Além disso, a maioria dos casos de celulite facial no presente estudo, foi periorbitária, a qual difere da celulite orbital em relação à anatomia, fator de risco,

complicações e conduta (Sampaio, 2001; Velasco e Cruz et al; 2007).

Embora celulite seja uma infecção aguda e a recuperação clínica seja rápida quando tratamento adequado é instituído, o tempo de hospitalização variou de 1 a 25 dias. A comparação dos tempos de hospitalização entre os pacientes com ou sem doença de base e entre os pacientes com ou sem complicação durante a hospitalização não mostraram significância estatística. Assim, no presente estudo não foi possível encontrar uma associação entre prolongamento da duração da hospitalização e presença de doença de base ou complicação.

Apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre as frequências de diarreia durante os quatro primeiros dias de hospitalização, observou-se um aumento na frequência de diarreia no terceiro dia de hospitalização. Este fato, está de acordo com um outro trabalho realizado na mesma cidade, no qual a principal causa de infecção nosocomial na população pediátrica foi gastroenterite (Moreira et al, 2009).

O único paciente que necessitou de oxigenoterapia havia relato de um episódio de broncoespasmo e urticária, podendo ser relacionado com uma resposta de hipersensibilidade e não uma progressão da infecção.

VIII.3. Características clínicas e do diagnóstico de pacientes admitidos com celulite

O diagnóstico de celulite é essencialmente clínico, baseado nos sinais e sintomas inflamatórios locais, porém dados apresentados neste estudo e em outros (Hepburn, 2004; Lio, 2009) relatam que não é necessária a presença de todos os quatro sinais

clássicos de inflamação para diagnosticar esta doença. Além disso, febre não é um achado obrigatório no momento da admissão – relatada pelo acompanhante ou documentada no exame físico – para se diagnosticar celulite (Stevens, 2005; Abrahamian, 2008).

A localização da celulite foi na cabeça em 71% dos casos e, dentre todos os casos, 47,7% foi periorbital. Este resultado está em concordância com estudos prévios que avaliam crianças hospitalizadas por celulite (Tanir, 2006; Sadow & Chamberlain, 1998). Este fato pode estar associado à concomitância de celulite facial e algumas das indicações de hospitalização em pacientes com infecções de pele e tecido mole, no entanto não é possível demonstrar neste estudo a frequência de celulite facial em cada grupo de pacientes que apresentam os critérios de hospitalização (Eron, et al., 2003; Howe & Jones 2004; Goldstein et al., 2005; Stevens et al., 2005; Abrahamian et al., 2008). Além disso, em determinados casos celulite periorbitária é considerada como indicação de hospitalização pelo impossibilidade de definição se a lesão atingiu a região orbitária ou pelo potencial de progressão da lesão (Howe & Jones 2004). As indicações para hospitalização citadas na literatura são: evidência de toxicidade sistêmica – febre, toxemia, confusão mental, vômito, taquipnéia, instabilidade hemodinâmica com taquicardia e hipotensão e leucocitose associada; lesões múltiplas ou lesão única extensa; imunocomprometimento; doença de base com potencial para complicação como diabetes ou doenças dermatológicas; celulite orbitária com sinais e sintomas oftalmológicos ou neurológicos, com impossibilidade de realização do exame clínico e da definição se a lesão é orbitária ou peri-orbitária; celulite precedida por mordida; falha

terapêutica com antibióticos por via oral ou após drenagem cirúrgica; incapacidade de deglutição de medicamentos ou vômito intratável; questões socioeconômicas (Eron, et al., 2003; Howe & Jones 2004; Goldstein et al., 2005; Stevens et al., 2005; Abrahamian et al., 2008).

A diferença dos tempo de sobrevivência para melhora da febre entre pacientes com ou sem doença de base não foi estatisticamente significante; porém os pacientes com doença de base apresentaram decréscimo na frequência de febre apenas entre D0 e D3 e D4, por outro lado, a análise do grupo de todos os pacientes evidenciou decréscimo significante entre D0 e D1, D2, D3 e D4. Ordoñez et al (Ordoñez et al, 2006) encontraram baixa mortalidade em pacientes hospitalizados com infecção de tecido mole, a menos que apresentasse doença crônica. Estes fatos sugerem que este grupo de pacientes deve receber atenção maior.

A paciente portadora do vírus da imunodeficiência humana (HIV), de acordo com a classificação do centro para prevenção e controle de doenças do governo dos Estados Unidos (CDC) para as categorias imunológicas baseada na contagem de linfócitos T CD4+ específica para idade, não apresentava evidência de supressão e não possuía manifestações clínicas de imunodeficiência ou critérios definidores de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (CDC, 2008); assim este caso pôde ser analisado no grupo de pacientes sem doença de base.

VIII.4. Avaliação microbiológica dos pacientes com celulite tratados com oxacilina ou cefalotina

Todas as culturas de sangue foram negativas por causa da baixa taxa de positividade em infecções de pele e tecido mole não complicadas (Sadow & Chamberlain, 1998; Stevens, 2005; Abrahamian et al, 2008). Nas culturas positivas, foi isolado *S. aureus* e os meios foram secreção nasal, ocular ou da lesão. As cepas foram susceptíveis a um largo espectro de antibióticos, como metilina (MSSA) e aos antibióticos que têm sido utilizados como primeira escolha em serviços de emergência, onde a prevalência e a importância de CA-MRSA é alta, como clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprim, quinolona ou glicopeptídeos (Eady & Cove, 2003; Purcell, 2005; Pallin, 2008).

IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Realização de estudos que incluam celulite com coleção purulenta, devido à importância deste tipo de infecção na conduta terapêutica.

Pesquisar outras formas de infecção por *S. aureus*, principalmente as infecções causadas por CA-MRSA.

Estudar um grupo maior de pacientes tratados com oxacilina e ceftriaxone simultaneamente para celulite facial.

X. CONCLUSÕES

1. Oxacilina ou cefalotina são clinicamente efetivas no tratamento de pacientes hospitalizados por celulite sem coleção purulenta, na faixa etária pediátrica.

2. Não foi encontrada falha terapêutica na casuística.

3. Febre, taquicardia, toxemia, vômito, sonolência irritabilidade e uso de hidratação intravenosa são parâmetros clínicos que apresentam melhora na evolução do tratamento de pacientes da faixa etária pediátrica hospitalizados por celulite sem coleção purulenta.

4. O diagnóstico clínico de celulite não é realizado com a presença concomitante de todos os quatro sinais clássicos de inflamação e febre. A maioria dos casos de hospitalização por celulite é localizada na cabeça.

XI. SUMMARY

CLINICAL EVOLUTION OF CHILDREN HOSPITALIZED WITH CELLULITIS TREATED WITH OXACILLIN OR CEFALOTIN. Background: cellulitis is an important cause of hospitalization in pediatrics and therapeutics must consider changings on resistance profile of *Staphylococcus aureus*, because it is the main pathogen of cellulitis. Objective: evaluate the clinical evolution of children hospitalized with cellulitis treated with oxacillin or cefalotin. Methodology: retrospective cohort study enrolled all children (age <18 years) who were hospitalized, from 2001 to 2008, with cellulitis and treated with oxacillin or cefalotin (≥ 100 mg/Kg/day) at the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, Federal University of Bahia. Comparison of frequencies of clinical evolution between the days of hospitalization was performed with McNemar test. Kaplan-Meier Survival Analysis was utilized to evaluate time of survival of prognostic factors. Results: From 218 cases included, median age was 2 years and 56.7% was male. Frequencys inflammatory signs and symptoms used in the clinical diagnosis were: swelling 91.3%, redness 81.7%, warmth 47.2% and tenderness 31.7%. The majority of cellulitis location was solely in head (71.1%) and among all cases, it was periorbital in 47.7%. All patients were discharged due to clinical recovery and the mean length oh hospitalization was 7 ± 4 days; none of the patients died, needed intensive care or had sequels. Ceftriaxone and oxacillin were concomitantly used in 23 (10.6%) cases, on the first day of admission; in all cases the localization of cellulitis was in head. Overall, by comparing the daily frequency of clinical findings during

hospitalization, significant differences were found in frequency of fever, toxemia, irritability, somnolence, vomiting, tachycardia and intravenous hydration. By analyzing only the patients who received oxacillin or cefalotin plus ceftriaxone, significant differences were found on the decreases of frequency of fever and food refusal.

Conclusion: oxacillin or cefalotin remain the drugs of choice to treat cellulitis without purulent collection in regions where CA-MRSA is infrequent (<10%).

Key-words: 1. Cellulitis; 2. *Staphylococcus aureus*; 3. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; 4. Oxacillin; 5. Cephalothin; 6. Soft Tissue Infections.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrahamian FM, Talan DA, Moran GJ. Management of Skin and Soft-Tissue Infections in the Emergency Department. *Infectious Disease Clinics of North America*: 22, 89–116, 2008.
2. Anjos KS, Ferreira MME, Arruda MC, Ramos KS, Magalhães APR. Caracterização epidemiológica dos casos de varicela em pacientes internados em um hospital universitário da cidade do Recife. *Brazilian journal of epidemiology*, 12: 523-32, 2009.
3. Aramburu C, Harbarth S, Liassine N, Girard M, Gervaix A, Scherenzel J, Renzi G, Sudre P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland: first surveillance report. *Euro surveillance*, 11:42-3, 2006.
4. Babar TF, Zaman M, Khan MN, Khan MD. Risk factors of preseptal and orbital cellulitis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan*, 19: 39-42, 2009.
5. Biederman GR, Dodson TB. Epidemiologic review of facial infections in hospitalized pediatric patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 52:1042-5, 1994.
6. Brites C, Silva N, Sampaio-Sá M. Temporal Evolution of the Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Tertiary Hospital in Bahia, Brazil. A Nine-Year Evaluation Study. *The Brazilian Journal of Infectious*

- Diseases*, 10: 235-8, 2006.
7. Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of infections after trauma in children. *Journal of accident & emergency medicine*, 15: 162-7, 1998.
 8. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years --- United States, 2008. *MMWR Recommendations and Reports*, 57: 1-12, 2008.
 9. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nature Reviews. Microbiology*, 7: 629-41, 2009.
 10. Charalambous CP, Zipitis CS, Kumar R, Lipsett PA, Hirst P, Paul A. Soft tissue infections of the extremities in an orthopaedic centre in the UK. *Journal of Infection*, 46: 106-10, 2003.
 11. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Al-Rashed W, Al-Amri A, Al-Anezi F, Arat YO, Holck DE. Outcome of Treated Orbital Cellulitis in a Tertiary Eye Care Center in the Middle East. *Ophthalmology*, 114: 345-54, 2007.
 12. Chen CJ, Huang YC, Chiu CH, Su LH, Lin TY. Clinical features and genotyping analysis of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in Taiwanese children. *The Pediatric infectious disease journal*, 24: 40-5, 2005.
 13. Chira S, Miller LG. Staphylococcus aureus is the most common identified cause of cellulitis: a systematic review. *Epidemiology and infection*, 138: 313-7, 2010.

14. Cohen PR, Kurzrock R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: An emerging clinical problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 50: 277-80, 2004.
15. Cohen PR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: a review of epidemiology, clinical features, management, and prevention. *International Journal of Dermatology*, 46: 1–11, 2007.
16. Coyer SM. Anemia: Diagnosis and Management. *Journal of pediatric health care*, 19: 380-5, 2005.
17. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM, Manierski C, Singh A, Vager D, Haque NZ, Speirs K, Muder RR, Robinson-Dunn B, Hayden MK, Zervos MJ. Epidemiology and Outcomes of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Journal of clinical microbiology*, 45: 1705-11, 2007.
18. De Moraes BA, Cravo CAN, Loureiro MM, Solari CA, Asensi MD. Epidemiological Analysis of Bacterial Strains Involved in Hospital Infection in a University Hospital from Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 42: 201-7, 2000.
19. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution*, 8: 747–63, 2008.
20. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M and the SENTRY Participants Group. Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial

- Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clinical Infectious Diseases*, 32: S114–32, 2001.
21. Durand G, Bes M, Meugnier H, Enright MC, Forey F, Liassine N, Wenger A, Kikuchi K, Lina G, Vandenesch F, Etienne J. Detection of New Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones Containing the Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Gene Responsible for Hospital- and Community-Acquired Infections in France. *Journal of Clinical Microbiology*, 44: 847–53, 2006.
 22. Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Current opinion in infectious diseases*, 16: 103-24, 2003.
 23. Egidio JM, Barros ML. Preliminary study of community-acquired *Staphylococcus aureus* infection in Manaus Hospital, Amazonia Region, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36: 707-9, 2003.
 24. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Archives of disease in childhood*, 91: 351-6, 2006.
 25. Elston DM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56: 1-16, 2007.
 26. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision

- points. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 52: i3–17, 2003.
27. Fortes CQ, Espanha CA, Bustorff FP, Zappa BC, Ferreira AL, Moreira RB, Pereira NG, Fowler VG Jr, Deshmukh H. First Reported Case of Infective Endocarditis Caused by Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Not Associated With Healthcare Contact in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases*, 12: 541-3, 2008.
28. Fritz SA, Garbutt J, Elward A, Shannon W, Storch GA. Prevalence of and risk factors for community-acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococcus aureus colonization in children seen in a practice-based research network. *Pediatrics*, 121: 1090-8, 2008.
29. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 13: 90-8, 2009.
30. García JP, González FJC, Muñoz EB, Romo FG, Picazo JJ. Celulitis tras mordedura de gato *Revista española de quimioterapia*, 22: 221-3, 2009.
31. Gelatti LC, Sukiennik T, Becker AP, Inoue FM, do Carmo MS, Castrucci FM, Pignatari AC, Ribeiro LC, Bonamigo RR, d'Azevedo PA. Sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina adquirida na comunidade no sul do Brasil. Sepsis due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42: 458-60, 2009.

32. Givner LB, Mason EO, Barson WJ, Tan TQ, Wald ER, Schutze GE, Kim KS, Bradley JS, Yogev R, Kaplan SL. Pneumococcal Facial Cellulitis in Children. *Pediatrics*, 106: 1-4, 2000.
33. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine*, 6: 2-8, 2005.
34. Gubbay JB, McIntyre PB, Gilmour RE. Cellulitis in childhood invasive pneumococcal disease: a population-based study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 42, 354–8, 2006.
35. Guilarde AO, Turchi MD, Martelli CMT, Primo MGB, Batista LJA. Bacteremias em pacientes internados em hospital universitário/ Bacteremias at a teaching hospital: etiology, antimicrobial susceptibility pattern and risk factors for mortality. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 53: 34-8, 2007.
36. Hasanee K, Sharma S. Ophthalmic problem. *Canadian Family Physician*, 50: 359-67, 2004.
37. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of Short-Course (5 Days) and Standard (10 Days) Treatment for Uncomplicated Cellulitis. *Archives of internal medicine*, 164: 1669-74, 2004.
38. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, Leitch CD, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA*:

- the journal of the American Medical Association*, 279: 593-8, 1998.
39. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, Blumberg HM, King MD. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clinical Infectious Diseases*, 41: 159-66, 2005.
 40. Howe L, Jones NS. Guidelines for the management of periorbital cellulitis/abscess. *Clinical otolaryngology*, 29: 725-8, 2004.
 41. Huijsdens XW, van Santen-Verheuvcl MG, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Eijkelkamp BA, de Neeling AJ, Wannet WJ. Multiple cases of familial transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*, 44: 2994-6, 2006.
 42. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in Children. *American family physician*, 64: 1379-86, 2001.
 43. Kaplan SL. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Children. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 17: 113-9, 2006.
 44. Kroshinsky D, Grossman ME, Fox LP. Approach to the patient with presumed cellulitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 26:168-78, 2007.
 45. Lee MC, Rios AM, Aten MF, Mejias A, Cavuoti D, McCracken GH Jr, Hardy RD. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The*

- Pediatric infectious disease journal*, 23: 123-7, 2004.
46. Lio PA. The many faces of cellulitis. *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition*, 94: 50-4, 2009.
47. Liu IT, Kao SC, Wang AG, Tsai CC, Liang CK, Hsu WM. Preseptal and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized patients. *Journal of the Chinese Medical Association*, 69: 415-22, 2006.
48. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*, 111: 1265-73, 2003.
49. Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *International journal of antimicrobial agents*, 27: 87-96, 2006.
50. Manfredi R, Sabbatani S. Novel pharmaceutical molecules against emerging resistant gram-positive cocci. *The Brazilian journal of infectious diseases*, 14: 96-108, 2010.
51. McCaig LF, McDonald LC, Mandal S, Jernigan DB. *Staphylococcus aureus*-associated skin and soft tissue infections in ambulatory care. *Emerging Infectious Diseases*, 12: 1715-23, 2006.
52. McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 98: 745-52, 2005.
53. Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Sinusite aguda

- em crianças: estudo retrospectivo de complicações orbitárias. *Revista brasileira de oto-rino-laringologia*, 73: 81-5, 2007.
54. Micek ST, Hoban AP, Pham V, Doherty JA, Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Bacteremia increases the risk of death among patients with soft-tissue infections. *Surgical Infections*, 11: 169-76, 2010.
55. Mills AM, Chen EH. Are Blood Cultures Necessary in Adults With Cellulitis?. *Annals of emergency medicine*, 45: 548-9, 2005.
56. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *The New England Journal of Medicine*, 355: 666-74, 2006.
57. Nascimento-Carvalho CM, Lyra TG, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG. Resistance to Methicillin and Other Antimicrobials Among Community-Acquired and Nosocomial *Staphylococcus aureus* Strains in a Pediatric Teaching Hospital in Salvador, Northeast Brazil. *Microbial drug resistance*, 14: 129-31, 2008.
58. Nour M, Mastouri M, Nejma MB. Le staphylocoque doré résistant à la méticilline: émergence et bases moléculaires de la résistance. *Pathologie Biologie*, 53: 334-40, 2005.
59. Olivier C. Cellulites de l'enfant. *Archives de pédiatrie*, 8: 465s-7s, 2001.
60. Ordóñez FS, Jiménez JV, Conde AH, Sánchez AV, Lima JT, García JA, Costa IR, Ordóñez MAG, Alvarez EN, Cantes CR, Pérez MM. Epidemiological

- characteristics and mortality risk factors in patients admitted in hospitals with soft tissue infections. A multicentric STIMG (Soft Tissue Infections Malacitan Group) study results. *Anales de medicina interna*, 23: 310-6, 2006.
61. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C, Ensínck G, Kamiya de Macarrein M, Miranda MR, Ciriacci C, Hernández C, Casimir L, Rial MJ, Schenonne N, Ronchi E, Rodríguez Mdel C, Aprile F, De Ricco C, García Saito V, Vrátnica C, Pons L, Ernst A, Morinigo S, Toffoli M, Bosque C, Monzani V, Mónaco A, Pinheiro JL, López Mdel P, Maninno L, Sarkis C. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children: multicenter trial. *Archivos argentinos de pediatría*, 106: 397-403, 2008.
62. Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, Espinola JA, Hooper DC, Camargo Junior CA. Increased US Emergency Department Visits for Skin and Soft Tissue Infections, and Changes in Antibiotic Choices, During the Emergence of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Annals of emergency medicine*, 51: 291-8, 2008.
63. Patel M, Chettiar TP, Wadee AA. Isolation of *Staphylococcus aureus* and black-pigmented bacteroides indicate a high risk for the development of Ludwig's angina. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 108: 667-72, 2009.
64. Pereira LB, Gontijo B. Piodermites. In: Lpoez FA, Campos Júnior D (ed.),

- Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 1. ed., Manole: Barueri, 615-24p., 2007.
65. Purcell K, Fergie J. Epidemic of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A 14-Year Study at Driscoll Children's Hospital. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 159: 980-5, 2005.
66. Quintana AM, Fuentes LM, González AP, Matute EP, Santaella IO. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario con transmisión intrafamiliar. *Anales de pediatría*, 69: 577-92, 2008.
67. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, Newman D, Burke J, Mushtaq M, Huang A. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine*, 159: 2449-54, 1999.
68. Razera F, Stefani S, Bonamigo RR, Olm GS, Dias CAG, Narvaez GA. CA-MRSA em furunculose: relato de caso do sul do Brasil. *Anais brasileiros de dermatologia*, 84: 515-8, 2009.
69. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Santos RNS, Ferreira-Carvalho BT, Figueiredo AM. First Report of Infection with Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *Journal of clinical microbiology*, 43: 1985-8, 2005.
70. Rozenbaum R, Sampaio MG, Batista GS, Garibaldi AM, Terra GM, Souza MJ, Vieira EN, Silva-Carvalho MC, Teixeira LA, Figueiredo AM. The first report in

- Brazil of severe infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Brazilian journal of medical and biological research*, 42: 756-60, 2009.
71. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft-Tissue Infections: Impact of Antimicrobial Therapy on Outcome. *Clinical Infectious Diseases*, 44: 777-84, 2007.
72. Sadow KG, Chamberlain JM. Blood Cultures in the Evaluation of Children With Cellulitis. *Pediatrics*, 101: e4, 1998.
73. Saïd-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Emerging Pathogen. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 24: 451-5, 2003.
74. Sampaio CM, Nossa LM, Ramos AP, Paim RA, Marback RL. Estudo clínico de celulite orbitária e pré-septal na infância. Orbital and preseptal cellulitis in childhood: a clinical study. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 64: 203-6, 2001.
75. Skiest DJ, Brown K, Cooper TW, Hoffman-Roberts H, Mussa HR, Elliott AC. Prospective comparison of methicillin-susceptible and methicillin-resistant community-associated *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients. *Journal of Infection*, 54: 427-34, 2007.
76. Stevens AM, Hennessy T, Baggett HC, Bruden D, Parks D, Klejka J. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* carriage and risk factors for skin infections,

- Southwestern Alaska, USA. *Emerging infectious diseases*, 16: 797-803, 2010.
77. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 41: 1373–406, 2005
78. Tanir G, Tonbul A, Tuygun N, Aydemir C, Ertan U. Soft Tissue Infections in Children: A Retrospective Analysis of 242 Hospitalized Patients. *Japanese journal of infectious diseases*, 59: 258-60, 2006.
79. Teng CS, Lo WT, Wang SR, Tseng MH, Chu ML, Wang CC. The role of antimicrobial therapy for treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, 42: 324-8, 2009.
80. Thikkurissy S, Rawlins JT, Kumar A, Evans E, Casamassimo PS. Rapid treatment reduces hospitalization for pediatric patients with odontogenic-based cellulitis. *American Journal of Emergency Medicine*, 28: 668–72, 2010.
81. Vairaktaris E, Moschos MM, Vassiliou S, Baltatzis S, Kalimeras E, Avgoustidis D, Pappas Z, Moschos MN. Orbital cellulitis, orbital subperiosteal and intraorbital abscess: report of three cases and review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 37: 132-6, 2009.
82. Velasco e Cruz AA, Demarco RC, Valera FCP, Santos AC, Anselmo-Lima WT, Marquezini RMS. Complicações orbitárias da rinossinusite aguda: uma nova

classificação. Orbital complications of acute rhinosinusitis: a new classification.

Revista brasileira de oto-rino-laringologia, 73: 684-8, 2007.

83. WHO, World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva, 2009.

84. Ziebold C, Kries Rv, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe Complications of Varicella in Previously Healthy Children in Germany: A 1-Year Survey. *Pediatrics*, 108: 1-6, 2001.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

MODELO DO FORMULÁRIO PADRONIZADO

Projeto de pesquisa: Falha terapêutica da oxacilina ou cefalotina em crianças com celulite não complicada

Nordem _____ Iniciais Pac _____ Prontuário(SMART) _____ Sexo (1)mas (2)fem
 Data nascimento ___/___/___ Data admissão no hospital ___/___/___ Idade _____
 Nome pai _____
 Nome mãe _____
 Endereço _____
 Telefones _____
 Peso ___kg ___/___/___ Altura ___cm ___/___/___ Local celulite _____
 Critério p/ diagnóstico de celulite (descrição do prontuário) _____

Tem porta de entrada: (1) sim (2) não Caso sim, qual: _____

Foi realizada cultura: (1) sim (2) não Caso sim, resultado _____

Quais e respectivas datas _____

Antibiograma (1) sensível (2) resistência intermediária (3) resistência plena (4) não realizado

Clindamicina () Cloranfenicol () Rifampicina () Teicoplanina ()

Sulfametoxazol-trimetoprim () Nitrofurantoína () Vancomicina ()

Ciprofloxacina () Imipenem () Eritromicina () Gentamicina ()

Amicacina () Meticilina () Cefalexina () Ceftriaxona ()

Outro _____ () Outro _____ ()

Evolução: (1) alta (2) óbito (ver atestado óbito) Data ___/___/___

Se alta (1) devido a melhora (2) SEM melhora (p. ex. a pedido) (3) não se aplica

Transferido p/ UTI (1) sim (2) não; caso sim, qdo ___/___/___ alta UTI ___/___/___

Complicações (1) sim (2) não; quais _____

Seqüelas (1) sim (2) não; quais _____

Necessidade de consentimento livre e esclarecido (1)sim (0)não

Consentimento informado (1)sim (0)não Quem _____ Data ___/___/___

Doença de base (1) sim (2) não (3) sr Qual _____

Cirurgia realizada (1) sim (2) não (3) sr Qual _____

Hospitalização prévia (1) sim (2) não (3) sr Qdo _____

Onde _____ Período _____

Imunodeficiência (1) sim (2) não (3) sr Qual _____

Tto _____

Uso prévio de corticóide (1) sim (2) não (3) sr Qual _____ Dose _____

Duração _____

Queimadura (1) sim (2) não (3) sr Qual _____ Quando _____

Uso prévio de antibiótico (1)sim (2)não (3) sr Qual _____ Quando _____

Estado vacinal (1) incompleto (2) completo (3) sr

Fonte de informação: (1) cartão de vacina (2) informante na hospitalização (3) sr

Uso cateter venoso central temporário (1) sim (2) não (3) sr Desde qdo ___/___/___

Projeto de pesquisa: Falha terapêutica da oxacilina ou cefalotina em crianças com celulite não complicada

Nordem _____

Qual _____

Uso cateter venoso central permanente (1) sim (2) não (3) sr Desde qdo ____/____/____

Qual _____

Datas						
DIA (Dia 1* = inicial)		1*	2	3	4	5
1. Paciente toxemiado {STONEMIA}	(1) não (2) sim (9) sr					
2. Aceitação alimentar {SACCEPTA}	(1) normal (2) diminuída (9) sr					
3. Vômitos {SVOMIT}	(1) não (2) sim (9) sr					
4. Diarréia {SDIARRE}	(1) não (2) sim (9) sr					
5. Estado sensorial {SESTSEN}	(1) normal (2) irritado (3) sonolento (4) coma (9) sr					
6. Fontanela {SFONTAN}	(1) normal (2) abaulada (8) não se aplica (9) sr					
7. Cianose {SCIANOS}	(1) não (2) sim (9) sr					
8. Dificuldade respirar {SDIFRESP}	(1) não (2) sim (9) sr					
9. Convulsão {SCONVULS}	(1) não (2) sim (9) sr					
10. Complicação local {SCOMPL}	Qual?					
11. Complicação distante {SCOMPD}	Qual?					

HEMOGRAMA: Data de coleta ____/____/____ Diferencial (1) automatizado (2) manual

Hemaócrito {LHEMATOR} _____ %
Hemoglobina {LHEMOGLR} _____ gr%
Leucograma {LLEUCOA} _____ /mm³ Linfóc Típicos {LTIPICOR} _____ %
 Neutrófilos {LNEUTROR} _____ % Linfóc Atípicos {LATIPICR} _____ %
 Bastões {LBASTONR} _____ % Monócitos {LMONOR} _____ %
 Segmentados {LSEGMENR} _____ % Basófilos {LBASOR} _____ %
Eosinófilos {LEOSINOR} _____ %
Linfócitos {LLINFOR} _____ % VHS (1^a hora) {LVSGA} _____

Projeto de pesquisa: Faixa terapêutica da oxacilina ou cefalotina em crianças com celulite não complicada

Nordem _____

Medidas **/ **Datas					
Dias	1º dia (início)	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia
FCX{SFCX}					
FRX{SFRX}					
TEMPX{STEMPX}					
Avaliação geral{SAVAL}					

*FC X: frequência cardíaca máxima do dia em qualquer momento

FR X: frequência respiratória máxima do dia em qualquer momento

TEMP X: temperatura axilar máxima do dia em qualquer momento

Avaliação geral: (1) criança calma (2) criança dormindo (3) criança agitada

**Registrar 9 se não foi registrada a observação

Tratamento para o quadro atual: antibiótico _____

Dose em cada aplicação (em mg) _____ intervalo entre as doses (em horas) _____

Data início ____/____/____ Data término ____/____/____

Registro Tratamento / Data					
Dias	1º dia (início)	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia
OXACILINA {SOXA}					
OUTRO ANTIBIÓTICO{EOUT}					
OXIGÊNIO {SOXIGE}					
HIDRATAÇÃO PARENTERAL{SHIDRATA}					
OUTRO: _____ QUAL? _____					

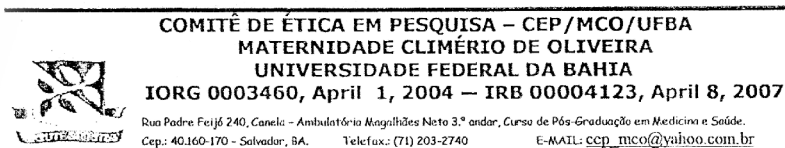
(1)Não (2)Sim

Orientação terapêutica pós-alta _____

Pesquisador _____ Data coleta dados ____/____/____

ANEXO 2

OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DO HUPES, APROVANDO
A INVESTIGAÇÃO



PARECER/RESOLUÇÃO N.º 32/2006.

Registro CEP. 40 – 03.03.06.

Título do Projeto. “ Falha terapêutica da oxacilina ou cefalotina em crianças com celulite não complicada”.

Patrocínio/Financiamento. Recursos próprios.

Pesquisadora Responsável: Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho, Professora Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, FAMEB/UFBA. “Curriculum Vitae” apenso.

Instituição: Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, Hospital Universitário Professor Edgar Santos, CPPHO/HUPES/UFBA.

Área do Conhecimento: 4.01, Nível T, Grupo III.

Objetivos. a) descrever a frequência de falha terapêutica nos pacientes pediátricos admitidos com celulite não complicada, tratados com oxacilina ou cefalotina; b) descrever a frequência dos agentes identificados como etiológicos nesta casuística; c) descrever o perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos agentes acima referidos e, d) identificar fatores de risco para falha terapêutica da oxacilina neste grupo de pacientes.

Sumário. Estudo do tipo coorte retrospectivo baseado na colheita de informações dos prontuários de 256 (duzentos e cinquenta e seis) crianças hospitalizadas com celulite em um hospital público universitário de Salvador que foram tratados com oxacilina ou cefalotina. Serão excluídos os casos que contenham presença de coleção, de abscesso de corpo estranho, de necrose e de osteomielite.

O instrumento a ser utilizado será uma ficha padronizada para a qual serão transcritas as informações como dados clínicos-demográficas, de modo a permitir a caracterização da casuística, a busca de fatores de risco e a comparação das variáveis de resultados (falha terapêutica).

Para os casos em que ocorram ausências de informações nos prontuários, a Investigadora tentará contato telefônico com o responsável legal pela criança solicitando deste (a), previamente, o consentimento na tentativa de obtenção dos dados.

A análise estatística abrange os testes exato de Fisher ou do qui-quadrado, o teste T de Student ou Mann-Whitney U, todos serão bicaudais com nível de significância de 5%.

Dr. Anabela
 Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
 Hospital Universitário Professor Edgar Santos



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
 MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007

Rua Padre Feijó 240, Correla – Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
 Cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. Telefax.: (71) 203-2740 E-MAIL: cep_mco@yahoo.com.br

Comentários. A fundamentação teórica está bem sedimentada. *“Esse trabalho visa contribuir para o melhor conhecimento da resposta terapêutica dos pacientes com celulite não complicada, tratados com antibióticos beta-lactâmicos resistentes às beta-lactamases, tendo em vista a escassez de evidências na literatura sobre o tratamento antimicrobiano das celulites e o perfil da resposta terapêutica”*. A proposição é relevante para o conhecimento da comunidade científica e com provável retorno benéfico para aplicações terapêuticas futuras.

A princípio inexistente a aplicação do **“Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido”** pela própria natureza do estudo, devendo este ser aplicado somente nos casos de ausência dos dados como previsto. A Investigadora anexa declaração sobre a confidencialidade dos dados. **Projeto aprovável.**

Aprovado com recomendações Salvador, 11 de maio de 2006.

Coordenador: *Dr. Antonio dos Santos Duarte*
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisas Humanas
 IORG - Universidade Federal da Bahia

Observação importante: toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas **“Recomendações Adicionais”** apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

ANEXO 3

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO 'THE JAPANESE JOURNAL OF
INFECTIOUS DISEASES'

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

THE JAPANESE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES (JJID) is an official bimonthly publication of the National Institute of Infectious Diseases, Japan.

JJID publishes papers dealing with basic research in infectious diseases relevant to humans in the fields of bacteriology, virology, mycology, and parasitology. Papers dealing with pathology, immunology, biochemistry, and blood safety related to infectious diseases or microbial pathogens are also encouraged.

The following types of papers are included in JJID: (1) **regular papers**, (2) **short communications**, (3) **reviews**, (4) **epidemiological reports**, and (5) **methods**. The Journal includes occasionally brief reports of relevant academic activities held at, or in affiliation with, the National Institute of Infectious Diseases.

There are no page charges for JJID. Manuscripts are accepted from any institution in any country. **An original and two copies, each with a complete set of figures and tables**, should be submitted.

The corresponding author should indicate in a covering letter:

- (1) that the manuscript is being submitted for consideration for publication in JJID.
- (2) that a manuscript with substantially the same content has not been submitted or published elsewhere.
- (3) that all the authors have made contributions to the study described in the manuscript and are responsible for its content.

No change of author(s) is permitted after acceptance for publication.

They should be sent to:

Editorial Office,

The Japanese Journal of Infectious Diseases,

The National Institute of Infectious Diseases,

Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan

Papers in English are acceptable. Authors who are unsure of proper English usage should have their manuscripts checked by someone proficient in English. Each manuscript will be reviewed by two or more members of the Editorial Board or ad hoc referees for its acceptability in terms of scientific quality and originality. The Journal reserves the privilege of returning the manuscript to the author for revision to make it suitable for publication in the journal.

Form of Manuscript: JJID sets no standard length for papers other than Short Communications, but manuscripts should be written concisely and typed on one side of good quality white paper (A4 size; 21.0 x 29.7 cm), with margins of at least 2.5 cm. Type manuscripts double-spaced throughout, including references, tables, figure legends and footnotes. All pages must be numbered consecutively. Most manuscripts of original reports are divided into the following sections in this order: Title page, including the title, the author(s) and affiliation(s), Summary, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, and References.

Title page: The title should contain the fewest words that adequately describe the work. The authors' names should be typed in full. The department and institution where the

investigation was made, including the complete postal address, should be named. Names and addresses of domestic authors should be written also in Chinese characters on a separate page. The telephone number, fax number, and E-mail address of the corresponding author should be indicated.

Summary: Every manuscript must begin with a brief one-paragraph summary of not more than 200 words. This paragraph should adequately summarize the essential findings of the paper.

Introduction: The introduction outlines the purpose, scope and methods of the investigation and its relation to other work in the same field.

Materials and Methods: This section should describe the equipment and materials employed and the way in which the work was done. Sufficient details should be given so that a peer worker can follow the work exactly. Standard laboratory procedures should not be described in detail but reference citation is necessary.

Results: The results obtained are presented in the text or in tables or figures in this section. This section should be brief if it is preceded by a well-written Materials and Methods and followed by a well-written Discussion.

Discussion: This section should not repeat the results but interpret them. The author should not neglect to discuss controversial or unsettled points, results obtained by other workers, and the evidence for drawing the conclusions.

Tables and figures: All tabular materials, flow charts, etc. should be typed on separate pages of the same size as the text and should be intelligible by themselves without reference to the text. Headings should be concise, clearly present the subject matter. Footnotes to the tables should be placed below the table and designated by superscripts 1, 2, 3.... . Graphs, diagrams, drawings and photographs are considered figures. The original drawings should be no larger than 16 x 22 cm. All drawings must be made with black drawing ink on tracing paper suitable for direct photocopy. Either the original or glossy prints thereof are acceptable. Photographs should be sharp glossy prints with high contrast, and three sets of such prints should be submitted (black and white only). The cost of printing in color must be borne by the authors.

Tables and figures should be numbered with Arabic numerals, respectively, in the order of appearance in the text. They should be cited in the text as, for example, Table 3 or Fig. 3.

Abbreviations and symbols: Abbreviations should generally follow those suggested in the American Society of Microbiology (ASM) journals. Abbreviations of biological terms, such as culture media, reagents, or laboratory methods, should not be used unless they are well established or they are of advantage to the reader. Such abbreviations should be defined on their first appearance in the text.

Biological nomenclature: Scientific names of animals, plants and microorganisms should be in accordance with the International Codes. The scientific names in the manuscript should be in italics or underlined. The generic name is written in full in the title, on its first appearance in the text, and in the summary. Elsewhere, the initial letter of the generic name may be used if no confusion results.

Chemical nomenclature: The nomenclature of chemical compounds should agree with indexes of *Chemical Abstracts*.

Nucleotide and amino acid sequences: Prior to submission, nucleotide and/or amino acid sequence data should be deposited with GenBank/EMBL/DDBJ and an accession number obtained for publication in the manuscript.

Conflict of interest: All authors must disclose any commercial or other association that might pose a conflict of interest (e.g., pharmaceutical stock ownership, consultancy, advisory board membership, travel grants, relevant patents, or research funding) regarding the submitted manuscript. The corresponding author will be responsible for obtaining the relevant information from all of their co-authors. Either appropriate declarations or “None to declare” should be given at the end of the text under a subheading Conflict of interest. This applies to all papers.

References: References should be cited by number in parentheses in the text in order of their appearance and listed in numerical order at the end of the manuscript. List the first three names, followed by "et al." References to journals and books should be written as the following examples:

1. Lim, Y.-H., Hirose, K., Izumiya, H., et al. (2003): Multiplex polymerase chain reaction assay for selective detection of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 56, 151-155.
2. World Health Organization (1998): Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 73, 113-120.

a) Names of periodicals are commonly abbreviated. The abbreviations listed in *Chemical Abstracts* should be followed. Japanese periodicals without official English names are spelled in Roman letters by the Hepburn system and in quotation marks.

b) Volume and pages of the periodical appear in Arabic numerals after the abbreviated name of the periodical. Volume is separated from pages with a comma. Both the first and last page numbers are cited, with a hyphen between them. If any special system, e.g., issue number instead of volume, it is shown by the use of no. (no. 841).

For book citations refer to the following:

1. Zhang, Y. and Telenti, A. (2000): Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. p. 235-253. *In* G. F. Hatfull and W. R. Jacob, Jr. (ed.), *Molecular Genetics of Mycobacteria*. ASM Press, Washington, D. C.

An entire book may be cited without page numbers.

1. Researcher's Associates, National Institute of Health (1996): *Vaccine Handbook*. Maruzen, Tokyo.

Languages other than English, French or German should be indicated in parentheses (e.g., text in Japanese).

1. Kihara, M., Imai, M. and Shimizu, M. (2000): Trends of HIV infections among blood donors. *Infect. Agents Surveillance Rep.*, 21, 140-141 (in Japanese).

Unpublished data or personal communications should not be included in the reference list but may be cited in the text, with permission for personal communications.

Short Communications: Papers in brief form will be printed in *Short Communications*, with the understanding that this does not provide accelerated means of publication. They should not exceed six pages including figures and tables. Subdivisions of the text by headings should be avoided except for Summary and References.

Reviews: The *Review* is intended for review articles dealing with current as well as

historical progress made in research and policy making in infectious disease.

Epidemiological Reports: Well- organized epidemiological data are acceptable in the *Epidemiological Reports* .

Methods: Original materials on methods and methodology of interest to basic research in infectious diseases are acceptable in the *Methods*.

In addition to the above categories, **JJID is providing a new one, <Laboratory and Epidemiology Communications>**.

Scope: Reports on infection outbreaks, new development of pathogen detection and diagnosis, case reports on infectious diseases, biological standardization, and other related topics. However, simple clinical case reports are not acceptable unless they are of particular significance for public health. **General instructions:** The length of the article should not exceed 2 pages (A4 size, one page contains approximately 880 words, including 2-3 figures or tables). Summary is not needed.

Categorization of each paper is finally decided by the editor-in-chief.

Letters to the Editor: Letters will provide opinions concerning the articles published in JJID. The authors of the original articles will be invited to respond to the letters commenting on their manuscript.

The covering letter should state the title of the article and the volume and number in which the article was published. Letters should not be divided into sections, nor should they contain a summary, figures or tables. References (not more than 5) may be included. Electronic submissions should be as a Word file attached to an e-mail to jjid@nih.go.jp.

Final approval for publication rests with the editor-in-chief.

Ethical considerations: (i) When reporting research involving human subjects or the use of materials of human origin, authors must have obtained institutional authorization. (ii) Research using recombinant DNA implies that physical and biological containment conformed to the guidelines of a corresponding agency in the authors' country. (iii) Research using unique materials implies that the authors will make them available to qualified researchers for noncommercial use.

Submission of manuscript on a floppy disk after final acceptance:

Manuscripts to be submitted should be hard copies typed on A4 size paper (210x297 cm). After being accepted, your diskette and one hard copy of the final manuscript should be submitted. **MS-DOS text file** formatting should preferably be applied for filing. Label on diskette should indicate your name, together with the computer, the software, the title, and file ^ s name used. The hard copies or diskette submitted will not be returned to the author. As all diskette may not be usable, especially data in tabular or figurative form will not be used, proof reading must be done carefully by the author.

Reprint orders: Reprints can be purchased if ordered in advance by indicating the number (minimum 50 copies) desired. The cost of reprints is sent with the proof to the corresponding author.

Electronic access : JJID is available at the journal's web page

(<http://www.nih.go.jp/JJID/jjid.html>). Inquiries about JJID may be directed to the

Editorial Office, FAX +81 3 5285 1192, E-mail address: jjid@nih.go.jp.

ANEXO 4

CARTA DO EDITOR DO PERIÓDICO – RECEBIMENTO DO ARTIGO

JJID: Acknowledgment: your submitted paper MS4184

Sexta-feira, 18 de Fevereiro de 2011 2:26

De:

"Toshiko Ishii" <tskishii@nih.go.jp>

[Adicionar remetente à lista de contatos](#)

Para:

angelavasc@yahoo.com.br

Re: MS4184

Clinical Evolution of Children Hospitalized with Cellulitis Treated with Oxacillin or Cefalotin

Dear Dr Angela Gomes de Vasconcellos,

On behalf of the Editors, we should like to acknowledge receipt of your manuscript.

Please reference the following number on all correspondence related to your paper: MS4184.

Information concerning acceptance will be sent as soon as possible after the manuscript is considered by our Editorial Board.

Received Date: February 18, 2011

Sincerely yours,

Ms Toshiko Ishii
Editorial Office

Japanese Journal of Infectious Diseases (JJID)
National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan
Tel: +81-3-5285-1111 ext. 5005
Fax: +81-3-5285-1192
Mail address: jjid@nih.go.jp
<http://www.nih.go.jp/JJID/jjid.html>

ANEXO 5

CARTA DE ENVIO AO EDITOR DO PERIÓDICO

Salvador, 17th January, 2011

To

Editorial Office,

The Japanese Journal of Infectious Diseases

The National Institute of Infectious Diseases

Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan

Dear Editor-in-Chief,

I am submitting the manuscript “Clinical Evolution of Children Hospitalized with Cellulitis Treated with Oxacillin or Cefalotin” to The Japanese Journal of Infectious Diseases (JJID). This manuscript is being submitted for consideration for publication solely in JJID, a manuscript with substantially the same content has not been submitted or published elsewhere, all of the authors have made contributions to the study described in the manuscript and are responsible for its content.

Truly yours,

Ângela Gomes de Vasconcellos

Postal address: Rua da Graça, nº15, edf Mirante, Graça, CEP: 40150-055, Salvador,
Brazil

Telephone: +55-71-33364885

Facsimile: +55-71-33320725

EMAIL: angelavasc@yahoo.com.br

ANEXO 6

PÔSTER APRESENTADO NO 16º CONGRESSO BRASILEIRO DE
INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA



Evolução clínica de crianças hospitalizadas por celulite não complicada tratadas com beta-lactâmicos

A. Vasconcelos¹, R. Lant², A. Silvan-Neto³, C.M. Nascimento-Carvalho⁴
¹Mestre em Saúde Pública, Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; ²Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; ³Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; ⁴Coordenador de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. E-mail: asg@ufesgf.ufba.br

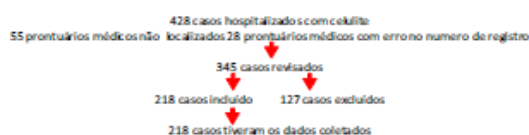
Foram revisados 218 casos de hospitalização por celulite tratados com oxacilina ou cefalotina, em Salvador-Bahia, dos quais todos obtiveram alta por melhora clínica e não houve mudança para antibiótico com outro mecanismo de ação. Os parâmetros clínicos observados apresentaram diminuição significativa das frequências nos 5 primeiros dias de tratamento. O presente trabalho demonstra evolução e desfecho clínicos favoráveis para pacientes pediátricos com celulite, tratados com oxacilina ou cefalotina.

INTRODUÇÃO

Celulite é uma infecção de tecidos moles cujas manifestações clínicas são dor, edema, eritema e calor locais¹. *Staphylococcus aureus* é o principal agente etiológico e o *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina adquirido na comunidade (CA-MRSA) tem se tornado uma importante causa nas últimas duas décadas^{2,3}. A definição da etiologia da infecção e do padrão de susceptibilidade antimicrobiana é difícil; assim, o tratamento antibiótico é iniciado empiricamente⁴. Na população pediátrica estes fatos trazem à discussão a escolha da antibioticoterapia ideal⁵. O objetivo deste trabalho é descrever a evolução clínica e o desfecho clínico de crianças hospitalizadas por celulite não complicada, tratadas com oxacilina ou cefalotina.

METODOLOGIA

Estudo de coorte retrospectiva. Inclusão: todos os pacientes com idade inferior a 18 anos que foram hospitalizados, de Outubro de 2001 a Julho de 2008, por celulite, tratados com oxacilina ou cefalotina (> 100 mg/kg/dia) no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, Salvador. Critérios de exclusão: coleção, abscesso, corpo estranho, necrose ou osteomielite detectadas na admissão. Dados coletados a partir de revisões dos prontuários: idade, gênero, informações médicas na admissão, evolução no curso da hospitalização e tratamento nos primeiros cinco dias de hospitalização. Comparação das frequências da evolução clínica entre os dias de hospitalização foram realizados com o teste McNemar.



O comitê de ética do Complexo Hospitalar Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia aprovou o estudo.

RESULTADOS

Caracterização dos pacientes: Média e a mediana de idade (em anos) foram 2,8 ± 2,5 e 2, respectivamente (variação de 18 dias a 14 anos). Havia 124 (57%) pacientes do sexo masculino. 94 (43%) casos apresentaram causa precipitante, trauma foi a principal (n=85, 37%).

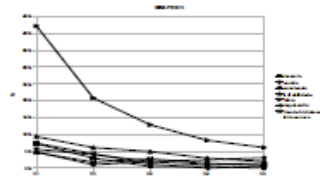
Tabela 1. Frequência dos sinais e sintomas diagnósticos de celulite na admissão

Sinal e Sintomas	n	%
Edema	199	94
Hiperemia	178	84
Aumento da temperatura local	103	49
Dor local	69	33
Febre referida	65	31

Tabela 2. Localização da celulite

Local	n	%
Cabeça	155	71
Membros	50	27
Tronco	3	1
Cabeça e tronco	2	1

Desfecho clínico: Todos os pacientes tiveram alta hospitalar devido à melhora clínica. Tempo médio de hospitalização foi de 7 ± 4 dias; nenhum paciente precisou de cuidados intensivos ou apresentou sequelas. Não houve mudança para antibiótico com outro mecanismo de ação em relação à oxacilina ou cefalotina durante os cinco primeiros dias de tratamento. Ceftriaxone e oxacilina foram usados concomitantemente em 23 casos, a partir da admissão. Em todos esses casos, a localização da celulite foi na cabeça e em 18 (78%) foi periorbitária. O Gráfico 1 mostra a comparação das frequências diárias dos parâmetros clínicos que apresentaram diminuição estatisticamente significantes durante os 5 primeiros dias de tratamento intra-hospitalar.



DISCUSSÃO

Os presentes dados sugerem a efetividade clínica da oxacilina ou cefalotina no tratamento de pacientes hospitalizados com celulite não complicada, apesar do relato de 5% de ocorrência de resistência à metilicina entre as cepas de *Staphylococcus aureus* causadoras de infecção comunitária nessa região⁶, sendo o *S. aureus* o principal patógeno das celulites. Em concordância, outros estudos têm demonstrado desfechos favoráveis em infecções de pele e tecido mole, apesar da alta frequência de CA-MRSA associada ao uso de antibioticoterapia inadequada^{7,8}. Melhora clínica dos pacientes foi baseada na avaliação das frequências dos sinais definidores da síndrome da resposta inflamatória sistêmica pediátrica⁹, nos primeiros cinco dias de tratamento, dentre estes febre e taquicardia foram significantes.

AGRADECIMENTOS: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

REFERÊNCIAS

1. Stevens DL, Banno AL, Chambers HF et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 41:1373-406.
2. Eady DA, Cove JM. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16:203-4-24.
3. Tahir G, Tonbul A, Tugay N, et al. Soft tissue infections in children: a retrospective analysis of 242 hospitalized patients. *Jpn J Infect Dis*. 2006; 59:258-260.
4. Abrahamian FM, Talian DA, Moran GL. Management of Skin and Soft-Tissue Infections in the Emergency Department. *Infect Dis Clin N Am*. 2008; 22:119-126.
5. Sedowick G, Chambers JM. Blood cultures in the evaluation of children with cellulitis. *Pediatrics*. 1998; 101:1-4.
6. Kaplan SL. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006; 17:113-119.
7. Nascimento-Carvalho CM, Lira TG, Alves NN, et al. Resistance to methicillin and other antimicrobials among community-acquired and nosocomial *Staphylococcus aureus* strains in a pediatric teaching hospital in Salvador, Northeast Brazil. *Microb Drug Resist*. 2008; 21:1229-1231.
8. Moran GL, O'Riordan A, Gomez RL, et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med*. 2006; 355:66-74.
9. Teng CS, Lo WT, Weng SF, et al. The role of antimicrobial therapy in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2009; 42:324-328.
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus definitions: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 10:307-316.