

# Síndrome do desconforto respiratório agudo causada por *Mycoplasma pneumoniae* em uma criança: o papel da metilprednisolona e claritromicina

Acute respiratory distress syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* in a child: the role of methylprednisolone and clarithromycin

João Fernando Lourenço de Almeida<sup>1</sup>, Adalberto Stape<sup>1</sup>, Eduardo Juan Troster<sup>1</sup>

## RESUMO

*Mycoplasma pneumoniae* é reconhecido como um importante agente causador de pneumonia em crianças. Raramente pode evoluir para lesão pulmonar grave. O uso de corticoide nesses casos ainda é controverso. Descrevemos aqui o caso de uma menina com síndrome do desconforto respiratório agudo e derrame pleural bilateral secundário à pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* com boa recuperação após utilização de metilprednisolona e claritromicina.

**Descritores:** *Mycoplasma pneumoniae*; Esteroides; Criança; Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Claritromicina; Relatos de casos

## ABSTRACT

*Mycoplasma pneumoniae* was recognized as an important agent of pneumonia in pediatric population. In rare situations, severe pulmonary injury can develop. The use of corticoids in these cases remains controversial. A case of a girl with acute respiratory distress syndrome and bilateral pleural effusion secondary to pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae* is described, with good recovery after appropriate use of methylprednisolone and clarithromycin.

**Keywords:** *Mycoplasma pneumoniae*; Steroids; Child; Acute Respiratory Distress Syndrome; Clarithromycin; Case reports

## INTRODUÇÃO

*Mycoplasma pneumoniae* é um agente causal comum de pneumonia, e representa de 10 a 20% dos casos da enfermidade adquirida na comunidade. A infecção pulmonar é geralmente classificada como uma pneumonia atípica, pois a apresentação clínica lembra

uma infecção viral sistêmica. A doença é altamente transmissível e a infecção ocorre o ano todo, com picos evidentes no outono e início do inverno<sup>(1)</sup>.

Em crianças, o *M. pneumoniae* é um agente responsável por infecções respiratórias geralmente leves e autolimitadas nos tratos superior e inferior, que incluem casos de faringite, traqueobronquite, bronquiolite e pneumonia. Dentre essas infecções, 20% são assintomáticas e raramente levam ao óbito<sup>(1)</sup>.

Uma lesão pulmonar grave por *M. pneumoniae* é extremamente rara e há poucos relatos na literatura de pacientes que desenvolveram derrame pleural ou síndrome do desconforto respiratório agudo/lesão pulmonar aguda (SDRA/LPA)<sup>(2-5)</sup>.

Descreve-se o caso de uma criança com uma evolução atípica de pneumonia por *M. pneumoniae*, com ênfase nos aspectos terapêuticos da doença, como suporte com ventilação mecânica, antibióticos e uso de esteroides para SDRA, com destaque para as indicações específicas para *M. pneumoniae*. As diferenças básicas entre a SDRA clássica e a SDRA por *M. pneumoniae* são também abordadas.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 14 anos, foi transferida para o Centro de Terapia Intensiva Pediátrica (CTIP) com história de tosse há 7 dias. Teve febre e desconforto respiratório no dia anterior à admissão. Na história progressiva, dois episódios diagnosticados de pneumonia.

<sup>1</sup> Centro de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: João Fernando Lourenço de Almeida – Avenida Albert Einstein, 627/701 – CEP 05651-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 2151-1242 - e-mail: jfalmeida@einstein.br

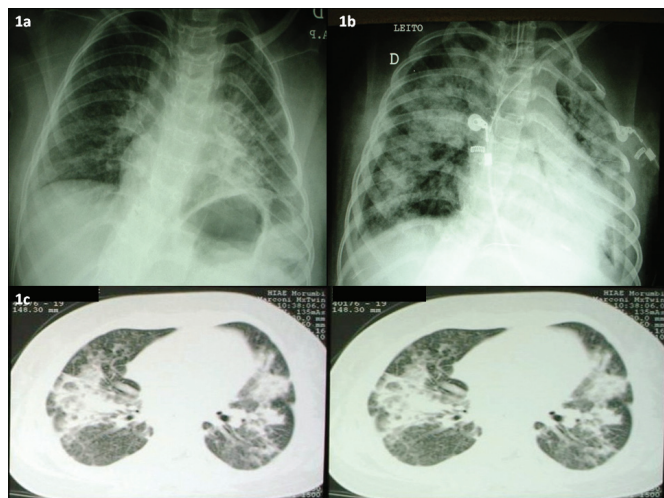
Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Data de submissão: 14/7/2010 – Data de aceite: 3/3/2011

À internação, apresentava frequência respiratória de 50 respirações/minuto e frequência cardíaca de 140 batimentos/minutos, com temperatura de 37°C. Ausculta pulmonar com estertores crepitantes à direita. Os exames laboratoriais mostraram hemoglobina 11,5 g/dL, leucócitos 12.500/ $\mu$ L, neutrófilos 55% e proteína C-reativa 445 mg/dL. A radiografia de tórax apresentava infiltrados difusos bilaterais (Figura 1A). Iniciou com ceftriaxona e oxigenioterapia.

Após 24 horas, seu quadro clínico e respiratório piorou. A radiografia e a tomografia computadorizada (TC) de tórax mostraram derrame pleural bilateral (maior à esquerda) e aumento bilateral do infiltrado (Figuras 1B e 1C). Foi intubada e iniciou com ventilação mecânica. Foi modificado o esquema de antibióticos para teicoplanina e imipenem. O tratamento do derrame pleural foi conservador.

Apesar da ventilação com maiores ajustes, a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  era 65 mmHg. Depois de analisar conjuntamente



**Figura 1.** (A) Radiografia de tórax à internação mostra infiltrado bilateral. (B) A radiografia no dia 2 mostra piora no infiltrado bilateral e derrame pleural bilateral. (C) Tomografia computadorizada de tórax apresenta áreas de colapso e infiltrado pulmonar difuso.

te a oxigenação ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg), radiografia de tórax (infiltrado bilateral), evolução aguda e sem evidência de hipertensão atrial esquerda, a equipe do CTIP fez diagnóstico de SDRA.

Em relação aos ajustes do ventilador, foi aplicada a estratégia de proteção do pulmão com uso de alto PEEP (pressão expiratória final positiva) e menor volume corrente (6 a 8 mL/kg). Apesar das manobras de recrutamento e PEEP até 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ , a proporção  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  permaneceu acima de 125 mmHg. Depois de aumentar os ajustes de PEEP, a paciente desenvolveu hipotensão (tratada com fluidos e dopamina até 10  $\text{mcg/kg/min}$ ).

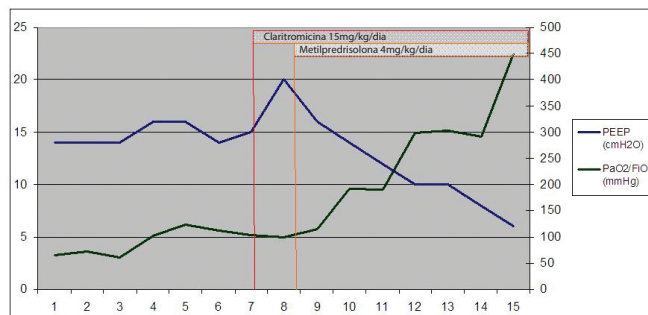
Após 7 dias de antibioticoterapia, a paciente permaneceu febril, sem melhora na  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . A hemocul-

tura e a pesquisa para *Pneumocystis carinii* e tuberculose foram negativas. A sorologia para *M. pneumoniae* (aglutinina indireta de micropartículas) e o teste para aglutininas frias foram positivos. Iniciou com claritromicina.

Mesmo após receber o macrolídeo por 48 horas, não melhorou a condição de oxigenação.

Após 9 dias, corticoterapia foi iniciada por não melhorar a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Depois do uso de metilprednisolona por 2 dias (4 mg/kg/dia), a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  aumentou acima de 200 mmHg (Figura 2).

O efeito anti-inflamatório dos esteroides permitiu reduzir a PEEP. No 14º dia, a paciente foi extubada e



**Figura 2.** Correlação entre PEEP (cm H<sub>2</sub>O) e  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (mm Hg). Linha vermelha: início de claritromicina. Linha laranja: início de corticosteroides.

transferida para a unidade pediátrica. Interrompeu o uso de claritromicina após 14 dias e de metilprednisolona após 7 dias.

## DISCUSSÃO

Pneumonia por *M. pneumoniae* é geralmente uma doença benigna e autolimitada, mas há relatos de casos graves e fatais. Nesses casos, a mortalidade é maior devido a menor resposta terapêutica<sup>(1)</sup>.

O tratamento clássico para infecção pulmonar grave causada por *M. pneumoniae* inclui o uso de um macrolídeo, ventilação mecânica e internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI)<sup>(5)</sup>.

A estratégia terapêutica nos ajustes do ventilador mecânico na SDRA por *M. pneumoniae*, como para qualquer outro agente, deve ter como objetivo maiores níveis de PEEPs e menores volumes corrente. A literatura é escassa em relação a crianças, e a aplicabilidade dessas estratégias deve ser considerada apenas nos casos selecionados.

Neste caso, mesmo com uso de maior PEEP (até 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ ), baixo volume corrente e manobras de recrutamento pulmonar, a criança não foi capaz de recuperar a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  normal após 1 semana utilizando essas estratégias (além de antibióticos de largo espectro).

Em relação ao uso de esteroides para SDRA, uma avaliação crítica de estudos da rede de SDRA e da literatura recente foi realizada por Meduri et al., que concluíram que o uso prolongado de corticoides ( $\geq 7$  dias) melhora as variáveis de desfecho relacionadas ao pacientes, como melhora na troca gasosa, redução em marcadores de inflamação e menor duração da ventilação mecânica e permanência na UTI. Se iniciar com esteroides antes do 14º dia de SDRA, o paciente pode se beneficiar mais em termos de sobrevida<sup>(6)</sup>.

Esse benefício potencial dos esteroides para SDRA parece ser mais importante em casos graves de pneumonia por *M. pneumoniae*. As evidências apontam uma forte consideração de uso de corticoide na SDRA/LPA por *M. pneumoniae* ou na pneumonia grave<sup>(2-5)</sup>. Devido ao atraso para iniciar o tratamento com metilprednisolona, o presente caso é bem ilustrativo nesse aspecto, pois apresenta uma recuperação surpreendente após o uso de esteroide.

O benefício potencial dos esteroides nesses casos é consistente com a hipótese de que a imunidade mediada por células desempenha um papel importante na pneumonia por *M. pneumoniae*. Isso foi demonstrado pela presença de infiltrados periluminais mononucleares no tecido pulmonar<sup>(7)</sup>. Há alguns estudos que mostram baixa incidência de pneumonia por *M. pneumoniae* em pacientes imunodeprimidos<sup>(8)</sup>.

Em pacientes imunocompetentes, os casos graves de pneumonia por *M. pneumoniae* podem ser explicados pelo fato de respostas imunocelulares mais fortes poderem induzir infiltrados pneumônicos mais severos, principalmente em pacientes com infecções comunitárias repetitivas<sup>(9)</sup>. Diferente do padrão histológico da SDRA clássica, focada basicamente na migração de neutrófilos para dentro das vias aéreas, essa resposta na infecção por *M. pneumoniae* é considerada uma SDRA “linfóide”, pois quanto mais vigorosa for a resposta imune mediada por células e citocinas, mais grave será a lesão pulmonar<sup>(2)</sup>.

Em resumo, os corticosteroides regulam negativamente a resposta celular e, portanto, devem ter um papel importante na pneumonia por *M. pneumoniae* grave. A questão a ser respondida é qual paciente deve receber esteroides e como identificá-lo.

Narita et al. relataram que maiores concentrações de interleucina 18 (IL-18) e interleucina 8 (IL-8) em

amostras séricas ou de líquido pleural de pacientes em fase aguda da infecção por *M. pneumoniae* estavam muito associadas à gravidade da doença. Os autores recomendam que IL-8 e IL-18 sejam medidas (no soro ou fluido pleural) e podem ser preditivos de gravidade da doença na pneumonia por *M. pneumoniae*, além de ajudarem a decidir sobre o uso ou não corticosteroides<sup>(10)</sup>.

Em conclusão, embora ainda controverso para todos os casos de SDRA, há evidências na literatura de uso confiável de corticosteroides em casos extremamente graves de SDRA por *M. pneumoniae*. Outros pacientes com casos menos graves poderiam se beneficiar do uso de esteroide, mas a aplicação deve ser considerada como uma opção, com evidência fraca. Portanto, são necessários mais estudos para confirmar o benefício e abordar outras questões importantes, como quais pacientes são candidatos ao uso, a dose ideal e quando prescrever metilprednisolona.

## REFERÊNCIAS

1. Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(4):267-78.
2. Radisic M, Torn A, Gutierrez P, Defranchi HA, Pardo P. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1507-11.
3. Takiguchi Y, Shikama N, Aotsuka N, Koseki H, Terano T, Hirai A. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Intern Med*. 2001;40(4):345-8.
4. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J, Sugiura Y, Banno S, Sato S, et al. A study on intraalveolar exudates in acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Acta Med Okayama*. 2002;56(2):111-6.
5. Lee KL, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Lee JS, Burgner D, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatric Pulmonol*. 2006;41(3):263-8.
6. Meduri GU, Marik PE, Chousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):61-9.
7. Cimolai N, Taylor GP, Mah D, Morrison BJ. Definition and application of a histopathological scoring scheme for an animal model of acute *Mycoplasma pneumoniae* pulmonary infection. *Microbiol Immunol*. 1992;36(5):465-78.
8. Tarp B, Jensen JS, Ostergaard L, Anderson PL. Search for agents causing atypical pneumonia in HIV-positive patients by inhibitor-controlled PCR assay. *Eur Respir J*. 1999;13(1):175-9.
9. Cimolai N. Corticosteroids and complicated *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatric Pulmonol*. 2006;41(10):1008-9.
10. Narita M, Tanaka H. Cytokines involved in the severe manifestations of pulmonary diseases caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(4):397.