

Fibrinolíticos no tratamento da pneumonia complicada em pediatria: Uma revisão integrativa

Fibrinolytics in the treatment of complicated pneumonia in pediatrics: An integrative review

Fibrinolíticos en el tratamiento de la neumonía complicada en pediatría: Una revisión integrativa

Recebido: 05/09/2024 | Revisado: 18/09/2024 | Aceitado: 19/09/2024 | Publicado: 23/09/2024

Isabela Catarina Pessoa de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6399-4454>

Escola de Saúde Pública do Ceará, Brasil

E-mail: belacpmelo@gmail.com

Caio César Otôni Espíndola Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8943-685X>

Centro Universitário Christus, Brasil

E-mail: caiocesar.espindola@gmail.com

Tatiana Pontes Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7102-6134>

Centro Universitário Christus, Brasil

Email: tatipontesv@outlook.com

Maria Eduarda Teles Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7222-7287>

Centro Universitário Christus, Brasil

Email: eduardatd99@hotmail.com

Resumo

Introdução: A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma infecção pulmonar significativa, especialmente em crianças menores de cinco anos, com alta mortalidade em países em desenvolvimento. Complicações graves, como derrame pleural e empiema, são frequentes e estão associadas à piora clínica e prolongamento do internamento. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, visando avaliar as indicações e a eficácia da terapia fibrinolítica em casos de pneumonias complicadas na pediatria. **Metodologia:** Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura utilizando as bases de dados LILACS, SciELO, e MEDLINE via PubMed, com descritores "fibrinolíticos", "pneumonia complicada", "efusão pleural" e "crianças", considerando artigos publicados entre 2020 e 2024. **Resultados:** Foram identificados 98 artigos, dos quais 9 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados. **Discussão:** A terapia fibrinolítica tem potencial para reduzir o tempo de hospitalização e as complicações associadas ao tratamento do derrame pleural e do empiema em crianças. Contudo, a heterogeneidade dos dados e as discordâncias nos resultados dos estudos desenvolvidos indicam a necessidade de mais pesquisas clínicas para estabelecer protocolos mais seguros e eficazes. **Conclusão:** Apesar dos avanços no tratamento da PAC complicados, ainda há lacunas significativas na literatura que limitam a compreensão plena da eficácia da terapia fibrinolítica. Estudos adicionais são necessários para fornecer dados mais consistentes e orientações claras sobre o manejo dessas complicações em pediatria.

Palavras-chave: Pneumonia; Pediatria; Derrame pleural; Empiema; Fibrinolíticos.

Abstract

Introduction: Community-Acquired Pneumonia (CAP) is a significant pulmonary infection, particularly in children under five years old, with high mortality in developing countries. Severe complications, such as pleural effusion and empyema, are common and are associated with clinical deterioration and prolonged hospitalization. **Objective:** This study aims to conduct an integrative literature review to evaluate the indications and effectiveness of fibrinolytic therapy in cases of complicated pneumonia in pediatrics. **Methodology:** This study conducted an integrative literature review using the LILACS, SciELO, and MEDLINE databases via PubMed, with descriptors such as "fibrinolytics," "complicated pneumonia," "pleural effusion," and "children," considering articles published between 2020 and 2024. **Results:** A total of 98 articles were identified, of which 9 met the inclusion criteria and were analyzed. **Discussion:** Fibrinolytic therapy has the potential to reduce hospital stay and the complications associated with the treatment of pleural effusion and empyema in children. However, the heterogeneity of the data and the discrepancies in study results indicate the need for further clinical research to establish safer and more effective protocols. **Conclusion:** Despite advances in the treatment of complicated CAP, significant gaps in the literature still limit the full understanding of the efficacy of fibrinolytic therapy. Additional studies are needed to provide more consistent data and clear guidelines on managing these complications in pediatrics.

Keywords: Pneumonia; Pediatrics; Pleural effusion; Empyema; Fibrinolytics.

Resumen

Introducción: La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es una infección pulmonar significativa, especialmente en niños menores de cinco años, con alta mortalidad en países en desarrollo. Complicaciones graves, como el derrame pleural y el empiema, son frecuentes y están asociadas con el empeoramiento clínico y la prolongación de la hospitalización. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo realizar una revisión integradora de la literatura para evaluar las indicaciones y la eficacia de la terapia fibrinolítica en casos de neumonías complicadas en pediatría. **Metodología:** Este estudio realizó una revisión integrativa de la literatura utilizando las bases de datos LILACS, SciELO y MEDLINE a través de PubMed, con descriptores como "fibrinolíticos", "neumonía complicada", "derrame pleural" y "niños", considerando artículos publicados entre 2020 y 2024. **Resultados:** Se identificaron 98 artículos, de los cuales 9 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizados. **Discusión:** La terapia fibrinolítica tiene el potencial de reducir el tiempo de hospitalización y las complicaciones asociadas con el tratamiento del derrame pleural y el empiema en niños. Sin embargo, la heterogeneidad de los datos y las discrepancias en los resultados de los estudios realizados indican la necesidad de más investigaciones clínicas para establecer protocolos más seguros y efectivos. **Conclusión:** Apesar de los avances en el tratamiento de la NAC complicada, todavía existen lagunas significativas en la literatura que limitan la comprensión completa de la eficacia de la terapia fibrinolítica. Se necesitan estudios adicionales para proporcionar datos más consistentes y directrices claras sobre el manejo de estas complicaciones en pediatría.

Palabras clave: Neumonía; Pediatría; Derrame pleural; Empiema; Fibrinolíticos.

1. Introdução

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma infecção pulmonar que ocorre fora do ambiente hospitalar. A introdução da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV-13) contribuiu significativamente para a redução da mortalidade associada à PAC. No entanto, essa patologia ainda representa 15% dos óbitos em crianças menores de cinco anos, sendo uma das principais causas de morte nesta faixa etária (Allin et al., 2021; Popovsky & Florin, 2022).

Os agentes etiológicos envolvidos na PAC variam conforme a idade, o status imunológico e outros fatores, podendo incluir bactérias, vírus e fungos. Em crianças entre sete meses e cinco anos os vírus são os principais agentes causadores, mas, em crianças acima de cinco anos, bactérias atípicas, como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, se tornam mais prevalentes (Hoshino et al., 2022; Popovsky & Florin, 2022).

A Pneumonia Adquirida na Comunidade Complicada (PACC) é uma condição grave que requer atenção médica imediata. As complicações podem se manifestar localmente, incluindo derrame pleural, empiema, pneumonia necrosante ou abscesso pulmonar, ou de forma sistêmica, como sepse, coagulação intravascular disseminada e síndrome do desconforto respiratório agudo (Benedictis et al., 2020). Tem se observado um aumento na incidência de derrames parapneumônicos na população pediátrica em todo o mundo (Li & Tancredi, 2010), as razões para esse aumento significativo são desconhecidas, mas as possibilidades incluem o aumento da resistência bacteriana, mudanças climáticas e a introdução da vacina pneumocócica (Spencer & Cliff, 2008).

A suspeita dessas complicações deve ser considerada em casos de falha na resposta ao tratamento antibiótico inicial após 48-72 horas, dor torácica que piora com a inspiração em pacientes hospitalizados que não apresentam melhora, ou em casos em que há piora do quadro clínico (Al-Shamrani, 2020; Benedictis et al., 2020; Popovsky & Florin, 2022).

O manejo do derrame pleural é amplo e depende do quadro clínico do paciente, podendo incluir tratamento com antibióticos isolados, drenagem torácica, Cirurgia Toracoscópica Videoassistida (CTV) ou Toracotomia Aberta (TO). Nos casos de PACC com derrames pleurais de pequeno a moderado volume, o controle pode ser alcançado por meio da antibioticoterapia. No entanto, em derrames de grande volume ou associados a um alto grau de dificuldade respiratória, é recomendada a drenagem torácica (Elviro et al., 2023). No caso de empiema, intervenções primárias, como drenagem torácica com terapia fibrinolítica (CDF) ou CTV, são adotadas (Haggie et al., 2020).

O uso de agentes fibrinolíticos, como uroquinase, estreptoquinase e ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), têm como objetivo melhorar a drenagem do líquido pleural e promover uma resolução mais rápida da infecção. Esses agentes

atuam dissolvendo os coágulos e facilitando a drenagem do fluido infectado, o que pode reduzir a necessidade de procedimentos cirúrgicos adicionais e diminuir o tempo de internação hospitalar. A aplicação de terapias fibrinolíticas oferece uma abordagem menos invasiva em comparação à cirurgia e tem demonstrado benefícios significativos em estudos recentes, como internações mais curtas, justificando uma investigação mais aprofundada de sua eficácia e segurança no tratamento de complicações pneumônicas pediátricas (Haggie et al., 2020; Derderian et al., 2020; James et al., 2022; Buonsenso et al., 2024).

Aqui, questiona-se: quais são as indicações, eficácia e a segurança do uso de fibrinolíticos na pneumonia complicada por derrame pleural ou empiema na faixa etária pediátrica? Dessa forma, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, visando avaliar as indicações e a eficácia da terapia fibrinolítica em casos de pneumonias complicadas na pediatria. Além disso, busca-se comparar suas vantagens em relação a outras terapias disponíveis, bem como analisar os potenciais efeitos adversos associados à sua implementação.

2. Metodologia

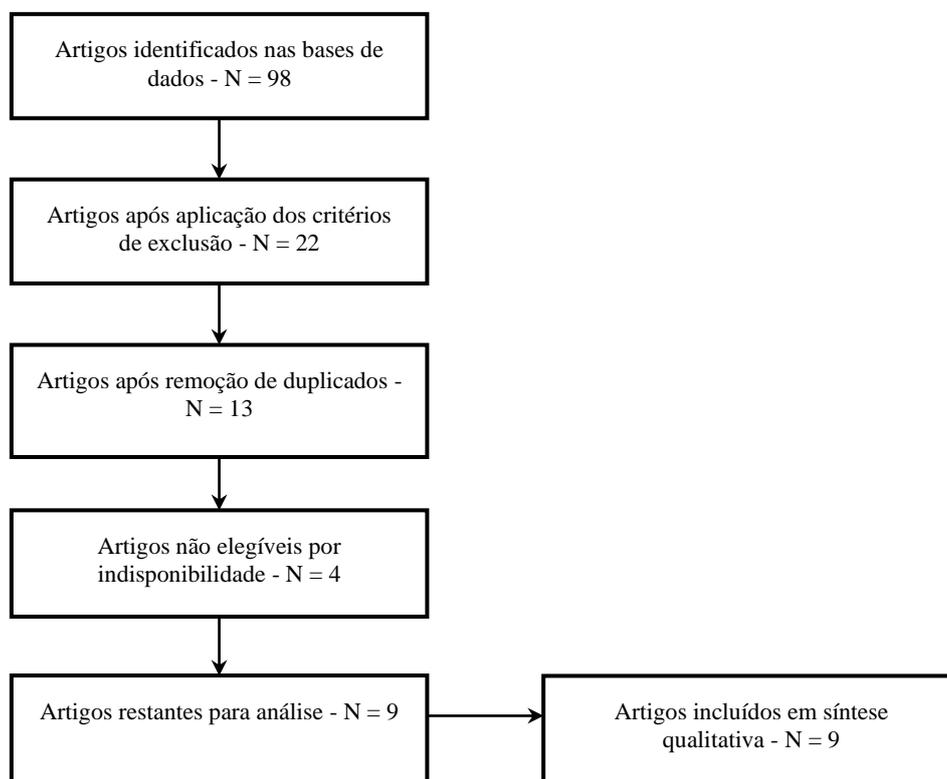
Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa é um método que permite sintetizar o conhecimento e aplicar resultados relevantes de estudos na prática. Esse processo possui seis etapas: definição da pergunta central, busca e seleção na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos, discussão dos achados e apresentação da revisão (Souza et al., 2010). Inicialmente, definiu-se o tema principal da pesquisa, bem como os critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem considerados na revisão.

As informações obtidas foram selecionadas após uma avaliação crítica dos artigos, sendo posteriormente organizadas e apresentadas por meio de tabelas. A pesquisa foi realizada no mês de julho de 2024, utilizando as seguintes bases bibliográficas eletrônicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed. Os descritores utilizados foram "fibrinolytics" AND "complicated pneumonia" AND "children" ou "pleural effusion" AND "fibrinolytics" AND "pediatrics". Foram incluídos apenas artigos publicados no período de 2020 a 2024 disponíveis nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Inicialmente foram identificados 98 artigos, dos quais 9 atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. Os critérios de exclusão compreenderam artigos cujo título não estava diretamente relacionado aos descritores, relatos de caso ou série de casos, artigos de opinião, comentários, dissertações, artigos de revisão, cartas aos editores ou artigos duplicados nas bases eletrônicas. A Figura 1 demonstra o fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Os dados foram analisados e sintetizados, agrupando os resultados por similaridade temática e destacando as principais evidências encontradas. Esta análise permitiu identificar tendências, lacunas na literatura e implicações clínicas relevantes.

Figura 1- Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Como dito anteriormente, foram identificados 98 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 9 foram selecionados para análise. Posteriormente, foi elaborada uma tabela (Tabela 1) que resume as informações pertinentes de cada artigo incluído, tais como o título, os autores, o ano de publicação e o periódico em que foi publicado.

Tabela 1 - Artigo, autor, periódico onde foi publicado e ano.

Nº	Autores	Título	Periódico	Ano
1	Elviro CF, Longcroft-Harris B, Allin E, Leache L, Woo K, Bone JN, Pawliuk C, Tarabishi J, Carwana M, Wright M, Nama N	Conservative and Surgical Modalities in the Management of Pediatric Parapneumonic Effusion and Empyema: A Living Systematic Review and Network Meta-Analysis	Chest.	2023
2	Rodríguez MRI, Pérez JIG, Rueda FV, Pascual FJM, Torres SRW, Esteban RMP	Fibrinolysis versus thoracoscopy: Comparison of results in empyema management in the child	Ann Thorac Med.	2022
3	James CA, Lewis PS, Moore MB, Wong K, Rader EK, Roberson PK, Ghaleb NA, Jensen HK, Pezeshkmehr AH, Stroud MH, Ashton DJ	Efficacy of standardizing fibrinolytic therapy for parapneumonic effusion	Pediatr Radiol.	2022
4	Christensen TD, Bendixen M, Skaarup SH, Jensen JU, Petersen RH, Christensen M, Licht P, Neckelmann K, Bibby BM, Møller LB, Bodtger U, Borg MH, Saghir Z, Langfeldt S, Harders SMW, Bedawi EO, Naidu B, Rahman N, Laursen CB	Intrapleural fibrinolysis and DNase versus video-assisted thoracic surgery (VATS) for the treatment of pleural empyema (FIVERVATS): protocol for a randomised, controlled trial – surgery as first-line treatment	BMJ	2022

5	Ciftci TT, Akinci D, Unal E, Tanir G, Artas H, Akhan O	Percutaneous management of complicated parapneumonic effusion and empyema after surgical tube thoracostomy failure in children: a retrospective study	Diagn Interv Radiol.	2021
6	Chong WH, Hu K, Saha BK, Chopra A	Comparing the outcomes of intrapleural fibrinolytic and dnase therapy versus intrapleural fibrinolytic or DNase therapy: A systematic review and meta-analysis	Pulm Pharmacol Ther.	2021
7	Haggie S, Gunasekera H, Pandit C, Selvadurai H, Robinson P, Fitzgerald DA	Paediatric empyema: worsening disease severity and challenges identifying patients at increased risk of repeat intervention	Arch Dis Child.	2020
8	Derderian SC, Meier M, Partrick DA, Demasellis G, Reiter PD, Annam A, Bruny J.	Pediatric empyemas - Has the pendulum swung too far?	J Pediatr Surg.	2020
9	Shinde A, NathaMhaske S, Kothari R, Bhate S	Management of pediatric empyema with intrapleural streptokinase: randomised control trial	Eur. J. Mol. Clin. Med.	2020

Fonte: Autores.

4. Discussão

Com base na leitura dos artigos selecionados, a discussão foi organizada em dois eixos temáticos com o objetivo de avaliar o uso de fibrinolíticos na pneumonia complicada e os efeitos adversos associados a essa terapia.

4.1 Indicações e eficácia do uso de fibrinolíticos na pneumonia complicada na faixa etária pediátrica

Uma das complicações da pneumonia é o Derrame Pleural (DP), caracterizado pelo acúmulo excessivo de líquido na cavidade pleural, o qual pode ocorrer em qualquer momento, especialmente em neonatos. Observa-se que, quando o derrame está associado a uma infecção pulmonar subjacente, é denominado derrame parapneumônico. É importante destacar que esses derrames podem, muitas vezes, ser assintomáticos ou manifestar-se com desconforto respiratório. Derrames pleurais parapneumônicos ocorrem em 36-57% dos pacientes com pneumonia, e cerca de 15-20% desse líquido acumulado pode ser infectado, resultando na formação de pus na cavidade pleural, configurando um quadro de empiema (Bhate et al., 2020). No tratamento do empiema, o principal objetivo é descontaminar o espaço pleural e prevenir o aprisionamento pulmonar. As opções terapêuticas mais utilizadas incluem a drenagem torácica associada ao uso de fibrinolíticos ou métodos minimamente invasivos, como a CTV (Haggie et al., 2020).

A presença de derrame parapneumônico está associada a um tempo de internação prolongado, cuidados específicos conforme o tipo de derrame, aumento da morbidade e maior utilização de recursos de saúde. O manejo dos derrames parapneumônicos permanece controverso (Chibuk et al., 2011; Messinger et al., 2017). É sabido que a antibioticoterapia, direcionada à flora bacteriana típica de cada região, constitui o tratamento inicial para o derrame parapneumônico. Além disso, a drenagem torácica é uma das condutas recomendadas. Atualmente, a literatura sugere o uso de agentes fibrinolíticos por via intrapleural em derrames parapneumônicos complicados, com o objetivo de dissolver as membranas de fibrina associadas à loculação e facilitar a drenagem do líquido pleural. No entanto, as evidências ainda são discordantes quanto ao real benefício da terapia fibrinolítica pleural na população pediátrica, sendo necessários mais estudos para assegurar a eficácia e segurança do método (Diez et al., 2020).

Um ensaio clínico randomizado, envolvendo pacientes pediátricos, comparou os efeitos terapêuticos da uroquinase intratorácica com solução salina e observou uma redução de dois dias no tempo de internação hospitalar no grupo tratado com uroquinase, em comparação ao grupo placebo, sugerindo o benefício da terapia fibrinolítica (Hoshino et al., 2022). No entanto,

cerca de um em cada quatro pacientes podem necessitar de reintervenção quando tratados apenas com drenagem e fibrinolítico, o que os torna mais suscetíveis a estudos radiológicos, ventilação mecânica e a um tempo de internação prolongado. Dessa forma, destaca-se a necessidade de mais estudos para identificar os pacientes que se beneficiariam de forma mais eficaz da terapia fibrinolítica, com menor risco de necessidade de intervenção adicional (Derderian et al., 2020; Haggie et al., 2020).

Uma metanálise que incluiu onze Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), totalizando 590 pacientes, constatou que, em comparação ao uso isolado de dreno torácico, o dreno torácico associado a fibrinolíticos, toracotomia e CTV, resultou em um tempo de permanência hospitalar mais curto. Nos ensaios que relataram custos associados aos cuidados de saúde, os fibrinolíticos demonstraram vantagens econômicas em comparação à CTV. A morbimortalidade a curto e longo prazo foi baixa, independentemente da modalidade de tratamento. O custo reduzido associado ao uso de dreno torácico com fibrinolíticos merece consideração ao escolher entre as opções de tratamento, considerando o tempo de permanência hospitalar e os resultados clínicos semelhantes em comparação a outras modalidades (Elviro et al., 2023). Além disso, o uso de fibrinolíticos, quando realizado de forma padronizada com monitoramento adequado da aplicação da dose e observação da função correta do tubo torácico, está associado a menos tempo de terapia pleural e necessidade de intervenções cirúrgicas (James et al., 2022).

Um estudo observou redução significativa na necessidade de intervenção cirúrgica em adultos e crianças que receberam tanto fibrinolítico intrapleural quanto DNase para infecções do espaço pleural, em comparação com aqueles que receberam apenas fibrinolítico ou DNase isoladamente. No entanto, não foram observadas diferenças em outros desfechos, como mortalidade, taxa de complicações, tempo de internação hospitalar e duração da drenagem torácica. A combinação de fibrinolítico intrapleural e DNase demonstrou ser mais eficaz na redução da necessidade de cirurgia, possivelmente devido ao efeito sinérgico que melhora a drenagem do líquido pleural infectado. Contudo, a mortalidade, o tempo de internação e a duração da drenagem torácica não foram impactados por esse tratamento combinado (Chong et al., 2021).

Contudo, destaca-se que, com o avanço da cirurgia minimamente invasiva, a CTV vem ganhando evidência em protocolos como terapia de primeira escolha em pacientes com empiema complicado, devido à maior taxa de sucesso do tratamento, menor tempo de internação, redução na necessidade de exames radiológicos e diminuição do tempo de antibioticoterapia. Em contrapartida, a CTV está associada a um período de internação pré-procedimento mais prolongado (Diez et al., 2020; Derderian et al., 2020; Rodríguez et al., 2022). Nos estágios mais avançados do derrame parapneumônico, é recomendado considerar o tratamento cirúrgico, uma vez que é uma abordagem rápida e definitiva, e, quando realizada precocemente, está associada à redução do tempo de permanência hospitalar, bem como a menos risco de complicações e mortalidade (Christensen et al., 2022). Em relação aos benefícios, a terapia fibrinolítica tem menor custo quando comparada à cirurgia vídeo assistida (Derderian et al., 2020).

4.2 Efeitos adversos relacionados à terapia com uso de fibrinolíticos

Em um estudo realizado com 84 crianças que apresentaram falha no tratamento cirúrgico por toracotomia, agentes fibrinolíticos (estreptoquinase, uroquinase e alteplase) foram injetados no momento da colocação do cateter de drenagem para permitir melhor distribuição do agente nas loculações do fluido, sendo administrados em dose única diária conforme a evolução de cada paciente. A principal indicação para o uso de fibrinolíticos no estudo foi a persistência de líquido pleural, mesmo após a adequada colocação do cateter. Não foram registradas evidências de efeitos sistêmicos com repercussões clínicas relacionados à terapia fibrinolítica. No entanto, 37 pacientes relataram efeitos colaterais que podem estar associados à terapia, como dor e desconforto torácico, febre transitória, sangramento discreto, tosse e ingestão de líquido drenado (Ciftci et al., 2021). Além disso, hemorragia e broncoespasmo também foram relatados como efeitos colaterais da terapia fibrinolítica (Elviro et al., 2023).

Os fibrinolíticos de primeira geração, como estreptoquinase e uroquinase, estão associados a efeitos colaterais, principalmente reações imunológicas e de hipersensibilidade, embora não tenham sido descritos efeitos com alta mortalidade. A resposta mediada por anticorpos pode estar relacionada a menos eficácia da estreptoquinase, considerando a semelhança morfológica com as bactérias. Em contrapartida, no caso da alteplase, não foram descritas reações adversas de hipersensibilidade (Ciftci et al., 2021).

5. Conclusão

Embora as pesquisas sobre derrame pleural e empiema em pediatria tenham avançado nas últimas décadas, ainda há uma lacuna significativa em ensaios clínicos de alta qualidade. Essa deficiência limita a compreensão completa da doença e a determinação da abordagem ideal para seu manejo. A maioria dos estudos concorda que intervenções como a terapia fibrinolítica e a CTV estão associadas a períodos de internação hospitalar mais curtos em comparação à drenagem torácica isolada. No entanto, apesar de os ensaios existentes sugerirem potenciais benefícios da fibrinólise em termos de segurança, custos e taxas de sucesso, há limitações consideráveis nos dados clínicos disponíveis. Apesar de uma busca abrangente, poucos estudos abordam o tema com a profundidade necessária. Além disso, a heterogeneidade dos dados e a discordância nos resultados, que variam conforme a amostra analisada, representam limitações significativas em todos os estudos.

É crucial destacar que, apesar das limitações presentes na literatura e das incertezas sobre o manejo ideal, a mortalidade em crianças com empiema permanece globalmente baixa. As variações nos resultados dos estudos podem ser atribuídas a múltiplos fatores, incluindo a disponibilidade de recursos de saúde, como unidades de cuidados intensivos e acesso à cirurgia, bem como a fatores patogênicos (por exemplo, resistência a múltiplos medicamentos em determinados países); e fatores relacionados ao hospedeiro (por exemplo, desnutrição, predisposição genética, atraso no diagnóstico devido a problemas socioeconômicos). Portanto, são necessários mais estudos sobre o tema, visando reduzir as discrepâncias entre as amostras analisadas e alcançar conclusões mais consistentes e robustas.

Conflito de Interesses

Os autores informam que não existe conflito de interesses no presente artigo.

Referências

- Allin, E., Nama, N., Irvine, M. A., Pawliuk, C., Wright, M., & Carwana, M. (2021). Conservative and surgical modalities in the management of paediatric parapneumonic effusion and empyema: a protocol for a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*, *11*(3), e045010.
- Al-Shamrani, A. S. (2020). Management of Complicated Pneumonia in Children: Evidence Beyond Guidelines. *American Journal of Pediatrics*, *6*(3), 247-259.
- Benedictis, F. M., Kerem, E., Chang, A. B., Colin, A. A., Zar, H. J., & Bush, A. (2020). Complicated pneumonia in children. *The Lancet*, *396*(10253), 786-798.
- Buonsenso, D., Cusenza, F., Passadore, L., Bonanno, F., Calanca, C., Mariani, F., ... & Esposito, S. (2024). Parapneumonic empyema in children: a scoping review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*, *50*(1), 136.
- Bhate, S., Shinde A., NathaMhaske S., & Kothari R., (2020). Management of pediatric empyema with intrapleural streptokinase: randomised control trial. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, *7*(02), 2020.
- Chibuk, T. K., Cohen, E., Robinson, J. L., Mahant, S., Hartfield, D. S., & Canadian Paediatric Society. (2011). Paediatric complicated pneumonia: diagnosis and management of empyema. *Paediatrics & Child Health*, *16*(7), 425-427.
- Chong, W. H., Hu, K., Saha, B. K., & Chopra, A. (2021). Comparing the outcomes of intrapleural fibrinolytic and DNase therapy versus intrapleural fibrinolytic or DNase therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, *71*, 102081.
- Christensen, T. D., Bendixen, M., Skaarup, S. H., Jensen, J. U., Petersen, R. H., Christensen, M., ... & Laursen, C. B. (2022). Intrapleural fibrinolysis and DNase versus video-assisted thoracic surgery (VATS) for the treatment of pleural empyema (FIVERVATS): protocol for a randomised, controlled trial—surgery as first-line treatment. *BMJ open*, *12*(3), e054236.

- Ciftci, T. T., Akinci, D., Unal, E., Tanır, G., Artas, H., & Akhan, O. (2021). Percutaneous management of complicated parapneumonic effusion and empyema after surgical tube thoracostomy failure in children: a retrospective study. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 27(3), 401.
- Derderian, S. C., Meier, M., Partrick, D. A., Demasellis, G., Reiter, P. D., Annam, A., & Bruny, J. (2020). Pediatric empyemas—Has the pendulum swung too far?. *Journal of Pediatric Surgery*, 55(11), 2356-2361.
- Diez, J. R. V., Perez, M. L. M., Malayan, G. V., & Cenabre, M. V. L. (2020). Loculated empyema in a neonate successfully treated with chest tube thoracostomy and antibiotics. *Respiratory Medicine Case Reports*, 31, 101274.
- Elviro, C. F., Longcroft-Harris, B., Allin, E., Leache, L., Woo, K., Bone, J. N., ... & Shawqi, M. M. (2023). Conservative and Surgical Modalities in the Management of Pediatric Parapneumonic Effusion and Empyema: A Living Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*, 164(5), 1125-1138.
- Haggie, S., Gunasekera, H., Pandit, C., Selvadurai, H., Robinson, P., & Fitzgerald, D. A. (2020). Paediatric empyema: worsening disease severity and challenges identifying patients at increased risk of repeat intervention. *Archives of Disease in Childhood*, 105(9), 886-890.
- Hoshino, T., Nishima, D., Enseki, M., Umehara, N., Fukasawa, C., & Ishiwada, N. (2022). Pediatric parapneumonic effusion/pleural empyema in Japan: a nationwide survey. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 41(1), 20-23.
- James, C. A., Lewis, P. S., Moore, M. B., Wong, K., Rader, E. K., Roberson, P. K., ... & Ashton, D. J. (2022). Efficacy of standardizing fibrinolytic therapy for parapneumonic effusion. *Pediatric Radiology*, 52(12), 2413-2420.
- Li, S. T. T., & Tancredi, D. J. (2010). Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*, 125(1), 26-33.
- Messinger, A. I., Kupfer, O., Hurst, A., & Parker, S. (2017). Management of pediatric community-acquired bacterial pneumonia. *Pediatrics in Review*, 38(9), 394-409.
- Popovsky, E. Y., & Florin, T. A. (2022). Community-acquired pneumonia in childhood. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 119.
- Rodríguez, M. R. I., Pérez, J. I. G., Rueda, F. V., Pascual, F. J. M., Torres, S. R. W., & Esteban, R. M. P. (2022). Fibrinolysis versus thoracoscopy: comparison of results in empyema management in the child. *Annals of Thoracic Medicine*, 17(3), 145-150.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein* 8, 102-106.
- Spencer, D. A., & Cliff, D. (2008). The changing epidemiology of parapneumonic empyema in children. *Paediatrics and Child Health*, 18(11), 513-518.