



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



CONCORDÂNCIA ENTRE RADIOLOGISTAS PEDIÁTRICOS NA
AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA DE CRIANÇAS COM INFECÇÃO
DE VIAS AÉREAS INFERIORES DE APRESENTAÇÃO NÃO
GRAVE

Ana Luisa Vilas-Boas

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2012.

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

V697 Vilas-Boas, Ana Luisa

Concordância entre radiologistas pediátricos na avaliação radiológica de crianças com infecção de vias aéreas inferiores de apresentação não grave / Ana Luisa Vilas-Boas. – Salvador, 2012.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiana Maria Nascimento Carvalho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.

Faculdade de medicina da Bahia, 2012.

93f.

1. Infecções respiratórias. 2. Pediatria. 3 Radiografia. I. Carvalho,

Cristiana Maria Nascimento. II Universidade Federal da Bahia.

III.T título.

CDU: 616.2-053.2



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



CONCORDÂNCIA ENTRE RADIOLOGISTAS PEDIÁTRICOS NA
AValiação Radiológica de Crianças com Infecção
DE VIAS AÉREAS INFERIORES DE APRESENTAÇÃO NÃO
GRAVE

Ana Luisa Vilas-Boas

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), 2012

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Eduardo Martins Netto, Professor Doutor do Núcleo de Epidemiologia Hospitalar, COM-HUPES, UFBA.
- Adelmir de Souza Machado, Professor Doutor do Instituto de Ciências da Saúde, UFBA.
- Tatiana Galvão, Professora Doutora da Escola Bahiana 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

DEDICATÓRIA:

Aos meus pais pelo amor incondicional e apoio que fizeram esse projeto se realizar.

Ao meu filho por me trazer alegrias em todos os momentos.

Aos meus irmãos por estarem sempre ao meu lado.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)-

Bolsa de Mestrado

AGRADECIMENTOS:

À minha orientadora, Dra. Cristiana Maria Nascimento-Carvalho, pela orientação e ensinamentos dispensados à mim e à toda equipe do Pneumopac (internos, técnicos e médicos). À Mayara, parceira de trabalho.

À toda a equipe do Pronto Atendimento do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira que possibilitou a realização desse projeto e sempre nos acolheram com muito carinho, especialmente Dr. Washington Sá Barreto que com sua grande experiência e dedicação muitos conhecimentos nos indicou.

“Há Momentos

Há momentos na vida em que sentimos tanto a falta de alguém que o que mais queremos é tirar esta pessoa de nossos sonhos e abraçá-la.

*Sonhe com aquilo que você quiser.
Seja o que você quer ser,
porque você possui apenas uma vida
e nela só se tem uma chance
de fazer aquilo que se quer.*

*Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.
Dificuldades para fazê-la forte.
Tristeza para fazê-la humana.
E esperança suficiente para fazê-la feliz.*

*As pessoas mais felizes
não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor
das oportunidades que aparecem
em seus caminhos.*

*A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem
a importância das pessoas que passam por suas vidas.*

*O futuro mais brilhante
é baseado num passado intensamente vivido.
Você só terá sucesso na vida
quando perdoar os erros
e as decepções do passado.*

*A vida é curta, mas as emoções que podemos deixar
duram uma eternidade.
A vida não é de se brincar
porque um belo dia se morre.”*

[Clarice Lispector](#)

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Índice de figuras, gráficos e tabelas | 11 |
| I. Resumo | 15 |
| II. Objetivos | 17 |
| II.1.Geral | 17 |
| II.2.Específicos | 17 |
| III. Introdução | 18 |
| IV. Revisão da literatura | 20 |
| IV.1.Introdução | 20 |
| IV.2.Epidemiologia | 20 |
| IV.3.Patogenia | 21 |
| IV.4.Mecanismo de defesa pulmonar | 22 |
| IV.5.Abordagem das doenças respiratórias | 24 |
| IV.6.Etiologia | 24 |
| IV.7.Quadro Clínico | 26 |
| IV.8.Diagnósticos diferenciais dos processos infecciosos pulmonares | 31 |
| IV.9.Diagnósticos diferenciais dos processos não infecciosos pulmonares | 33 |
| V. Metodologia do Estudo | 35 |
| V.1.Casuística | 35 |
| V.2.Material e método | 37 |
| V.3.Análise estatística | 38 |
| V.4. Questões éticas | 39 |
| VI. Artigo | 40 |
| VII. Resultados | 63 |
| VIII. Discussão | 72 |
| IX. Perspectivas de estudo | 74 |
| X. Conclusões | 75 |

| | |
|--|-----------|
| XI. Summary | 76 |
| XII. Referências bibliográficas | 78 |
| XIII. Anexos | 83 |
| Anexo 1. Escore radiológico de Khamapirad e Glezen | 84 |
| Anexo 2. Submissão do artigo em 20 de janeiro de 2012. | 85 |
| Anexo 3. Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa | 86 |
| Anexo 4. Ficha de elegibilidade | 88 |
| Anexo 5. Termo de consentimento livre e esclarecido | 90 |
| Anexo 6. Ficha de avaliação radiológica | 92 |

ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

TABELAS FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

| | |
|--|-----------|
| <u>TABELA I</u> : Fatores de proteção do aparelho respiratório | 22 |
| <u>TABELA II</u> : Agentes etiológicos mais prováveis na pneumonia adquirida na comunidade | 25 |
| <u>TABELA III</u> : Agentes etiológicos mais prováveis na pneumonia adquirida na comunidade | 25 |
| <u>TABELA IV</u> : Agentes etiológicos mais prováveis na pneumonia adquirida na comunidade | 26 |
| <u>TABELA V</u> : Classificação de taquipnéia segundo idade pela Organização Mundial de Saúde (2008). | 27 |
| <u>TABELA VI</u> : Tratamento para crianças com infecção do trato respiratório inferior (Lopez, 2012). | 30 |

TABELAS – RESULTADOS

| | |
|---|-----------|
| <u>TABELA 1</u> : Gênero das crianças incluídas | 64 |
| <u>TABELA 2</u> : Concordância entre dois radiologistas pediátricos no diagnóstico de pacientes ambulatoriais com infecção de trato respiratório inferior para o diagnóstico final. | 67 |
| <u>TABELA 3</u> : Frequência dos achados radiológicos dos pacientes com infecção aguda do trato respiratório inferior. | 68 |
| <u>TABELA 4</u> : Concordância entre dois radiologistas quanto à presença ou não de achados radiológicos de crianças com infecção aguda do trato respiratório inferior de apresentação não grave. | 69 |
| <u>TABELA 5</u> : Outros diagnósticos de crianças com infecção do trato respiratório inferior. | 70 |
| <u>TABELA 6</u> : Concordância entre dois radiologistas pediátricos no diagnóstico de crianças com infecção do trato respiratório inferior não grave. | 71 |

FIGURAS: RESULTADOS

- FIGURA 1:** Crianças com idade \geq 2 meses e $<$ 60 meses com infecção respiratória não grave, avaliadas entre 2006 e 2011. **62**
- FIGURA 2:** Sinais e sintomas mais comuns na admissão de crianças com infecção do trato respiratório inferior não grave. **65**
- FIGURA 3:** Fatores de exclusão do grupo de estudo. **66**

TABELAS – ARTIGO

| | |
|--|-----------|
| <u>TABELA 1:</u> The agreement between two radiologists on the final radiological diagnosis of outpatient children with acute lower respiratory tract infection. | 51 |
| <u>TABELA 2:</u> The Frequency of the Radiological Findings per Radiologist among Outpatient Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection. | 52 |
| <u>TABELA 3:</u> The Agreement between The Radiologists on Each of The Radiological Findings among Outpatient Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection. | 53 |
| <u>TABELA 4:</u> The Frequency of the Radiological Findings per Radiologist 2 among the Pneumonia Cases per Radiologist 1. | 54 |
| <u>TABELA 5:</u> The Frequency of the Radiological Findings per Radiologist 1 among the Pneumonia Cases per Radiologist 2. | 55 |

I. RESUMO:

CONCORDÂNCIA ENTRE RADIOLOGISTAS PEDIÁTRICOS NA AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA DE CRIANÇAS COM INFECÇÃO DE VIAS AÉREAS INFERIORES DE APRESENTAÇÃO NÃO GRAVE. Introdução: as infecções respiratórias de trato respiratório inferior são, na infância, doenças que levam frequentemente as crianças aos serviços de emergência, sendo a pneumonia a mais grave dessas doenças. Objetivo: descrever a concordância entre dois radiologistas pediátricos na avaliação radiológica de crianças com diagnóstico de infecção do trato respiratório inferior, atendidas no Pronto-Atendimento do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira – Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Salvador Bahia . Metodologia do estudo: esse estudo é um subprojeto de um ensaio clínico para avaliar esquemas posológicos distintos de amoxicilina sendo o estudo em questão, corte transversal para análise de sinais clínicos e radiológicos de crianças admitidas com infecção do trato respiratório inferior. Foram incluídas no estudo 803 crianças com infecção do trato respiratório de apresentação não grave e com indicação de tratamento ambulatorial. Estabeleceram-se os seguintes critérios de inclusão: a idade ≥ 2 e < 60 meses, sintomas respiratórios e presença de infiltrado pulmonar na radiografia de tórax na avaliação do pediatra do Pronto-Atendimento do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira. Os quadros clínicos e dados demográficos foram coletados na admissão. Os critérios de exclusão compreenderam: recusa na ingestão de líquidos, convulsão, cianose, estridor em repouso, presença de

tiragem subcostal, doenças crônicas debilitantes, varicela ou sarampo em atividade, gastroenterocolite, internamento nos últimos 7 dias antes da admissão, alergia à amoxicilina, uso de antibiótico nas últimas 48 horas e ser filho de mãe com HIV, sem exames, até o momento que afastem a transmissão vertical. As radiografias de tórax foram avaliadas por dois radiologistas pediátricos de forma independente, cegos às informações clínicas e com mais de 20 anos de prática médica. Resultados: O índice *kappa* foi calculado para o intervalo de confiança de 95%. Os radiologistas tiveram concordância em 774 (96,4%) e 3 (0,4%), apropriados e inapropriados para a análise respectivamente. O diagnóstico de pneumonia teve concordância em 222(35,1%) exames e sem pneumonia em 459 (59,3%) $k=0,735$; CI 95%:0,685-0,785. A concordância geral foi 78,7% (radiografias normais (n=385; 60,9%), pneumonias (n=222; 35,1%), outros diagnósticos (n= 22; 3,5%) e inadequados para análise (n=3; 0,5%). Conclusão: a radiografia de tórax é exame importante na prática clínica para o diagnóstico de infecção do trato respiratório inferior, já que devido à subjetividade do exame físico, esse exame complementar é de valor estimável na redução do uso desnecessário de antibióticos.

Palavras-chaves: 1. Infecção aguda do trato respiratório inferior, 2. Radiografia de tórax, 3. Amoxicilina, 4. Crianças, 5. Infecção adquirida na comunidade, 6. Pneumonia, 7. Índice *kappa*, 8. Concordância inter-observadores.

II. OBJETIVOS

II.1. GERAL:

Descrever a análise da concordância entre dois radiologistas pediátricos na avaliação radiológica de crianças com diagnóstico de infecção do trato respiratório inferior de apresentação não - grave, atendidos no Pronto-Atendimento do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira - Hospital Universitário Professor Edgard Santos-Universidade Federal da Bahia.

II.2. ESPECÍFICOS

II.2.1. Analisar o índice *kappa* na avaliação da concordância entre dois radiologistas pediátricos para as radiografias de tórax avaliadas, para valores já publicados de referência para esse índice.

II.2.2. Avaliar a concordância entre os dois radiologistas pediátricos, para as alterações verificadas nas radiografias de tórax.

II.2.3. Estimar as frequências das características descritas na avaliação radiológica.

III. INTRODUÇÃO :

As infecções do trato respiratório inferior são causas importantes de morbimortalidades em crianças menores de 5 anos nos países em desenvolvimento, sendo responsável por aproximadamente 1,5 milhão de mortes por ano. Aproximadamente três de cada quatro crianças que procuram serviços de pronto atendimento têm queixas de sintomas respiratórios como principal causa da doença atual (Johnson J., 2010).

A pneumonia é a mais séria das infecções de vias aéreas inferiores, levando às internações e atendimentos em unidades de emergência pediátrica, gerando grande ônus à saúde pública (Black *et al.*, 2010).

O diagnóstico clínico de pneumonia em crianças é difícil e os pediatras que atendem em serviços de emergência fazem o diagnóstico de pneumonia utilizando a clínica associada ao exame de radiografia de tórax, na avaliação do paciente (Wipf, 1999). Observa-se que o exame físico tem muitas vezes caráter subjetivo; a ausculta é dificultada pelo comportamento da criança, o que leva o exame de radiografia de tórax a ser decisivo nesse diagnóstico (Kiekara, 1996).

A radiografia de tórax na incidência frontal é o exame complementar padrão-ouro ,pela Organização Mundial de Saúde em 2008, na confirmação diagnóstica das infecções do trato respiratório inferior. Contudo, nem sempre o pediatra obtém a correspondência entre exame físico e exame complementar, sendo assim, diante de sinais e sintomas bem definidos e da suspeita diagnóstica geralmente se trata à criança, com antibióticos (Wipf,

1999; WHO, 2008). Entretanto nos países em desenvolvimento a radiografia de tórax não é um exame acessível à todos, sendo necessário protocolos bem definidos no auxílio ao diagnóstico e tratamento das crianças doentes, como o AIDIPI (Atenção Integrada à Doenças Infecciosas Prevalentes na Infância) publicado pela Organização Mundial de Saúde em 1996 e 2003 para que agentes de saúde possam prestar o primeiro atendimento e assistência à criança até que a mesma possa ser encaminhada para unidade de referência para ter acesso à radiografia de tórax e atendimento por médicos pediatras.

A etiologia mais comum da infecção do trato respiratório inferior é viral, e a etiologia bacteriana mais comum é o pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*). A maioria das crianças atendidas em pronto-atendimentos, não deveria fazer uso de antibioticoterapia e sim do tratamento sintomático considerando a alta prevalência da etiologia viral (WHO, 2008; Lopez, 2012). Contudo, por ser doença de alta morbimortalidade, justifica-se a pesquisa da concordância entre radiologistas pediátricos da avaliação radiológica de exames de crianças com diagnóstico radiológico de infecção de trato respiratório inferior, comparando aos achados encontrados na literatura científica.

IV.REVISÃO DA LITERATURA

Infecções de Trato Respiratório Inferior:

Introdução:

Na prática clínica diária de atendimentos de emergência e ambulatoriais, as queixas respiratórias são as mais comuns. A grande maioria das crianças apresenta de 4 a 6 infecções do trato respiratório inferior ao ano, sem significar nenhuma outra patologia de caráter crônico e/ou imunológico. A infecção respiratória é uma das quatro doenças que matam mais no mundo, e essa realidade pode ser 30 vezes maior nos países em desenvolvimento. Cerca de 2-3% das crianças com infecções de vias aéreas evoluem para infecção do parênquima pulmonar e dessas crianças com pneumonia, 10-20% poderão evoluir para o óbito (Lopez, 2012). Temos no panorama mundial a estimativa de 15 milhões de crianças, com menos de 5 anos, que morrem por ano pelas causas mais comuns na infância (desnutrição, diarreia, desidratação), mas dessas, aproximadamente 3 milhões tem a pneumonia como causa de óbito,(OPAS, 1985-1990).

Epidemiologia:

No Brasil, as infecções do trato respiratório inferior são a primeira causa de internação e a segunda causa de óbito em menores de cinco anos, podendo ser destacado o Nordeste com maior índice de mortalidade, por sua situação sócio-econômica precária (OPAS,1998).

Em países desenvolvidos a incidência de pneumonia é de 10-15/1000 crianças/ano e a taxa de internação de 1-4/1000crianças/ano. Em números totais, na Europa ocorrem 2,5 milhões de casos de pneumonia/ano, mesmo sendo baixa a mortalidade é uma doença que representa custos para a sociedade devido à morbidade.

Existem fatores de risco para as infecções respiratórias: o desmame precoce, desnutrição, más condições de moradia e saneamento básico, portadores de doenças

crônicas, que aumentam a chance de uma simples infecção de vias aéreas superiores evoluírem para pneumonia. Atualmente estuda-se muito a qualidade do ar respirado, o que pode ser atribuído como mais uma causa de caráter ambiental (Botelho, 2003; Macedo, 2007).

Patogenia:

As pneumonias são classificadas como infecções do trato respiratório inferior que comprometem alvéolos, bronquíolos e espaço intersticial secundário a um processo inflamatório nesses locais. Adquirir essa infecção deve-se principalmente à aspiração de secreções de vias aéreas superiores; menos comuns são as transmissões via hematogênica, onde o foco está em outro local e pela corrente sanguínea a infecção se dissemina em trato respiratório, ou ainda por contigüidade de órgão acometido por processo infeccioso como é o exemplo de infecção do pericárdio (Rozov, 1999).

O estado imunológico do hospedeiro também deve ser analisado. Estão presentes fatores protetores antígeno específico humorais e mediados por célula, e fatores não específicos: flora normal, epitélio intacto, movimento ciliar, células fagocíticas e substâncias solúveis como IgA secretora, lisozima e interferon (Marcondes, 2005).

Existem fatores que aumentam a probabilidade de uma criança desenvolver infecção do trato respiratório inferior, mas principalmente: o desmame precoce, a faixa etária, estado nutricional e imunitário, baixo peso ao nascimento, infecções respiratórias virais de repetição e doenças de base. Assim como fatores de risco socioeconômicos: más condições de moradia, falta de saneamento básico, inadequação de água potável, dificuldades ao acesso aos serviços de saúde e vacinação da rede pública (OMS, 2008).

Mecanismos de defesa pulmonar:

O pulmão humano é o órgão responsável pela troca gasosa entre o ar e o sangue, proporcionando adequada oxigenação e perfusão de órgãos nobres determinando o funcionamento adequado do organismo (Rozov, 1999). Nos últimos estudos sobre o assunto verificou-se que além dos fatores de proteção mecânicos (cílios, muco e a própria anatomia), o pulmão possui barreira imunológica complexa, que está relacionada às reações imunológicas específicas de cada doença respiratória (Marcondes, 2005). Os dois mecanismos de defesa da árvore respiratória: imunológico e não-imunológico agem simultaneamente na proteção dos pulmões já que o trato respiratório abaixo das cordas vocais é estéril.

Tabela I: Fatores de proteção do aparelho respiratório.(Rozov, 1999)

| Mecanismos de defesa | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| Não imunológicos | Fatores aerodinâmicos |
| | Barreira epitelial |
| | Muco, cílios, tosse e espirros |
| Imunológicos | IgA secretória |
| | Macrófagos |
| | Lisozima |
| | Interferon |

Os mecanismos de defesa mecânicos sofrem desvantagem na infância devido ao pequeno calibre das vias aéreas, promovendo aumento da resistência e acúmulo de secreção com mais facilidade do que no adulto, produzindo impactação desse muco e possível obstrução de vias aéreas distais (atelectasias). O muco e os cílios são a primeira

linha de defesa do trato respiratório; a interação desses elimina partículas da árvore brônquica que são expelidas pela tosse ou deglutidas. Algumas drogas alteram o movimento ciliar e produção de muco: álcool, opiáceos, beta adrenérgicos. A tosse e os espirros além de serem mecanismos de defesa mecânicos, também tem a função de indicar doença e estão alterados quando do uso de xaropes sedativos da tosse e uso de tubos endotraqueais. (Marcondes, 2005)

Quanto aos mecanismos de defesas imunológicas, o sistema fagocitário é o primeiro a ser ativado, constituindo-se em macrófagos alveolares. Os macrófagos pulmonares que vêm em seguida, são derivados da medula óssea e têm capacidade fagocitária, possuem receptores para IgG3, IgG4 e complemento, além de resposta às linfocinas. Os macrófagos alveolares têm função de: células apresentadoras de antígenos pela ingestão, degradação e apresentação de antígenos ao linfócito T, célula efetora na fagocitose e morte intracelular, após ativação pelo gama-interferon e célula reguladora pela secreção de inúmeros mediadores inflamatórios, alguns deles como as prostaglandinas, que possuem a propriedade de inibir a função linfocitária. Os linfócitos pulmonares estão organizados em tecidos linfoides desde a nasofaringe até os alvéolos e sua função principal é ativação de macrófagos e liberação de linfocinas, para o reforço à resposta imunológica e função efetora da citotoxicidade contra vírus, fungos e protozoários (Marcondes, 2005).

A resposta imunológica humoral é representada por imunoglobulinas presentes no plasma: albumina, IgG, IgA, IgM e IgE, com concentrações diferentes ao longo das vias aéreas e são responsáveis pela resistência às proteases bacterianas. A IgA neutraliza e aglutina partículas virais e se constitui em substância anti-séptica e anti-inflamatória das superfícies mucosas. Sua deficiência é bem notada quando as IgG e IgM não conseguem compensar a sua falta nos pacientes que apresentam infecções de repetição.

Em segunda linha vêm os diferentes mecanismos inflamatórios modulados por: imunoglobulinas, complemento, mastócitos, IgE, neutrófilos e linfócitos T. Várias outras substâncias protetoras ainda estão sendo estudadas (Marcondes, 2005).

Abordagem das doenças respiratórias:

A anamnese e o exame físico são essenciais para guiar o pediatra no diagnóstico e tratamento da criança com **doença** respiratória. Os exames laboratoriais e todo o aparato tecnológico de imagem e sorológico, apenas auxiliam o profissional no seu raciocínio clínico (Rozov, 1999; Botelho, 2003; Marcondes, 2005).

Etiologia:

O diagnóstico etiológico das infecções do trato respiratório é sempre difícil, pois exames diagnósticos complementares acarretam custos altos e em sua maioria não estão disponíveis na rede pública de saúde. A literatura científica atual aponta para a etiologia viral como a mais importante: os *vírus sincicial respiratório, influenza, parainfluenza, adenovírus, rinovírus, bocavírus, metapneumovírus e coronavírus* estão associados à provável etiologia da pneumonia, em cerca de 90% nos menores de 1 ano e em 50% das crianças com idade escolar. Os agentes bacterianos por sua vez estão presentes nos quadros clínicos com maior gravidade e mortalidade. Trabalhos realizados comprovaram a etiologia bacteriana em 50-60% das crianças com pneumonia: o *S. pneumoniae* é o mais frequente, mas o *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* são bem comuns (Lopez, 2012). Também os germes atípicos como o *Mycoplasma pneumoniae*, são prevalentes na comunidade em decorrência da precocidade em que crianças frequentam cada vez mais as escolas e creches.

Tabela II: Agentes etiológicos mais prováveis na pneumonia adquirida na comunidade (modificado de Lopez, 2012).

Idade entre 3 semanas e 3 meses.

| Idade | Aspectos clínicos |
|-----------------------------------|--|
| 3 semanas a 3 meses | |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | Infecção genital materna, responsável pela pneumonia afebril do lactente |
| Vírus sincicial respiratório(VSR) | Sibilância entre 2 e 7 meses de vida |
| Parainfluenza | Semelhante ao VSR |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | A causa mais comum de pneumonia bacteriana |
| <i>Bordetella pertussis</i> | Pneumonia em casos graves |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Doença de maior gravidade |

Tabela III: Agentes etiológicos mais prováveis na pneumonia adquirida na comunidade (modificado de Lopez, 2012).

Idade entre 4 meses e 4 anos

| Idade | Aspectos clínicos |
|--|---|
| 4 meses – 4 anos | |
| VSR, parainfluenza, influenza, adenovírus, rinovírus | Frequentemente causam pneumonias nessa faixa etária |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Causa bacteriana mais comum de pneumonias |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Tipo B, diminuiu sua prevalência após a vacina |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Doença mais grave |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Prevalente nas crianças mais velhas. |

Tabela IV: Agentes mais prováveis na pneumonia adquirida na comunidade (modificado de Lopez, 2012).

Idade entre 5 e 15 anos

| Idade | Aspectos clínicos |
|-----------------------------------|---|
| 5 – 15 anos | |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Causa mais frequente nessa faixa etária |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | Controverso nos mais velhos |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Mais frequente |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Frequência aumentada no início da puberdade |

Quadro Clínico:

O quadro clínico e sua gravidade variam de acordo com o agente etiológico, com a idade do paciente, o estado nutricional e imunológico.

Os principais sinais e sintomas são: febre, tosse, dispnéia, sintomas gripais (rinorréia) e otite média. Ao exame estarão ou não presentes à ausculta respiratória: redução ou não do murmúrio vesicular, sopro tubário, crepitações ou ainda sibilos (a sibilância ocorre preponderantemente nos quadros virais). (Lopez, 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2008) a taquipnéia é o sinal clínico de maior sensibilidade (77%) e especificidade (58%) e usada de acordo com a faixa etária para classificação.

Tabela V: Classificação de taquipnéia segundo faixa etária pela Organização Mundial de Saúde (2008).

| | |
|-----------------------|---------------|
| < 2 meses | > ou = 60 ipm |
| >2 meses e < 12 meses | > ou = 50 ipm |
| >12 meses a 4 anos | > ou = 40 ipm |

Durante a avaliação clínica deve-se ter o cuidado de se identificar sinais de gravidade, para que se possa fazer correta indicação de tratamento ambulatorial ou hospitalar. Os principais sinais de gravidade são: tiragem subcostal, recusa de líquidos, convulsões, sonolência, estridor em repouso, desnutrição grave, batimento de asa de nariz e cianose (OMS,2008).

Diagnóstico radiológico:

O exame de radiografia de tórax está indicado diante da suspeita de infecção pulmonar e sempre que esse recurso estiver disponível.

A radiografia de tórax na incidência antero-posterior é a usualmente utilizada para o diagnóstico de pneumonia, porém não permite a observação imagens retrocardíacas ou próximas do diafragma, sendo necessário para isso a incidência em perfil.

Os processos infecciosos pulmonares podem se apresentar radiologicamente sob a forma de processo pneumônico, em que há opacificação homogênea do parênquima, respeitando a segmentação pulmonar, sendo a mais freqüente das apresentações em pneumonias (Lopez, 2012).

Os processos broncopneumônicos não obedecem à segmentação pulmonar e ocorrem em imagens únicas ou múltiplas. A trama vasobrônquica está espessada, sendo

essa a apresentação mais comum nas pneumonias virais ou bacterianas, principalmente em crianças menores de 1 ano (Lopez, 2012).

As pneumonias agudas podem se apresentar também com um quadro intersticial difuso, sendo de difícil visualização quando a qualidade técnica é ruim (Lopez, 2012).

A criança que estiver no momento do atendimento com taquipnéia e presença de alterações à ausculta será indicada para a realização da radiografia de tórax. Como a dificuldade técnica existe em crianças maiores de 2 meses, questiona-se a indicação da realização desse exame em crianças com infecção respiratória do trato inferior em tratamento ambulatorial. Normalmente, os achados não indicam possível etiologia, o escore radiológico de Khamapirad e Glezen (anexo 1) pode ajudar na sugestão do agente etiológico. A radiografia de tórax teria papel importante no controle da evolução, piora ou ocorrência de complicações (derrame pleural, abscesso, pneumotórax) (Lopez, 2012).

Diagnóstico laboratorial:

- Hemograma e PCR (Proteína C reativa) são exames inespecíficos que, na prática clínica, **auxiliam** na decisão terapêutica.
- Hemocultura: é muito importante, mas tem baixa positividade (1 a 3%), nos casos de infecção comprovada por outros métodos, essa positividade pode ser de 10 a 50%.
- Líquido pleural: a pesquisa do microrganismo envolvido pode definir a terapêutica mais adequada.
- Sorologia: exame fundamental na determinação das infecções por agentes atípicos como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia pneumoniae*.

Os métodos diagnósticos são variados, entretanto não são acessíveis para todos,

sendo os aspectos clínicos e radiológicos geralmente os mais facilmente avaliados para o diagnóstico e definição do tratamento (Marcondes, 2005; Lopez, 2012).

Tratamento:

O tratamento é o desfecho de maior importância, devido à grande morbimortalidade por infecções do trato respiratório inferior. Em menores de 2 meses o tratamento deve ser hospitalar, em crianças maiores de 2 meses que não tiverem gravidade está indicado o tratamento ambulatorial. A antibioticoterapia está indicada na tabela VI. (OMS, 2008; Lopez, 2012).

Tabela VI: Tratamento para crianças com infecção do trato respiratório inferior.
(modificado de Lopez, 2012).

| Idade | Antibioticoterapia | |
|------------------|---|--|
| | Primeira escolha | Segunda escolha |
| < 2 meses | Ampicilina + Aminoglicosídeo | Penicilina cristalina + Aminoglicosídeo |
| > 2 meses | Amoxicilina ou | Eritromicina |
| Sem | Penicilina procaína | |
| Gravidade | 48 horas sem melhora | |
| | Amoxicilina + Clavulonato | Cefalosporina de 2º geração |
| > 2 meses | Internação | |
| Com gravidade | Penicilina cristalina ou Ampicilina | Oxacilina + Cloranfenicol ou Oxacilina + Ceftriaxona |
| | 48 horas sem melhora | |
| | Vancomicina + Ceftriaxona | |

Sinais de gravidade:

O tratamento hospitalar está indicado quando o paciente apresentar sinais e sintomas que indiquem gravidade (OMS, 2008); e as crianças com menos de 2 meses de idade sempre devem ser referenciadas ao ambiente hospitalar para tratamento.

Os sinais e sintomas são:

- Recusa em ingerir líquidos
- Presença de tiragem subcostal ou diafragmática
- Convulsão
- Cianose central
- Sonolência
- Desnutrição grave
- Pneumonia de aquisição hospitalar

Diagnósticos diferenciais dos processos infecciosos pulmonares:

- Abscesso pulmonar: processo supurativo e necrótico que se desenvolve em uma região circunscrita do parênquima pulmonar e resulta da interação entre o sistema imunológico do hospedeiro e os organismos patogênicos. Deve ser classificado quanto ao número, duração e à origem. O *Staphylococcus aureus* é a bactéria mais **frequente** seguida pelo *estreptococo alfa-hemolítico*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. O tratamento indicado é 3-4 semanas.

-Bronquite: é o processo inflamatório que acomete os brônquios, podendo ser agudo ou crônico. Na infância é uma das afecções mais comuns e o tratamento geralmente é feito com o uso de medicamentos sintomáticos. Quando o processo persiste por mais de três semanas deve ser considerada a etiologia alérgica ou infecciosa e o tratamento deve ser direcionado.

-Bronquiolite: inflamação aguda do bronquíolo terminal decorrente de infecção de etiologia viral, em sua forma mais prevalente. O *Vírus sincicial respiratório* sempre foi considerado o agente causador desse processo. O tratamento é sempre de suporte, com a ocorrência freqüente de crianças (pequenos lactentes) necessitarem de monitorização em unidade de terapia intensiva e oxigenoterapia.

-Bronquiolite obliterante: é uma doença rara, grave, sendo a infecção viral a principal causa. A patologia caracteriza-se por resposta histológica diante da agressão pulmonar. O tratamento é sintomático e não é incomum o pequeno paciente necessitar de monitorização em unidade de terapia intensiva.

-Bronquiectasias: define-se por dilatações da árvore brônquica, podendo ser adquirida como seqüela de processo infeccioso, ou ainda constituindo um grupo de **doenças** congênitas. O surgimento de antibióticos com espectros mais amplos e a vacinação colaboraram com a redução da prevalência dessa patologia.

-Pneumonias virais: frequente em menores de 3 anos, têm como principais agentes etiológicos: *Vírus sincicial respiratório*, *Parainfluenza*, *Influenza A e B*, *Adenovírus*, *Citomegalovírus* e eventualmente o vírus do sarampo.

-Pneumonias por agentes atípicos: causam pneumopatias agudas e

acometem todas as faixas etárias. Os agentes mais comuns são: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* e *Clamýdia* sp.

(Rozov, 1999; Marcondes 2003; Lopez, 2012).

Diagnósticos diferenciais dos processos não infecciosos pulmonares:

-Atelectasias: redução do ar dentro do pulmão e do volume pulmonar; várias são as causas, sendo que a mais freqüente decorre de rolhas de secreção ou muco que se formam pelo reduzido calibre das vias aéreas.

-Corpos estranhos: é um acidente da infância provocada pela aspiração de corpo estranho levado à boca, comum em pequenos lactentes e pré-escolares.

-Doença pulmonar crônica do período neonatal, decorrente normalmente do uso de ventilação mecânica.

-Fibrose cística ou mucoviscidose: doença de herança autossômica recessiva, que atinge glândulas exócrinas, evoluindo de forma crônica e progressiva, envolvendo múltiplos órgãos. Causa metaplasia escamosa do epitélio brônquico, presença de hiperviscosidade do muco, alteração ciliar secundária e infiltrado linfocitário, progredindo para bronquiectasia.

-Discinesia ciliar primária: herança autossômica recessiva caracterizada por disfunção da motilidade ciliar. Caracteriza-se pela perda da proteção mecânica das vias aéreas e infecções de repetição.

-Deficiência de Alfa-1-Antitripsina: é mais freqüente o surgimento dos primeiros sintomas ao final da terceira década de vida. É causa de comprometimento hepático na infância e enfisema pulmonar em adultos.

(Rozov, 1999; Marcondes 2003; Lopez, 2012).

A radiografia de tórax:

A radiografia de tórax (RX): foi desenvolvida em 1895 por Wilhelm Conrad Roentgen na Alemanha, provendo médicos clínicos de mais um artifício para o diagnóstico e tratamento de doenças com a ajuda desse precioso exame auxiliar não invasivo. Com o desenvolvimento de suas técnicas, o RX teve sua radiação emitida reduzida e em 1930 começou a ser utilizada de forma mais disseminada e segura para a prática clínica. (Rice, 2006).

Nas crianças além de todo o posicionamento e técnica adequadas para o pequeno paciente que obedece à regras específicas até a idade aproximada à seis anos, o Rx de tórax deve ser feito em incidências póstero - anterior ou ântero - posterior e lateral para visualização adequada de imagens retrocardíacas, treinamento adequado se faz necessário para corretas interpretações desse exame, por isso muitas vezes não são conhecidas todas as alterações encontradas, por faltar conhecimento específico aos pediatras ou médicos responsáveis pela leitura das radiografias de tórax. Sendo assim esse exame faz o diagnóstico de infecções respiratórias do trato respiratório inferior e são indispensáveis á prática clínica para definir conduta terapêutica mais adequada. (Rice, 2006, R.Arthur, 2000). No entanto nos países em desenvolvimento a Organização Mundial de Saúde elabora protocolos para auxiliar os profissionais de saúde que não podem ter acesso à radiografia de tórax, contudo esse exame não é dispensável para o diagnóstico e tratamento das pneumonias, principalmente na determinação de suas complicações e determinação de sua gravidade.

V. METODOLOGIA DO ESTUDO:

V.1. CASUÍSTICA

V.1.1. População de referência: crianças com idade ≥ 2 meses e < 60 meses, com queixas respiratórias, diagnóstico clínico de infecção do trato respiratório inferior não-grave na avaliação do pediatra do Pronto Atendimento do Serviço de Emergência do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira - Hospital Universitário Prof. Edgard Santos- Universidade Federal da Bahia – Salvador – Bahia.

V.1.2. Características da população de estudo: ter idade ≥ 2 meses e < 60 meses, não ter sinais de gravidade já publicados (Organização Mundial de Saúde, 2008) e ter infecção de vias aéreas com indicação de tratamento ambulatorial.

V.1.3. Critérios de inclusão: idade maior ou igual à 2 meses e menor que 60 meses, infecção do trato respiratório inferior diagnosticado pelo médico pediatra, ter radiografia de tórax realizada no momento da admissão com presença de infiltrado identificado pelo médico pediatra da emergência e o familiar ou responsável assinar termo de consentimento livre e esclarecido de inclusão do menor no projeto de pesquisa.

V.1.4. Critérios de exclusão: sinais de gravidade bem definidos pela Organização Mundial de Saúde (2008) no manejo de crianças com infecções agudas de trato respiratório inferior: recusa de ingestão de líquidos, tiragem subcostal, alteração do nível de consciência, convulsão, cianose central, crianças portadoras de doenças crônicas (exceto asma), filho de mãe portadora do vírus do HIV sem exame que afaste até o momento ocorrência de transmissão vertical, hepatopatia, gastroenterocolite, doença renal, sarampo, varicela, doenças neurológicas, hospitalização prévia nos últimos 7 dias, uso de antibiótico: *Amoxicilina*, macrolídeos, Cefalosporinas ou penicilinas nas últimas 48 horas ou recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

V.1.5. Período de inclusão: entre novembro de 2006 e abril de 2011.

V.1.6. Técnica de amostragem: as crianças foram admitidas nesse estudo de forma prospectiva em ensaio clínico para avaliação de esquemas posológicos distintos de amoxicilina para tratamento ambulatorial de infecção do trato respiratório inferior, quando procuraram espontaneamente o pronto-atendimento do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira - Hospital Universitário Professor Edgard Santos-Universidade Federal da Bahia, diagnosticadas com infecção de trato respiratório de apresentação não grave pelo médico (a) pediatra, sendo em seguida encaminhadas para a equipe de admissão no projeto. A equipe composta por uma médica e estudantes de medicina esteve em vigilância em dias úteis, em turnos de 4 horas pela manhã e à tarde com carga horária semanal de 40 horas; nos períodos de vigilância

foram realizadas as coletas de histórias clínicas, antecedentes patológicos, antecedentes familiares, calendários vacinais e exames físicos com realização de avaliações nutricionais pelo programa Anthro (WHO - World Human Organization, 2009).

V.2. MATERIAL E MÉTODO

V.2.1. Desenho do estudo: o desenho do estudo é um corte transversal para análise de sinais clínicos e radiológicos de crianças admitidas com infecção do trato respiratório inferior. Sendo subprojeto de ensaio clínico prospectivo para avaliar esquemas posológicos distintos de amoxicilina.

V.2.2. Classificação das variáveis: as variáveis incluídas no estudo são denominadas variáveis qualitativas nominais.

V.2.3. Coleta de dados: as radiografias de tórax foram avaliadas por dois radiologistas pediátricos com mais de 20 anos de experiência, cegos às informações clínicas dos pacientes, que registraram as informações em ficha radiológica já publicada (Cherian *et al.*, 2005). Foram coletados dados clínicos e registrados em ficha própria.

Os radiologistas que participaram desse estudo foram eleitos de acordo com a disponibilidade dos mesmos. Avaliaram de forma independente e concomitante as radiografias de tórax dos pacientes eleitos, classificando-os em normal ou com presença de alterações parenquimatosas ou não parenquimatosas.

V.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

V.3.1. Análise exploratória dos dados: o procedimento estatístico utilizado foi a Estatística Descritiva com as técnicas de cálculos de frequências e prevalência.

V.3.2. Estatística Inferencial: como a estatística inferencial busca a tomada de decisões a partir de resultados estatísticos, neste estudo o *kappa* avalia a concordância entre os dois radiologistas pediátricos na avaliação de crianças com diagnóstico de infecção respiratória.

V.3.3. Cálculo do tamanho amostral:

- O cálculo do tamanho das amostras foi realizado de modo a assegurar significado estatístico nas diferenças ou similaridades encontradas, considerando o intervalo de confiança de 95%.
- $N \geq [(Z \alpha/2 \times dp)/E]^2$

N= tamanho da amostra

$Z \alpha/2$ = área do quantil de distribuição normal

dp=desvio padrão=0,0291

E= erro máximo aceitável=0,003

Para esse cálculo amostral, temos significado estatístico a partir de amostra com 550 crianças.

V.3.4. Possibilidade de perda de seguimento:

Estudo prospectivo com possibilidade de perda por decisão do responsável legal da criança de deixar o estudo. O cálculo amostral foi feito de maneira a minorar os efeitos das possíveis perdas.

V.4. QUESTÕES ÉTICAS

Aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Bahia e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa: número 18-14.10.05 no parecer 24/2006

A mestranda declara não haver conflito de interesses.

VI. ARTIGO

“The Inter-observer Variation of Chest Radiograph Reading in Acute Lower Respiratory Tract Infection” *Pediatric Pulmonology* (submetido em 20/01/2012).

Fator de impacto 2,239 (2010).

**The Inter-observer Variation of Chest Radiograph Reading
in Acute Lower Respiratory Tract Infection**

Journal: *Pediatric Pulmonology*

Manuscript ID: Draft

Wiley - Manuscript type: Original Article: Respiratory Infections

Date Submitted by the Author: 20/01/2012

Complete List of Authors: Xavier-Souza, Gabriel; Federal University of Bahia School of Medicine,

Vilas-Boas, Ana Luisa; Federal University of Bahia School of Medicine,

Fontoura, Maria-Socorro; Federal University of Bahia, of Pediatrics.

Araújo-Neto, César; Federal University of Bahia School of Medicine, Image Diagnosis

Andrade, Sandra; Federal University of Bahia School of Medicine, Image Diagnosis

Cardoso, Maria-Regina; Faculty of Public Health University of São Paulo, Epidemiology

Nascimento-Carvalho, Cristiana; Federal University of Bahia, of Pediatrics, School of Medicine

Keywords:

acute respiratory infection, child, community-acquired infection, lower respiratory tract disease, lung disease, pneumonia radiography,

reproducibility of results

John Wiley & Sons, Inc.

Pediatric Pulmonology

The Inter-observer Variation of Chest Radiograph Reading in Acute Lower Respiratory

Tract Infection

1 Gabriel Xavier-Souza,

1 Ana Luisa Vilas-Boas, MD

1 Maria-Socorro Heitz Fontoura, MD,PhD,

3 Cesar Augusto Araujo-Neto, MD,

2 Sandra C. S. Andrade, MD,

4 Maria-Regina Alves Cardoso, PhD,

1 Cristiana Maria Nascimento-Carvalho, MD, PhD1*

and the PNEUMOPAC Efficacy Study Group¹

1 Department of Pediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil.

2 Department of Image Diagnosis, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil.

3 Image Diagnosis Unit, Federal University of Bahia Hospital, Salvador, Bahia, Brazil.

4 Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

This research was supported by the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Maria-Regina A. Cardoso and Cristiana M. Nascimento-Carvalho are investigators of the Brazilian Council for Science and Technology Development (CNPq).

*Correspondence to: Cristiana M. Nascimento-Carvalho, Rua Prof. Aristides Novis, 105/1201B, Salvador, Bahia, Brazil, CEP 40210-630.

Tel + 55 71 32357869 Fax + 55 71 33320725 E-mail: nascimentocarvalho@hotmail.com

Inter-observer Variation of Chest X-ray Reading**The Inter-observer Variation of Chest Radiograph Reading in Acute Lower Respiratory Tract Infection among Children**

Journal: *Pediatric Pulmonology*

Manuscript ID: PPUL-12-0021.R2

Wiley - Manuscript type: Original Article: Respiratory Infections

Date Submitted by the Author: n/a

Complete List of Authors: Xavier-Souza, Gabriel; Federal University of Bahia School of Medicine, Vilas-Boas, Ana Luisa; Federal University of Bahia School of Medicine, Fontoura, Maria-Socorro; FEDERAL UNIVERSITY OF BAHIA, PEDIATRICS Araújo-Neto, César; Federal University of Bahia School of Medicine, Image Diagnosis Andrade, Sandra; Federal University of Bahia, Image Diagnosis Cardoso, Maria-Regina; Faculty of Public Health University of Sao Paulo, Epidemiology Nascimento-Carvalho, Cristiana; Federal University of Bahia, of Pediatrics, School of Medicine.

Keywords:

acute respiratory infection, child, community-acquired infection, lower respiratory tract disease, lung disease, pneumonia radiography, reproducibility of results

John Wiley & Sons, Inc.

Pediatric Pulmonology

Summary.

This study assessed the inter-observer agreement in the interpretation of several radiographic features in the chest radiographs (CXR) of 803 children aged 2-59 months with non-severe acute lower respiratory tract infection. Inclusion criteria comprised: report of respiratory complaints, detection of lower respiratory findings and presence of pulmonary infiltrate on the CXR taken on admission and read by the pediatrician on duty. Data on demographic and clinical findings on admission were collected from children included in a clinical trial on the use of amoxicillin (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01200706). CXR was later read by 2 independent pediatric radiologists blinded to clinical information and pneumonia was finally diagnosed if there was agreement on the presence of pulmonary infiltrate or pleural effusion. The kappa index (k) of agreement was calculated. The radiologists agreed that 774(96.4%) and 3(0.4%) CXR were appropriate or inappropriate for reading, respectively, and that 222(28.7%) and 459(59.3%) CXR presented or did not present pneumonia. In intent to treat analysis, that is, considering the 803 enrolled patients, k for the presence of pneumonia was 0.725 (95% CI: 0.675-0.775). The overall agreement was 78.7% (normal CXR [n=385,60.9%], pneumonia [n=222,35.1%], other radiological diagnosis [n=22,3.5%], inappropriate for reading [n=3,0.5%]). The most frequent radiological findings were alveolar infiltrate (33.2%) and consolidation (32.9%) by radiologist 1 and consolidation (28.3%) and alveolar infiltrate (19.3%) by radiologist 2. Concordance for consolidation was 86.7% ($k=0.683$, 95%CI: 0.631-0.741). Agreement was good between two pediatric radiologists when diagnosis of pneumonia among children with non-severe acute lower respiratory tract infection was compared.

Key words: acute respiratory infection; child; community-acquired infection; lower respiratory tract disease; lung disease; pneumonia radiography; reproducibility of results.

John Wiley & Sons, Inc.

Pediatric Pulmonology

INTRODUCTION

Acute lower respiratory tract infections (ALRI) are the leading cause of death in children under 5-years-old in developing countries, accounting for 1,5 million deaths per year, and pneumonia is the most serious ALRI.¹ The algorithm for clinical care (diagnosis and treatment) of childhood pneumonia developed by the World Health Organization (WHO) is very sensitive and effective.² For the purpose of epidemiological studies, the WHO recommends a chest radiograph (CXR) in frontal view as the gold standard for the diagnosis of pneumonia.³ There are few studies comparing the inter-observer variation of CXR reading in children with pneumonia particularly in the outpatient setting. Recent investigations have shown that practicing emergency clinicians demonstrated considerable interobserver variability in the interpretation of pneumonia on pediatric chest radiographs⁴ and alveolar infiltrate is a very reliable radiographic finding among pediatric radiologists, whereas an interstitial infiltrate is reliable to a much lesser extent.⁵ In a systematic review published in 2001, Swingler found only 6 studies that met the inclusion criteria which comprised: presentation of the assessment of agreement between two or more independent observers in the interpretation of radiographic features of lower respiratory tract infections, or of radiographic diagnosis of pneumonia in children aged between 1 month and 15 years with the respective data; as well the study group should have been a clinical population with a spectrum of disease in which radiographic assessment would be likely to be used.⁶ In a protocol of sepsis including children aged under eight weeks with fever and respiratory signs, the agreement and the kappa index (k) between the two radiologists were 91% and 0.634, respectively.⁷ In other investigation of previously healthy children under three-years-old, admitted in a hospital for an acute respiratory

episode, the inter-observer agreement was 81% and the k was 0.29.⁸ In a sample of 128 radiographs of children diagnosed with pneumonia in a pediatric emergency department, the k was 0.377 when the readings by a pediatrician and by a pediatric radiologist were compared.⁹ The agreement indexes can vary according to the radiographic feature or the observer access to the clinical data. Simpson et al analyzed the radiographs of 330 children admitted in a hospital with ALRI and found an inter-observer variation of 17% for consolidation and 51% for peribronchial thickening.¹⁰ Similarly, in another research using 40 radiographs of infants admitted in a tertiary hospital with ALRI, the best agreement for radiographic feature was seen with consolidation.¹¹ In a study including 287 infants with fever and the clinical suspicion of pneumonia, the comparison of the CXR reading by the treating pediatrician or the radiologist with access to clinical data with a blinded radiologist showed the following k : 0.462 and 0.475, respectively.¹² This study assessed the inter-observer agreement in the interpretation of several radiographic features in the CXR of children with non-severe ALRI.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a prospective study from November 2006 to April 2011 among children aged between 2 and 59 months at the Emergency Room of the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, in Salvador, Northeast Brazil. All children had non-severe ALRI. CXR (frontal and lateral views) was taken to search for radiographically diagnosed pneumonia. The entry criteria comprised report of respiratory complaints and detection of lower respiratory findings plus presence of pulmonary infiltrate on the CXR taken on admission read by the pediatrician on duty. Children were excluded if there were lower-chest indrawing, danger signs (inability to drink, convulsions, somnolence, central cyanosis, grunting in a calm child), underlying chronic diseases (anatomic abnormalities of the respiratory tract, chronic pulmonary illness besides asthma, immunological defects, progressing neurological disorders, psychomotor retardation, heart disease with clinical repercussion, hemoglobinopathy, liver or kidney disease), severe malnutrition, other concurrent infection, hospitalization during the previous 7 days, amoxicillin or similar antibiotic use during the last 48 h or history of aspiration. Before the enrolment, a written informed consent was obtained from the parents or legal guardians. All CXR were read by two pediatric radiologists blinded to the patient's clinical data. Both radiologists work primarily in pediatric radiology after a two-year training period and with twenty-year and thirty-year experience. Each radiologist read the radiographs independently. Radiographic findings were registered, taking into account the standardized interpretation for epidemiological studies previously published by the WHO.³ The pediatric radiologists were exposed to the definitions of each radiographic finding provided by the WHO³ and they were asked to register the radiographic reading in a standardized pre-defined form. They looked for the presence of pulmonary infiltrate, consolidation, pleural effusion, atelectasis,

hyperinflation, abscess, peribronchial thickening, pneumatocele and pneumothorax. For each radiographic finding, there were two options to be chosen: no (=absence) or yes (=presence). When the response to pulmonary infiltrate was yes, one of the subsequent options should be marked: alveolar, interstitial or alveolar-interstitial. Radiographically diagnosed pneumonia was the primary end-point and it was finally identified if there was agreement on presence of pulmonary infiltrate or pleural effusion in two independent assessments. Presence of each radiographical finding was analyzed as secondary endpoint. There was no attempt to ascertain the etiology. This paper presents the results on the concordance between pediatric radiologists that took part in a clinical trial on the use of amoxicillin (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01200706). Epi-Info (version 6.04) was used for data entry. Statistical analyses were done using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 9.0) and STATA (version 11.0). Fever was defined as axillary temperature $>37.4^{\circ}\text{C}$,¹³ and tachypnea as respiratory rate ≥ 50 breaths/minute in children aged 2-11 months and respiratory rate ≥ 40 breaths/minute in children from 12 months of age onwards.² The k of agreement corrected for the extent of agreement expected by chance alone was calculated with the respective 95% confidence interval (95%CI). The conventional interpretation of k values is as follows: 0.000-0.200 = poor agreement, 0.201-0.400 = fair, 0.401-0.600 moderate, 0.601-0.800 = good, 0.801-1.000 = very good. Negative values are interpreted as equal to 0.00.¹⁴ Because of k paradox, k was calculated for secondary end-points when the prevalence of positive readings was not very low nor very high.¹⁵ The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Bahia.

RESULTS

A total of 1,256 patients were evaluated out of which 444 (35.4%) were excluded because of antibiotic use in the previous 48 hours (n=210), signs of severe disease (n=203), hospitalization in the previous 7 days (n=38), refusal to give informed consent (n=29), underlying chronic illness (n=21), amoxicillin allergy (n=18), other concurrent infection (n=11), history of aspiration (n=4), severe malnutrition (n=1). Ninety one patients presented more than 1 reason for exclusion. In addition to that, 9 families withdrew the child from the study. Then, the study group comprised 803 children. The mean and median age (months) were 27.6 ± 15.5 and 25.1, respectively (min 2.4 mo, max 4.9y) and 163 (20.3%) children were younger than 1 year. There were 420 (52.3%) males. The most frequent symptoms and findings were cough (97.4%), fever (92.0%), difficult breathing (62.3%), vomiting (44.7%) and rales (64.9%), tachypnea (44.5%), crackles (44.1%), and fever (40.2%), respectively. The radiologists agreed that 774 (96.4%) and 3 (0.4%) CXR were appropriate or inappropriate for reading, respectively, and that 222 (28.7%) and 459 (59.3%) CXR presented or did not present pneumonia (Figure 1). In intent to treat analysis, that is, considering the 803 enrolled patients, k for the presence of pneumonia was 0.725 (95% CI: 0.675-0.775). Table 1 shows the agreement between the radiologists about the final radiological diagnosis, including other abnormalities besides pneumonia. The overall agreement was 78.7% (normal CXR [n=385, 60.9%], pneumonia [n=222, 35.1%], other radiological diagnosis [n=22, 3.5%], inappropriate for reading [n=3, 0.5%]). Table 2 depicts the frequency of the radiological findings per radiologist. Abscess, pneumatocele and pneumothorax were not described. Table 3 presents the agreement between the radiologists on each of the radiological findings. Tables 4 and 5 demonstrate the frequency of the radiological findings by one radiologist among the pneumonia cases diagnosed by the other radiologist.

DISCUSSION

This paper presents good agreement between two pediatric radiologists on detecting pneumonia among non-severe patients aged 2-59 months with ALRI (Table 1). This result must have been influenced by the high frequency of consolidation and alveolar infiltrate in the evaluation performed by each of the participant radiologists (Table 2). Moreover, the recruited patients had been screened for pneumonia by the pediatrician on duty by reading the CXR performed on admission. According to the research protocol, the patient could be recruited if the pediatrician detected pulmonary infiltrate on the CXR on admission. That means that this study group was previously selected by the CXR reading by the pediatrician. Noteworthy, taking into account that all recruited patients had radiographically pneumonia for the pediatrician, only one third of them had radiographically pneumonia as agreed by both radiologists. Even though, this frequency is higher than the reported rate of radiological evidence of pneumonia among children aged 2-59 months with non-severe disease in Pakistan (14%) as agreed by two radiologists.¹⁶ The radiological diagnosis of pneumonia is difficult in children¹⁷ and that is why standardized interpretation has been attempted.³ Among adults, difficulty has been demonstrated for outpatients, and the importance of experience in CXR reading has been highlighted.¹⁸ Indeed, agreement was significantly higher for inpatients than for outpatients.¹⁹ Training of doctors improves agreement substantially in identifying radiological pneumonia in childhood.²⁰ By analyzing the intra-observer agreement, the results were better for pediatric radiologists than for senior emergency physicians.⁴ That means, not only experience influences accuracy but also specific training does. Regarding the different studied radiological findings, the agreement was good for consolidation, as expressed by k index. Because of k paradox, k was not calculated for the other radiological findings, in spite of their agreement had been over

83%. The k statistic is affected by the prevalence of positive readings in the sample. If, for example, the average reader had read the radiograph as 90% positive or 90% negative for the criteria, the k-statistic might have appeared low when, in fact, considerable agreement existed among readers.¹⁵ It is important to emphasize that the definitions of the radiological findings provided by the WHO were used in this study but the criteria for diagnosing pneumonia herein was different from the one used by WHO.³ We used presence of pulmonary infiltrate, irrespective of its characterization, as well as presence of pleural effusion as the criteria for diagnosing pneumonia, whereas WHO used presence of alveolar consolidation or pleural effusion to define pneumonia.³ This difference is due to the purpose of the definitions: the WHO definition was intended to be more specific for likely bacterial pneumonia because it was prepared to be used in investigations to assess the impact of bacterial vaccines on pneumonia burden. Nonetheless, pneumonia can occur with lesser radiological findings.²¹ Moreover, the WHO radiological criteria was intended to be a standard reference for epidemiological studies only and not for clinical use.³ Some concern has been raised by observing the frequency of alveolar infiltrate, consolidation and peribronchial thickening between both radiologists (Table 2). It might be possible that several cases of alveolar infiltrate or consolidation as read by radiologist 1 were read as peribronchial thickening as read by radiologist 2. Even though, agreement was good between the pediatric radiologists when the diagnosis of pneumonia was compared among children with non-severe acute lower respiratory tract infection.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are in debt to the pediatricians and nurses of the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil, for their cooperation in recruiting the patients.

The authors declare no conflict of interest.

APPENDIX

PNEUMOPAC-Efficacy Study Group Phase I (in alphabetical order):

Adriana R. Matutino,¹ Bruna Brandão Barreto,¹ Carolina C. Silva,¹ Daniel A. Braga¹, Felipe Oliveira,² Giorgio V. S. Nogueira,¹ Ícaro S. Oliveira¹, Igor Lorgetto², Itana N. R. Costa², Jamile Araripe², Júlia R. M. Vieira², Lais B. Neiva¹, Lúcia Noblat, PhD,³ Milena C. Santana,¹ Monalisa Nobre-Bastos,¹ Pablo M. Santos, BS,³ Sérgio F. Câmara¹, Solange Carneiro, BS³, Uri R. Sirmos¹, Vital F. Araújo¹

PNEUMOPAC-Efficacy Study Group Phase II (in alphabetical order):

Carolina C. Silva,² Caroline Vilas-Boas,¹ Denise Gantois,² Fausto Azevedo,¹ José Raimundo Maia Jr.,¹ Larissa Pirajá,¹ Priscila S. Jesus,¹ Taiane Fonseca,¹ Ticiania Vilar¹

¹ Department of Pediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil.

² Bahiana School of Medicine, Bahiana Foundation for Science Development, Salvador, Bahia, Brazil.

³ Pharmacy Unit, Federal University of Bahia Hospital, Salvador, Bahia, Brazil.

John Wiley & Sons, Inc.

Pediatric Pulmonology

REFERENCES

1. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375:1969-1987.
2. World Health Organization., Integrated Management of Childhood Illness chart booklet (WC 503.2). Geneva: WHO, 2008 [online]. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241597289_eng.pdf. Accessed on January 15th 2009.
3. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, Campo M, Greenberg D, Lagos R, Lucero M, Madhi SA, O'Brien KL, Obaro S, Steinhoff MC, the WHO Radiology Working Group. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ* 2005;83:353-359.
4. Johnson J, Kline JA. Intraobserver and interobserver agreement of the interpretation of pediatric chest radiographs. *Emerg Radiol* 2010;17:285-290.
5. Neuman MI, Lee EY, Bixby S, Diperna S, Hellinger J, Markowitz R, Servaes S, Monuteaux MC, Shah SS. Variability in the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. *J Hosp Med* 2011 Oct 18. doi: 10.1002/jhm.955 [Epub ahead of print].
6. Swingler GH, Observer variation in chest radiography of acute lower respiratory infections in children: a systematic review. *BMC Medical Imaging* 2001;1:1. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2342/1/1>. Accessed on August 15th 2011.
7. Crain EF, Bulas D, Bijur PE, Goldman HS. Is a chest radiograph necessary in the evaluation of every febrile infant less than 8 weeks of age? *Pediatrics* 1991;88:821- 824.

8. Coakley FV, Green J, Lamont AC, Rickett AB. An investigation into perihilar inflammatory change on the chest radiographs of children admitted with acute respiratory symptoms. *Clin Radiol* 1996;51:614-617.
9. McCarthy PL, Spiesel SZ, Stashwick CA, Ablow RC, Masters SJ, Dolan Jr TF. Radiographic findings and etiologic diagnosis in ambulatory childhood pneumonias. *Clin Pediatr (Phila)* 1981;20:686-691.
10. Simpson W, Hacking PM, Court SD, Gardner PS. The radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children. *Pediatr Radiol* 1974;2:97-100.
11. Davies HD, Wang EE, Manson D, Babyn P, Shuckett B. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:600-604.
12. Kramer MS, Roberst-Brauer R, Williams RL. Bias and “overcall” in interpreting chest radiographs in young febrile children. *Pediatrics* 1992;90:11-13.
13. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child* 2006;91:351-356.
14. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
15. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990;43:543-549.
16. Hazir T, Nisar YB, Qazi SA, Khan SF, Raza M, Zameer S, Masood SA. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *BMJ* 2006;333:629.
17. Kiekara O, Korppi M, Tanska S, Soimakallio S. Radiological diagnosis of pneumonia in children. *Ann Med* 1996;28:69-72.

18. Melbye H, Dale K. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol* 1992;33:79-81.
19. Pauls S, Krüger S, Richter K, Muche R, Marre R, Welte T, Billich C, Gonschior S, Schumann C, Boll D, Aschoff AJ, Suttorn N. Interobserver agreement in the assessment of pulmonary infiltrates on chest radiography in community-acquired pneumonia. *Rofo* 2007;179:1152-1158.
20. Patel AB, Amin A, Sortey SZ, Athawale A, Kulkarni H. Impact of training on observer variation in chest radiographs of children with severe pneumonia. *Indian Pediatr* 2007;44:675-681.
21. Madhi SA, Klugman KP. World Health Organisation definition of “radiologically-confirmed pneumonia” may under-estimate the true public health value of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2007;25:2413-2419.

TABLE 1 – The Agreement between Two Radiologists on The Final Radiological Diagnosis of Outpatient Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection.

| Radiologist 1 | Radiologist 2 | | | Total |
|---------------|---------------|--------|--------|-------|
| | Pneumonia | Normal | Others | |
| Pneumonia | 222 | 24 | 32 | 278 |
| Normal | 21 | 385 | 47 | 453 |
| Others | 16 | 5 | 22 | 43 |
| Total | 259 | 414 | 101 | 774 |

k=0.665

aThe most frequent: atelectasis (39.5%), peribronchial thickening (23.3%), hyperinflation (14.0%).

bThe most frequent: peribronchial thickening (63.9%), hyperinflation (11.1%), atelectasis (10.2%).

TABLE 2 – The Frequency of the Radiological Findings per Radiologist among Outpatient Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection.

| Radiological finding | Radiologist 1 (n = 782) ^a | Radiologist 2 (n = 792) ^b |
|----------------------------------|---|---|
| Alveolar infiltrate | 260 (33.2) | 153 (19.3) |
| Interstitial infiltrate | 11 (1.4) | 32 (4.0) |
| Interstitial-alveolar infiltrate | - | 3 (0.4) |
| Consolidation | 257 (32.9) | 224 (28.3) |
| Pleural effusion | 4 (0.5) | 5 (0.6) |
| Atelectasis | 38 (4.9) | 37 (4.7) |
| Hyperinflation | 11 (1.4) | 30 (3.8) |
| Peribronchial thickening | 31 (4.0) | 111 (14.0) |

Results are reported in n (%).

^a Twenty-one (2.6%) chest radiographs were considered inappropriate for reading.

^b Eleven (1.4%) chest radiographs were considered inappropriate for reading.

TABLE 3 – The Agreement between The Radiologists on Each of The Radiological Findings among Outpatient Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection.

| Radiological finding | Radiologist 1 | Radiologist 2 | | Agreement (%) |
|--------------------------|---------------|---------------|-----|-------------------|
| | | Yes | No | |
| Alveolar infiltrate | Yes | 139 | 118 | 83.2 |
| | No | 12 | 505 | |
| Interstitial infiltrate | Yes | 4 | 7 | 95.6 |
| | No | 27 | 736 | |
| Consolidation | Yes | 187 | 68 | 86.7 ^a |
| | No | 35 | 484 | |
| Pleural effusion | Yes | 2 | 2 | 99.4 |
| | No | 3 | 767 | |
| Atelectasis | Yes | 15 | 23 | 94.2 |
| | No | 22 | 714 | |
| Hyperinflation | Yes | 4 | 7 | 96.4 |
| | No | 21 | 742 | |
| Peribronchial thickening | Yes | 18 | 13 | 86.8 |
| | No | 89 | 654 | |

^a Kappa index (95%CI) was 0.683 (0.631-0.741).

TABLE 4 – The Frequency of the Radiological Findings per Radiologist 2 among the Pneumonia Cases per Radiologist 1.

| Radiological finding per Radiologist 2 | Pneumonias cases per Radiologist 1 (n= 278) |
|---|---|
| Alveolar Infiltrate | 142(51.1) |
| Interstitial infiltrate | 21 (7.6) |
| Interstitial-alveolar infiltrate | 2 (0,7) |
| Consolidation | 195 (70.1) |
| Pleural effusion | 5 (1.8) |
| Atelectasis | 24 (8.6) |
| Hyperinflation | 16 (5.8) |
| Peribronchial thickening | 48 (17.3) |

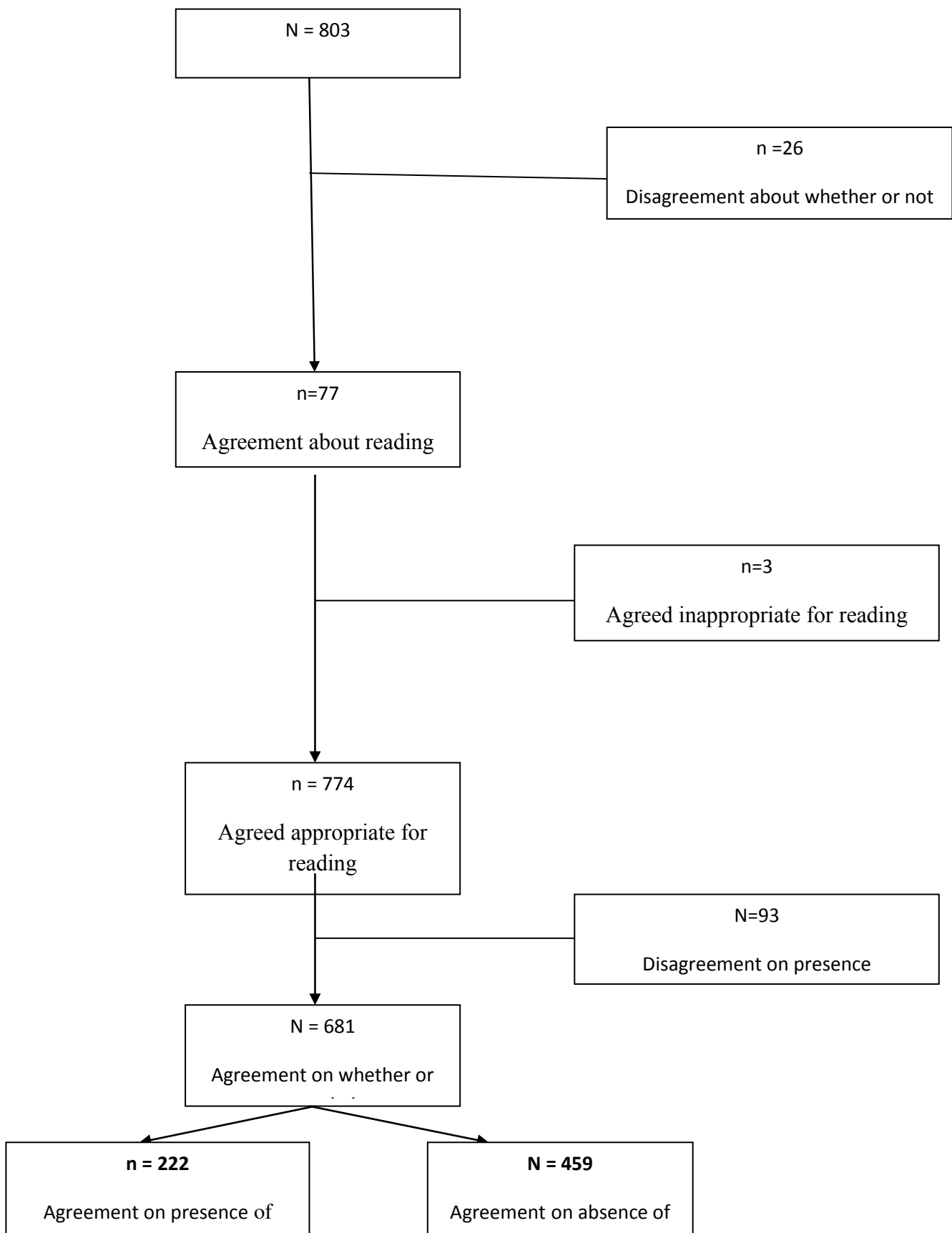
Results are reported in n (%).

TABLE 5 – The Frequency of the Radiological Findings per Radiologist 1 among the Pneumonia Cases per Radiologist 2.

| Radiological finding per Radiologist 1 | Pneumonias cases per Radiologist 2 (n= 259) |
|---|---|
| Alveolar Infiltrate | 204 (78.8) |
| Interstitial infiltrate | 9 (3.5) |
| Interstitial-alveolar infiltrate | - |
| Consolidation | 208 (80.3) |
| Pleural effusion | 4 (1.5) |
| Atelectasis | 23 (8.9) |
| Hyperinflation | 5 (1.9) |
| Peribronchial thickening | 11 (4.2) |

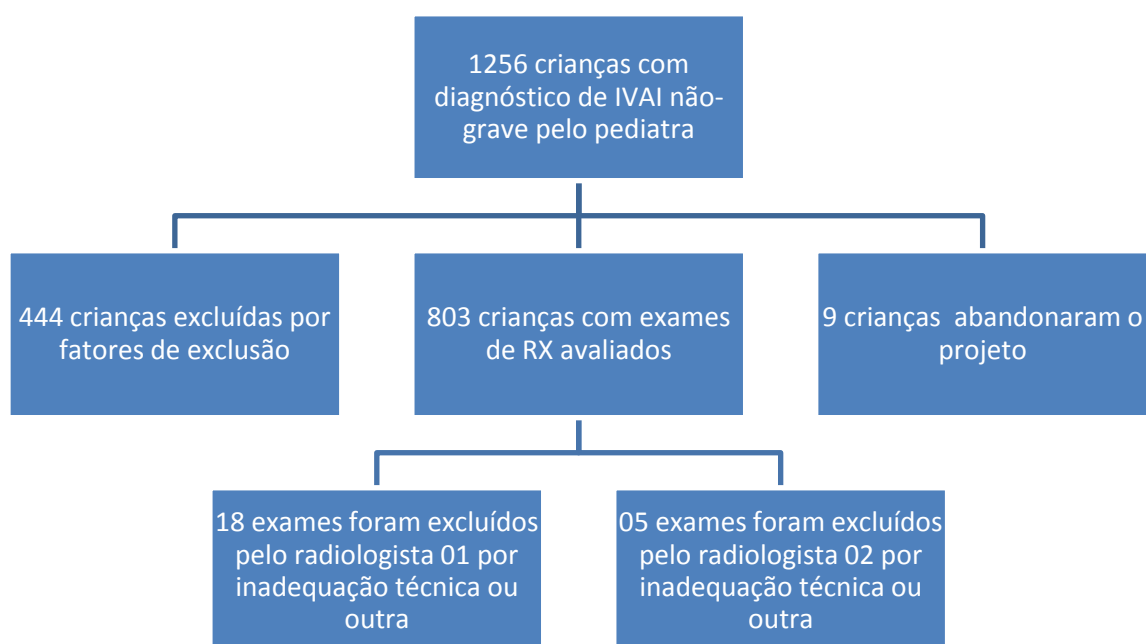
Results are reported in n (%).

Figure 1. Flow-chart of step-by-step agreement between two pediatric radiologists for the chest radiographs from children with non-severe acute lower respiratory tract infection in Salvador, Northeast Brazil, from November 2006-April 2011.



V. RESULTADOS:

Figura 01: Crianças ≥ 2 meses < 60 meses com infecção respiratória não grave, avaliadas entre 2006 e 2011.



- **IVAI: Infecção de vias aéreas inferiores.**

Foram avaliadas 1256 crianças entre os anos de 2006 e 2011; 444 crianças foram excluídas não sendo selecionadas por: uso prévio de antibiótico nas últimas 48 horas (n=210), sinais de doença grave (n=203), hospitalização prévia nos últimos 7 dias (n=38), recusa dos pais ou responsáveis em assinar termo de consentimento livre e esclarecido (n=29), doença crônica debilitante (n=21), alergia à amoxicilina (n=18), outra infecção concomitante (n=11), história de aspiração (n=4), desnutrição severa (n=1). Durante a pesquisa 91 pacientes tiveram mais de uma razão para serem excluídos do estudo. No andamento do acompanhamento 9 crianças foram retiradas do estudo devido à decisão de seus pais ou responsáveis.

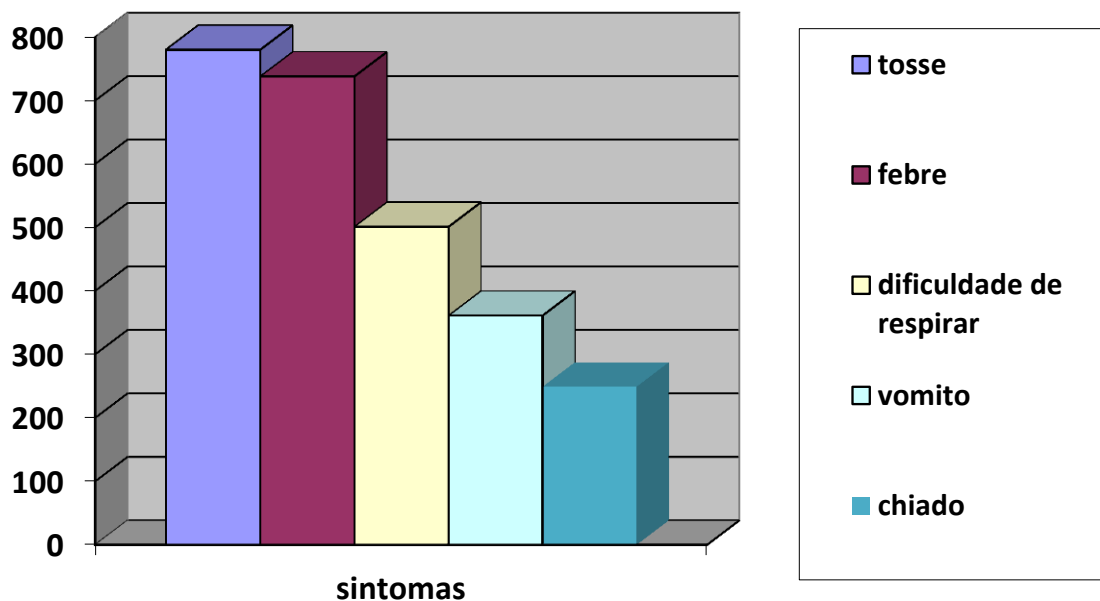
O radiologista 01 excluiu 18 exames por razões outras, exceto qualidade técnica. O radiologista 02 excluiu 5 exames por razões outras, exceto qualidade técnica. Portanto totalizaram em 777 o número de exames analisados.

Tabela 1: Gênero das crianças incluídas.

| Gênero | masculino | feminino |
|---------------|------------------|-----------------|
| | 415 | 388 |
| | 51,7% | 48,3% |

O sexo masculino foi mais frequente: n=415 (51,7%), a idade média foi 26 meses, com idade mínima de 2,1 meses e máximo de 59 meses.

Figura 2: Sinais e sintomas mais comuns na admissão de crianças com infecção do trato respiratório inferior.



Os sinais e sintomas mais comuns observados no grupo de estudo incluíram: tosse 97,2% (n=780), febre 92% (n=738), dificuldade de respirar (relatado pela mãe ou responsável) 62,4% (n=501), vômitos 45% (n= 361) e chiado 31% (n=249). A febre foi definida como temperatura axilar > 37,5° C (El-Radhi, 2006).

Figura 3: Fatores de exclusão do grupo de estudo.

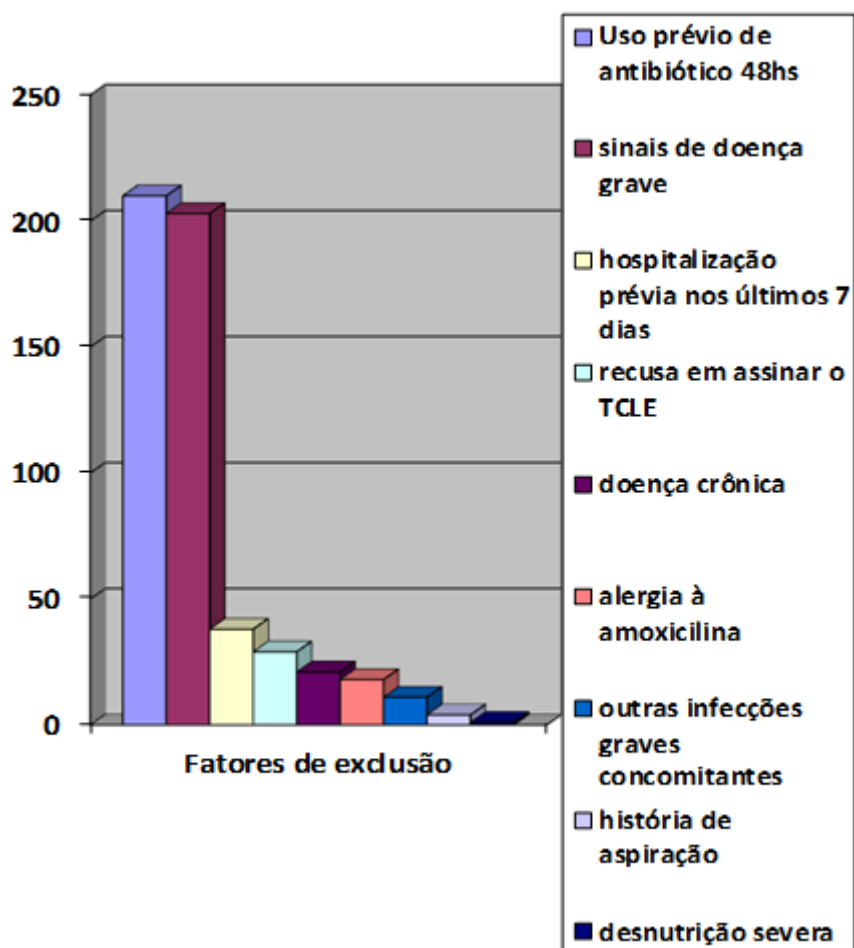


TABELA 2: Concordância entre dois radiologistas pediátricos no diagnóstico de pacientes ambulatoriais com infecção de trato respiratório inferior para os diagnósticos finais.

| Radiologista 1 | Radiologista 2 | | | Total |
|----------------|----------------|--------|--------|-------|
| | Pneumonia | Normal | Outros | |
| Pneumonia | 222 | 24 | 32 | 278 |
| Normal | 21 | 385 | 47 | 453 |
| Outros | 16 | 5 | 22 | 43 |
| Total | 259 | 414 | 101 | 774 |

k=0.665

- **Índice $kappa=0,735$ (95% CI: 0,685-0,785) para a concordância entre radiologistas 1 e 2 para a presença ou não de pneumonia.**

Os radiologistas concordaram que 774 (96,4%) e 3 (0,4%) eram radiografias de tórax com condições de análise e sem condição de análise respectivamente ($k=0,735$; 95%CI 0,685-0,785).

A tabela 2 mostra a concordância entre 2 radiologistas pediátricos para o diagnóstico final das radiografias analisadas. Foram classificadas em pneumonia (n=222; 35,1%), radiografia de tórax normal (n=385; 60,9%) e outros diagnósticos (n=22; 3,5%). A concordância foi de 78% ($k=0,665$).

A tabela 3 mostra a frequência dos achados radiológicos por radiologista. O infiltrado alveolar e a consolidação foram os achados mais comuns em crianças com diagnóstico de infecção do trato respiratório inferior não grave pelo pediatra. Abscesso, pneumatocele e pneumotórax não foram descritos pelos radiologistas.

TABELA 3: Frequência dos achados radiológicos dos pacientes com infecção aguda do trato respiratório inferior.

| Achados Radiológicos | Radiologista 1 (n = 782) ^a | Radiologista 2 (n = 792) ^b |
|----------------------------------|--|--|
| InfiltradoAlveolar | 260 (33.2) | 153 (19.3) |
| Infiltrado Intersticial | 11 (1.4) | 32 (4.0) |
| Infiltrado alvéolo- intersticial | - | 3 (0.4) |
| Consolidação | 257 (32.9) | 224 (28.3) |
| Derrame pleural | 4 (0.5) | 5 (0.6) |
| Atelectasia | 38 (4.9) | 37 (4.7) |
| Hiperinsuflação | 11 (1.4) | 30 (3.8) |
| Espessamento peribrônquico | 31 (4.0) | 111 (14.0) |

Resultados em (%)

^a 21 (2.6%) radiografias foram consideradas inapropriadas para análise.

^b 11 (1.4%) radiografias foram consideradas inapropriadas para análise.

A tabela 4 mostra a concordância entre os dois radiologistas pediátricos para as alterações radiológicas achadas. A melhor concordância classificada por Landis (1977) (VR=0,601-0,800), foi para a alteração parenquimatosa: consolidação, $k=0,689$. O infiltrado alveolar teve concordância moderada $k=0,578$ (VR=0,401-0,600) Landis (1977). As outras alterações parenquimatosas ou não parenquimatosas tiveram concordância fraca .

TABELA 4: Concordância entre dois radiologistas quanto à presença ou não de achados radiológicos de crianças com infecção aguda do trato respiratório inferior de apresentação não grave.

| Achados radiológicos | Radiologista 1 | Radiologista 2 | | Concordância (%) | Índice <i>kappa</i> |
|----------------------------|----------------|----------------|-----|------------------|---------------------|
| | | sim | não | | |
| Infiltrado alveolar | sim | 139 | 118 | 83.2 | 0.578 |
| | não | 12 | 505 | | |
| Infiltrado intersticial | sim | 4 | 7 | 95,6 | 0,173 |
| | não | 27 | 736 | | |
| Consolidação | sim | 187 | 68 | 86.7 | 0.689 |
| | não | 35 | 484 | | |
| Derrame pleural | sim | 2 | 2 | 99.4 | 0.441 |
| | não | 3 | 767 | | |
| Atelectasia | sim | 15 | 23 | 94.2 | 0.369 |
| | não | 22 | 714 | | |
| Hiperinsuflação | sim | 4 | 7 | 96.4 | 0.207 |
| | não | 21 | 742 | | |
| Espessamento peribrônquico | sim | 18 | 13 | 86.8 | 0.212 |
| | não | 89 | 654 | | |

A tabela 5 mostra a frequência de outros achados e associações de uma ou mais alterações achadas pelos radiologistas 1 e 2 em exames de radiografia de tórax de crianças, com infecção do trato respiratório inferior não grave.

TABELA 5: Outros diagnósticos de crianças com infecção do trato respiratório inferior.

| Diagnóstico radiológico | Radiologista 1 (n = 43) | Radiologista2 (n = 108) ^a |
|---|----------------------------|---|
| Atelectasia | 17 (39.5) | 11 (10.2) |
| Espessamento peribrônquico | 10 (23.3) | 69 (63.9) |
| Hiperinsuflação | 6 (14.0) | 12 (11.1) |
| Atelectasia + espessamento peribrônquico | 6 (14.0) | 6 (5.6) |
| Atelectasia + hiperinsuflação | 1 (2.3) | 2 (1.9) |
| Espessamento peribrônquico + hiperinsuflação | 1 (2.3) | 4 (3.7) |
| Espessamento peribrônquico + aumento de linfonodo | 1 (2.3) | 1 (0.9) |
| Atelectasia+ hiperinsuflação + espessamento peribrônquico | 1 (2.3) | 1 (0.9) |

Resultados em porcentagem(%).

^a Somente aumento de linfonodo e granuloma foram observados, em radiografias de tórax diferentes.

A tabela 6 mostra a concordância para outros diagnósticos que resultou muito bom para espessamento peribrônquico e atelectasia ($k= 0,801-1,000$), e teve resultado bom ($0,601-0,800$) para hiperinsuflação (Landis, 1977). Essas alterações verificadas não são diagnósticas de pneumonia.

TABELA 6: Concordância entre dois radiologistas pediátricos no diagnóstico de crianças com infecção do trato respiratório inferior não grave para outros achados radiológicos, que não pneumonia.

| Achados radiológicos | Radiologista 1 | Radiologista 2 | | Concordância (%) | Índice <i>kappa</i> |
|----------------------------|----------------|----------------|-----|------------------|---------------------|
| | | sim | não | | |
| Atelectasia | sim | 10 | 01 | 95.4 | 0.909 |
| | não | 0 | 11 | | |
| Hiperinsuflação | sim | 02 | 01 | 90.9 | 0.614 |
| | não | 01 | 18 | | |
| Espessamento peribrônquico | sim | 12 | 01 | 90.9 | 0.812 |
| | não | 01 | 08 | | |

VII. DISCUSSÃO:

A radiografia de tórax é um exame direcionado ao diagnóstico clínico de doenças respiratórias e ainda atualmente de grande importância nos cuidados dos pequenos pacientes (Cherian *et al.*, 2005, Swingler, 2009).

Neste trabalho utilizamos o índice *kappa* para avaliar a concordância entre os dois radiologistas, excluindo os valores que seriam resultados do simples acaso. A limitação do trabalho seria o questionamento por quase todos os pesquisadores da área em relação à validade do índice *kappa*, devido à grande influência dos resultados válidos pela prevalência dos eventos pesquisados (Sarria, 2003). Entretanto, este índice é usado porque é ainda o melhor, quando se quer comparar a concordância, inter-observadores (Sarria, 2003).

Os resultados apontam para grande número de crianças com diagnóstico de infecção de vias aéreas inferiores e radiografias de tórax com concordância entre os radiologistas ($kappa=0,735$); esse resultado foi superior ao apresentado na literatura atual, sendo que a prevalência encontrada de 35% para pneumonias, no Paquistão foi de 14% (Hazir, 2006).

Como Sarria (2003) cita no seu trabalho, existe uma carência nos serviços de emergência pediátrica, assim como no nosso serviço – Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, ou seja, a indisponibilidade de radiologistas nos serviços de emergência para laudos de radiografias de tórax, durante os atendimentos dos pequenos pacientes. O precário treinamento para pediatras na leitura de radiografias poderia explicar a prevalência baixa de radiografias com achados positivos, já que nossos pacientes foram recrutados por pediatras em pronto-atendimento pediátrico. Observa-se também a

dificuldade na realização do exame da radiografia de tórax na faixa etária pediátrica, que compromete a qualidade dos exames, mas não inviabiliza a sua análise.

O diagnóstico radiológico não deve ser o único fator para a prescrição de antibioticoterapia; acrescenta-se o exame à clínica do paciente (Kramer, 1992; Davies, 1996; Bada *et al.*, 2007). Sendo assim, crianças com radiografia de laudo normal, mas com suspeita clínica de infecção de vias aéreas devem ser tratadas, apesar da ausência de achados radiológicos no momento (Simpson, 1974).

Entretanto, alguns desses pacientes podem estar sendo tratados por exagero clínico ou receio pelos dados alarmantes da literatura, assim como, devido ao custo e exposição à criança, esse exame não é feito em todos os serviços, principalmente nos países em desenvolvimento (Wipf, 1999; Johnson, 2010).

Portanto, existe a necessidade da realização de radiografia de tórax para comprovação diagnóstica, já que somente a semiologia não é suficiente para confirmar ou descartar o diagnóstico de pneumonia em adultos (Wipf, 1999), como também em crianças (Margolis, 1998). Estabelecer a padronização da interpretação de radiografias de tórax como uma forma de intervenção junto aos radiologistas pediátricos, médicos emergencistas e médicos residentes atualmente é extremamente necessária (Patel *et al.*, 2007). Esse procedimento poderia aumentar a concordância dos laudos, colaborando para o diagnóstico clínico das crianças como mostra o trabalho de Patel (2007), que analisa os valores de *kappa* antes e depois de padronização dos achados radiológicos. Observa ainda melhora do índice em questão, fato que contribuiria também para melhor adequar o tratamento clínico dos pequenos pacientes e ser um grande aliado para avaliação do impacto das vacinas (WHO, 2008). Faltam mais estudos pediátricos que correlacionem achados radiológicos com sinais clínicos, e pesquisas de agentes etiológicos.

VIII. PERSPECTIVAS DE ESTUDO:

Como existem poucos estudos na faixa etária pediátrica que analisem concomitantemente quadro clínico, resposta ao tratamento, agente etiológico e radiografias de tórax, em breve teremos os resultados mais abrangentes desse mesmo estudo com as análises estatísticas.

IX. CONCLUSÕES:

IX.1 Este trabalho mostra concordância superior ao encontrado em literatura (Hazir, 2006) entre dois radiologistas pediátricos, e inova pois na literatura científica atual não se tem profissionais envolvidos com experiência ampla . Verificamos também, que o resultado é consequência da alta prevalência dos achados nas radiografias de tórax, já que as crianças eleitas nesse grupo de estudo foram admitidas com diagnóstico clínico e radiológico de infecção de vias aéreas inferiores, por médico pediatra na admissão em ensaio clínico para avaliação de esquemas posológicos distintos de amoxicilina para o tratamento de infecção do trato respiratório inferior.

IX.2 O diagnóstico somente clínico, ou exclusivamente radiológico não é suficiente para estabelecer o diagnóstico final de pneumonia em crianças (Margolis,1998). Faz-se necessário, diante da suspeita diagnóstica de infecção de vias aéreas inferiores, a radiografia de tórax como exame decisivo da terapêutica mais adequada.

IX.3 Este estudo confirma a necessidade de treinamento de pediatras, em interpretação radiológica, que atendem crianças em Pronto Atendimento, como citam os trabalhos de Sarria (2003) e Patel (2007), podendo se aprimorar o diagnóstico radiológico com o fim de evitar o uso desnecessário de antibióticos e surgimento de microorganismos cada vez mais resistentes devido à essa conduta terapêutica.

X. SUMMARY

THE INTER-OBSERVER VARIATION OF CHEST RADIOGRAPH ABOUT TWO PEDIATRICS RADIOLOGISTS IN CHILDREN'S NON SEVERE ACUTE LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION. Introduction: respiratory lower tract infection in childhood is often the pathology that lead children to emergency services, and pneumonia is the most serious of these diseases. Objective: To describe the correlation between two pediatric radiologists in the evaluation of children with radiological diagnosis of lower respiratory tract infection not severe, treated at the emergency care of the Pediatric Center. Study Methodology: The study design is cross-sectional analysis, of prospective clinical trial to evaluate different dosing regimens of amoxicillin. The study included 803 children with respiratory tract infection is not severe and display an indication of outpatient treatment. Established the following inclusion criteria: age between 2 and 59 months, presence of respiratory symptoms and pulmonary infiltrates on chest radiography in the evaluation of pediatric emergency care in the Teacher Center for Pediatric Hosannah de Oliveira - Professor Edgard Santos University Hospital - Federal University of Bahia. The clinical and demographic data were collected on admission. Exclusion criteria included: inability to drink, seizures, cyanosis, stridor at rest, presence of chest indrawing, chronic wasting disease, chickenpox or measles activity, gastroenterocolitis, hospitalization in the last 7 days before admission, allergy to amoxicillin, antibiotic use in the last 48 hours and be born to a mother with HIV, without tests showing that there was no vertical transmission. Chest radiographs were evaluated by two pediatric radiologists independently, blinded to clinical information and over 20 years of medical practice. Results: The *kappa* statistic was calculated for the range of 95%. The radiologists had agreed in 774 (96.4%) and 3 (0.4%), appropriate and inappropriate for the analysis respectively. The

diagnosis of pneumonia was agreement in 222 (35.1%) examinations and without pneumonia in 459 (59.3%) $k = 0.735$, CI 95%: 0,685-0, 785. The overall agreement was 78.7% (normal radiographs (n = 385, 60.9%), pneumonia (n = 222, 35.1%), other diagnoses (n = 22, 3.5%) and unsuitable for analysis (n = 3, 0.5%). Conclusion: chest X-ray exam is important in clinical practice for the diagnosis of lower respiratory tract infection, but because of the subjectivity of the physical examination, such this exam is estimable value in reducing the unnecessary use of antibiotics, in addition to clinical examination to determine clinical diagnosis.

KEY-WORDS: 1.Acute respiratory infection; 2.Chest radiography; 3.Amoxicillin; 4. Child; 5. Community-acquired infection, 6. Pneumonia, 7. *Kappa* index; 8. Inter-observer- agreement.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Alario AJ, McCarthy PL, Markowitz R, Kornguth P, Rosenfield N, Leventhal JM. Usefulness of chest radiographs in children with acute Lower respiratory tract disease. *Pediatrics Journal*, 111: 187-193, 1987.
- 2 - Arthur R., Interpretation of the paediatric chest X-ray. *Current Paediatrics* 13, 438 – 447, 2003.
- 3 - Bada C, Carreazo N, Chalco JP. Inter-observer agreement in interpreting chest X-rays on children with acute lower respiratory tract infections and concurrent wheezing. *São Paulo Medical Journal*, 125: 150-154, 2007.
- 4 - Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha Prabhat, Campbell H, Walker FC, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *The Lancet Journal*, 375: 1969-1987, 2010.
- 5 - Boersma WG, Daniels JM, Löwenberg A, Boeve WJ, van de Jagt EJ. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in communit-acquired pneumonia. *Respiratory Medicine*, 100: 926-932, 2006.
- 6 - Botelho C, Correia AL, Cândido AM, Macedo AG, Silva COS. Fatores ambientais e hospitalizações em menores de cinco anos com infecção respiratória aguda. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 19: 1771 - 1780, 2003.
- 7 - Cherian T, John TJ, Simões E, Steinhoff MC, John M. Evaluation of simple clinical signs for the diagnosis of acute lower respiratory tract infection. *The Lancet*, 2: 125-128, 1988.
- 8 - Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, Campo M, Greenberg

- D, Lagos R, Lucero M, Madhi SA, O'Brien KL, Obaro S, Steinhoff MC, & the WHO Radiology Working Group. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bulletin of the World Health Organization*, 83: 353-359, 2005.
- 9 - Coakley FV, Green J, Lamont AC, Rickett AB. An Investigation Into Perihilar Inflammatory Change on the Chest Radiographs of Children Admitted With Acute Respiratory Symptoms. *Clinical Radiology*, 51: 614-617, 1996.
- 10 - Correia MA, Mello MJG, Petribú NC, Silva EJC, Bezerra PJM, Duarte MCMB, Correia JB. Agreement on Radiological Diagnosis of Acute Lower Respiratory Tract Infection in Children. *Journal of Tropical Pediatrics*, 57: 204-207, 2010.
- 11 - Crain EF, Bulas D, Bijur PE, Goldman HS. Is a Chest Radiograph Necessary in the Evaluation of Every Febrile Infant Less Than 8 Weeks of Age? *Pediatrics*, 88: 821-824, 1991.
- 12 - Davies HD, Wang, Elaine E-L, MSC; Manson D, Babyn, P, Shuckett B. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 15: 600-604, 1996.
- 13 - El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Archives Disease in Childhood*, 91: 351-356, 2006.
- 14 - Hazir T, Nisa VB, Qazi AS, Khan SF, Raza M, Zameer S, Masoos AS. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *BioMed Central Medical Imaging*, 333: 629, 2006.
- 15 - Johnson J, Kline JA. Intraobserver and interobserver agreement of the interpretation of pediatric chest radiographs. *Emergency Radiology*, 17: 285-290, 2010.

- 16 - Kiekara O, Korppi M, Tanska S, Soimakallio S. Radiological diagnosis of pneumonia in children. *Annals of Medicine*, 28: 69-72, 1996.
- 17 - Kramer MS, Roberst-Brauer R, Williams RL. Bias and “Overcall” in Interpreting Chest Radiographs in Young Febrile Children. *Pediatrics*, 90:11-13, 1992.
- 18 - Landis JR, Koch G G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33: 159-74, 1977.
- 19 - Lopez FA, Giribela F, Konstantyner T. *Terapêutica em Pediatria*. 2 ed., Manole: Barueri, 249-256p., 2012.
- 20 - Lopez FA, Campos Júnior D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2. ed., Manole: Barueri, 1071-1076p., 2012.
- 21 – Macedo SEC, Menezes AMB, Albernaz E, Post P, Knorst M. Fatores de risco para internação por doença respiratória aguda em crianças até um ano de idade. *Revista de Saúde Pública*, 41: 351-358, 2007.
- 22 - Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica Tomo III-Pediatria Clínica Especializada*. 9 ed., Sarvier: São Paulo, 145-313p., 2005.
- 23 - Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *JAMA*, 279:308-313, 1998.
- 24 - McCarthy PL, Spiesel SZ, Stashwick CA, Ablow RC, Masters SJ, Dolan Jr TF. Radiographic Findings and Etiologic Diagnosis in Ambulatory Childhood Pneumonias. *Clinical Pediatrics*, 20: 686-691, 1981.
- 25 - Melbye H, Dale K. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiologica*, 33: 79-81, 1992.
- 26 – Organização Pan-Americana da Saúde- OPAS/OMS. *A Saúde no Brasil*. Brasília, novembro de 1998.
- 27- Patel AB, Amin A, Sortey SZ, Athawale A, Hemant

- K. Impact of Training on Observer Variation in Chest Radiographs of Children with Severe Pneumonia. *Indian Pediatric*, 44: 675-681, 2007.
- 28 - Pauls S, Krüger S, Richer K, Muche R, Marre R, Welte T, Billich C, Gonschior S, Schumann C, Boll D, Aschoff AJ, Suttom N. Interobserver agreement in the assessment of pulmonary infiltrates on chest radiography in community-acquired pneumonia. *Rofa*, 179: 1152-1158, 2007.
- 29 - Rozov T, Doenças Pulmonares em Pediatria-Diagnóstico e Tratamento, 1 ed., Atheneu: São Paulo, 426-433p., 1999.
- 30 – Reuter-Rice K, Approach to Interpreting a Pediatric Chest Radiograph. *Advanced Emergency Nursing Journal*, 28:175-187,2006.
- 31 - Sarria E, Fisher GB, Lima JA, Barreto SS, Flores JÁ, Sukiennik R. Interobserver agreement in the radiological diagnosis of lower respiratory tract infections in children. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, 79: 497-503, 2003.
- 32 - Simpson W, Hacking PM, Court SD, Gardner PS. The Radiological Findings in Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Pediatric Radiology*, 2: 97-100, 1974.
- 33 - Swingler G. Observer variation in chest radiography of acute lower respiratory infections in children: a systematic review. *BioMed Central Medical Imaging*, 1: 1, 2001.
- 34 - WHO, World Health Organization. Integrated Management of Childhood Illness chart booklet. (WC 503.2). Geneva, 2008. [WHO website]. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241597289_eng.pdf. Accessed January 15, 2009.
- 35-WHO, World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment, Geneva, 2009.

- 36 - Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ, Takasugi J, Peugeot RL, Dvais CL. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Archives of Internal Medicine*, 159: 1028-1087, 1999.
- 37 - Zenteno DA, Girardi GB, Fuentes LO, Pérez MAH, Gonzalez RV, Abara SE, Diaz JPG, Kogan RA, Maggiolo JM, Parietti MB, Pavón DT, Rubilar LO. Utilidad de la radiografía de tórax en niños como aproximación a la etiología de neumonía adquirida en la comunidad. *Revista Chilena de Infectología*, 25: 17-21, 2008.

XI. ANEXOS:

| Escore para diagnóstico presuntivo de pneumonias bacterianas e virais | | | |
|--|--|---|---------------|
| Prognosticador | | | Pontos |
| Temperatura axilar $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | | | 3 |
| Idade ≥ 9 meses | | | 2 |
| Contagem de neutrófilos $\geq 8.000\text{ mm}^3$ | | | 2 |
| Bastonetes $\geq 5\%$ | | | 1 |
| Achado radiológico* | Infiltrado | <ul style="list-style-type: none"> • Bem delimitado (distribuição lobar, segmentar ou aspecto arredondado) • Limites imprecisos e distribuição difusa • Intersticial e/ou peribrônquico | 2 1 -1 |
| | Localização | <ul style="list-style-type: none"> • Lobar (um único lóbulo) • Lobos múltiplos em um ou ambos os pulmões, infiltrado bem delimitado • Localização múltipla, perihilar, infiltrados de limites imprecisos | 1 1 -1 |
| | Derrame Pleural | <ul style="list-style-type: none"> • Velamento mínimo do seio costofrênico • Derrame evidente | 1 2 |
| | Abscesso, pneumatocele e lesões bolhosas | <ul style="list-style-type: none"> • Duvidoso • Evidente | 1 2 |
| | Atelectasia | <ul style="list-style-type: none"> • Subsegmentar (múltiplas localizações) • Lobar (envolvendo lobo superior ou médio direito) • Lobar (envolvendo outros lobos) | -1 -1 0 |
| | | | |

* escore radiológico de acordo com Khamapirad e Glezen

Interpretação:
Escore clínico de pneumonia bacteriana ≥ 4 pontos

Pediatric Pulmonology



Pediatric Pulmonology

The Inter-observer Variation of Chest Radiograph Reading in Acute Lower Respiratory Tract Infection

| | |
|-------------------------------|---|
| Journal: | <i>Pediatric Pulmonology</i> |
| Manuscript ID: | Draft |
| Wiley - Manuscript type: | Original Article: Respiratory Infections |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Xavier-Souza, Gabriel; Federal University of Bahia School of Medicine, Vilas-Boas, Ana Luisa; Federal University of Bahia School of Medicine, Fontoura, Maria-Socorro; FEDERAL UNIVERSITY OF BAHIA, PEDIATRICS Araújo-Neto, César; Federal University of Bahia School of Medicine, Image Diagnosis Andrade, Sandra; Federal University of Bahia, Image Diagnosis Cardoso, Maria-Regina; Faculty of Public Health University of Sao Paulo, Epidemiology Nascimento-Carvalho, Cristiana; Federal University of Bahia, of Pediatrics, School of Medicine |
| Keywords: | acute respiratory infection, child, community-acquired infection, lower respiratory tract disease, lung disease, pneumonia radiography, |



**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, Canela – 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

1

PARECER/RESOLUÇÃO N. 24/2006

Registro no CEP: 18 - 14.10.05.

Projeto de pesquisa: "Eficácia clínica da Amoxicilina administrada em duas ou três doses diárias em crianças com pneumonia adquirida na comunidade com apresentação não grave".

Financiamento: FAPESB, solicitado.

Pesquisadora Responsável: Maria do Socorro Heitz Fontoura, Mestre em Pediatria e Professora Assistente da FAMEB/UFBA.

Instituição: Hospital Universitário Professor Edgar Santos - HUPES da Universidade Federal da Bahia-Centro Pediátrico Professor Hosannah Oliveira.

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

Sumário: O presente estudo tem como objetivo geral “comparar a eficácia do uso da amoxicilina em 2 esquemas posológicos distintos (duas ou três vezes ao dia), no tratamento de crianças com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), na forma não grave”(p. 9). A autora propõe ainda quatro objetivos específicos consoantes com o objeto de estudo.

Com uma rica fundamentação clínica e epidemiológica na literatura, evidencia-se a relevância social e de saúde pública das infecções respiratórias agudas (IRE). A autora discute o Programa de Controle da IRA desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde na década de 1980 e problematiza, em particular, a indicação da amoxicilina para o tratamento das crianças com pneumonia não grave, com o uso diário de 8 em 8 horas, recomendadas pelas normas terapêuticas da OPAS/OMS.

A pesquisa centra-se na hipótese de que o “uso da amoxicilina na dose de 25mg/kg/dose, de 12 em 12 horas, seja comparável ao uso da amoxicilina em 3 doses diária, com dose total dia igual a 50/kg/dia” (p. 18; p. 26). Os benefícios do uso para duas tomadas de 12/12 horas resultariam em uma maior adesão ao programa terapêutico, com a manutenção da mesma eficácia quando comparado ao uso em três administrações por dia, de 8 em 8 horas.

A autora faz referência aos seguintes estudos para fundamentar a necessidade de mudança na administração da amoxicilina na PAC não grave:

1- Os trabalhos de Craig & Andes (1996); Craig (1998); Fonseca et al (2003) demonstraram que a concentração sérica da amoxicilina nas crianças tratadas com 25mg/kg/dose de 12 em 12 horas esteve acima de 1 mg/ml em mais de 50% do intervalo entre as doses, o que segundo o NCC-CPT (2005) é capaz de tratar infecções respiratórias altas e baixas causadas por Pneumococos e H. Influenzae (p.18).

Prof. Dr. Antônio de Sá Brito
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisas Humanas
MCO - Universidade Federal da Bahia



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, Canela - 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

2

2-O estudo realizado por Dagan et al (2001) em que crianças com otite média aguda foram tratadas com amoxicilina na dose de 25 mg/kg/dose de 12 em 12 h, demonstrou eficácia clínica deste esquema posológico nesta condição mórbida (p. 17; 20).

3- Cohen et al (1996) demonstrou a eficácia clínica da amoxicilina utilizada na dose de 12 em 12 horas, em crianças com faringo amigdalite (informação apresentada pela autora em anexo ao protocolo).

Para verificar a hipótese em questão, propõe-se um ensaio clínico prospectivo, duplo cego, randomizado, em que dois esquemas terapêuticos serão ministrados em uma amostra estatística de 820 pacientes. Estes serão incluídos segundo protocolo de diagnóstico clínico/radiológico de pneumonia não grave, com idade entre 2 a 59 meses e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido fornecido pelo representante legal. As descrições dos critérios de exclusão estão precisas, assim como se evidencia o rigor na manutenção do sigilo sobre as informações a serem obtidas dos sujeitos da pesquisa. Os testes estatísticos estão previstos e em conformidade com o desenho proposto para a investigação, assim como as referências bibliográficas pertinentes ao tema.

Comentários: A pesquisadora responsável, Professora Maria do Socorro Heitz Fontoura dispõe de relevante atividade científica, assim como a Professora Orientadora Cristiana Maria Nascimento, com diversas publicações na área e experiência na aplicação do rigor ético em pesquisas com seres humanos.

Quanto aos critérios de inclusão e exclusão de pacientes no estudo, não se verifica a adoção de medidas que estabeleçam a seleção segundo aspectos sociais e econômicos conflitantes com valores culturais e princípios éticos.

O exame do TCLE constante do presente protocolo teve como referência legal a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde - CNS. O documento tem linguagem relativamente acessível e expressa o compromisso de confiança com as informações a serem obtidas. Assegura-se, claramente, o direito a recusar e, por iniciativa própria do responsável pelo paciente, a retirada do estudo sem constrangimentos ou prejuízos no cuidado à saúde.

Os procedimentos descritos sobre riscos resultantes da pesquisa se referem apenas à coleta de sangue venoso nas crianças e não informa sobre as diferenças na administração do antibiótico e possíveis riscos inerentes à nova posologia em investigação. De forma incompreensível, o **Termo de Consentimento apresentado indica objetivo incompatível com o proposto no presente protocolo, qual seja:** "Pneumonia é uma das principais causas de hospitalização e óbito em crianças menores que 5 anos nos países desenvolvidos. Não há estudos que tenham investigado de forma ampla os agentes causais destas pneumonias. Este estudo busca realizar esta investigação através da análise de duas amostras de 3,0ml..." (?).

Dessa forma, entende-se que o **TCLE necessita ser reformulado** para corresponder aos preceitos regulamentares estabelecidos pela citada Resolução 196/96 do CNS, e particularmente dos itens IV, IV.1 e IV.2 - Consentimento Livre e Esclarecido.

Prof. Dr. Antônio José Sá de Sá
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisas Humanas
 UFBA - Universidade Federal da Bahia



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, Canela – 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

3

A presente análise ética tem como fundamento legal a Resolução do CNS 196/96 - V. Quanto ao método utilizado, a referência adotada foi o modelo de análise ética denominado principalista¹.

Pode-se concluir que os riscos inscritos no presente protocolo de pesquisa se concentram essencialmente na nova posologia de uso da amoxicilina para crianças portadoras de pneumonia não grave. Trata-se de investigação referente a um novo método de administração da amoxicilina para a patologia em estudo, com a prescrição de uma posologia na dosagem de 25mg/kg de peso de 12 em 12 horas.

Sobre essa modalidade de investigação científica, a Resolução do Conselho Nacional de Saúde no. 251, de 7 de agosto de 1997, que trata de pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, tem no seu item II Termos e Definições, a seguinte descrição: “Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, **novos métodos de administração** ou novas combinações (associações) etc. são consideradas como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal” (grifo nosso).

Nesse sentido, a proposição de ensaio clínico randomizado com a administração de 25mg/kg de peso de 12 em 12 horas para a amoxicilina (ao invés 15mg/kg de peso de 8 em 8 horas, como indicadas no protocolo da OMS e classicamente pelos mementos terapêuticos disponíveis) em crianças acometidas de PAC não grave deve ocorrer após o desenvolvimento de estudos científicos em testes terapêuticos de forma semelhante às exigências de procedimentos para novos fármacos.

A autora apresenta, como fundamento ético para a pesquisa em tela, referências bibliográficas de estudos anteriores explorando a mesma hipótese em discussão e cita: os trabalhos de Craig & Andes (1996) e Craig (1998), que tratam do uso da amoxicilina de 12/12 horas nas infecções respiratórias altas e baixas causadas por Pneumococos e H. Influenzae (p. 18), porém não comenta sobre a posologia para crianças com pneumonia não grave; Fonseca et al (2003) demonstraram eficácia semelhante à posologia ministrada na dose de 25mg/kg de 8/8 horas em crianças, porém não informa sobre eficácia para o tratamento da pneumonia; em outra referência, o NCCLS (2005) reafirma a eficácia da posologia de 12 em 12 horas para tratar infecções respiratórias altas e baixas causadas por Pneumococos e H. Influenzae (p.18), mas não relata sobre a posologia indicada para criança.

Conclusão: A autora, entretanto, faz apensado agora, novas achegas bibliográficas, inclusive nacionais, que, consolidando a proposição, torna-se aprovável o Protocolo com a seguinte recomendação: a máxima atenção deverá ser dispensada à evolução clínica de um primeiro grupo de 18 (dezoito) pacientes, e de um segundo grupo de mais outros 36 (trinta e seis) e, finalmente, de terceiro grupo de 28 (vinte e oito), **com relatórios entregues imediatamente a este Institucional.** Comprovada nestas

¹ O modelo principalista na Bioética originou-se com a publicação do livro, *The Principles of Bioethics*, de Beauchamps e Childress, em 1979 e tem raízes na história da filosofia e na tradicional ética médica. O modelo utiliza quatro princípios éticos fundamentais como ferramentas para a reflexão em torno dos conflitos morais



**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, Canela - 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

4

amostras a procedência terapêutica ficará liberada sua continuidade sem prejuízo, entretanto, **de sua imediata suspensão na ocorrência de eventos sérios por falência da terapêutica.** A reformulação do “Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido” também deverá ser realizada. **Projeto aprovável com recomendações.**

Salvador, 15 de Fevereiro de 2006.

APROVADO COM RECOMENDAÇÃO

Coordenador:

*Profa. Antônia dos Santos
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisas Humanas
UFBA - Universidade Federal da Bahia*

Observação importante: toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo Pesquisador, arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste ao mesmo, 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 I – Formulário de Elegibilidade
Projeto de Pesquisa: Eficácia Clínica da Amoxicilina Administrada em Duas ou Três Doses Diárias em Crianças com PAC com apresentação não grave

ID: _____

Iniciais do nome {EINICIAL}: _____ Sexo {ESEXO}: (1) Masculino (2) Feminino

Data de Nascimento {ENASC}: ____ / ____ / ____ Idade em meses {EIDADE}: ____
 dia mês ano

NÚMERO PRONTUÁRIO {EPRONT}: _____ Data de admissão {EADMISS}: ____ / ____ / ____

Iniciais do nome dos pais {EMAE}: _____ Médico {EMEDICO}: _____

Observações: {EOBS1} _____
 {EOBS2} _____

| CRITÉRIO DE INCLUSÃO | Não | Sim |
|--|-----|-----|
| 1. Idade (≥ 2 meses e <60 meses) {EIDAD}: | 1 | 2 |
| 2. Pneumonia radiologicamente diagnosticada {EPNEUMO}: | 1 | 2 |

| CRITÉRIO DE EXCLUSÃO | Não | Sim |
|--|-----|-----|
| 1. Tiragem subcostal {ETIRAGE}: | 1 | 2 |
| 2. Sonolência {ESONO}: | 1 | 2 |
| 3. Convulsões {ECONVUL}: | 1 | 2 |
| 4. Estridor em repouso {EESTRID}: | 1 | 2 |
| 5. Cianose {ECIANOSE}: | 1 | 2 |
| 6. Dificuldade para beber líquido {EBEBER}: | 1 | 2 |
| 7. Desnutrição grave {EDESNUTRI}: | 1 | 2 |
| 8. Uso de amoxicilina ou similar nas últimas 48h {EAMOXI}: | 1 | 2 |
| 9. Internamento anterior nos últimos 7 dias {EIANTER}: | 1 | 2 |
| 10. Alergia à amoxicilina {EALERGIA}: | 1 | 2 |
| 11. História de aspiração neste episódio atual {EASPIRA}: | 1 | 2 |
| 12. Alteração de função hepática {EFIGADO}: | 1 | 2 |
| 13. Alteração de função renal {ERIM}: | 1 | 2 |
| 14. Infecção grave associada (SEPSE OU MENINGITE) {ESEPSE}: | 1 | 2 |
| 15. Gastroenterocolite aguda {EGASTRO}: | 1 | 2 |
| 16. Choque {ECHOQUE}: | 1 | 2 |
| 17. Desidratação Grave {EDESIDRAI}: | 1 | 2 |
| 18. Doença crônica debilitante como cardiopatia descompensada {ECRONICA}: | 1 | 2 |
| 19. Sarampo {ESARAMP}: | 1 | 2 |
| 20. Coqueluche {ETOSIFER}: | 1 | 2 |
| 21. Tuberculose em curso {ETUBERC}: | 1 | 2 |
| 22. Doença pulmonar crônica, exceto asma {EPNEUCR}: | 1 | 2 |
| 23. Câncer {ECANCER}: | 1 | 2 |
| 24. Varicela {EVARIC}: | 1 | 2 |
| 25. Filho de mãe infectada pelo HIV sem exames que afastem infecção HIV na criança {EHIV}: | 1 | 2 |
| 26. Imunodeficiência {EIMUNO}: | 1 | 2 |

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| Consentimento informado {ECONSENT} | | |
| O paciente é elegível? {EELEGIVEL} | 1 | 2 |

Anexo II – Termo de Consentimento

Projeto De Pesquisa: Eficácia Clínica Da Amoxicilina Administrada Em Duas Ou Três Doses Diárias Em Crianças Com Pneumonia Comunitária Com Apresentação Não Grave

1

ID:

Eu, _____, fui procurado(a) pela Dra Ana Luisa Vilas Boas CRM 13995, e convidado para conversar sobre a possibilidade do menor _____ poder participar sob minha inteira responsabilidade, do projeto de pesquisa de nome Eficácia Clínica Da Amoxicilina Administrada Em Duas Ou Três Doses Diárias Em Crianças Com Pneumonia Comunitária Com Apresentação Não Grave. Fui informado que Pneumonia é uma das principais causas de internamento e morte em crianças menores de 5 anos em países em desenvolvimento como o Brasil e que ainda não se conhece todos os micróbios que causam pneumonia no nosso meio ou que comprovem a eficácia da Amoxicilina em 2 doses por dia. Esta pesquisa busca esclarecer esta situação afim de melhorar o tratamento desta doença. Fui informado também que, neste projeto de pesquisa, em todas as crianças que forem atendidas no Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira com tosse e desconforto respiratório será realizado um Raio X de tórax. Naquelas que tiverem confirmação radiológica de Pneumonia, serão realizados exames de sangue e da secreção do nariz para descobrir o micróbio que está causando a doença. As crianças que participarem do estudo ficarão em uma enfermaria deste Centro pelo menor por 24 horas para realização dos exames e acompanhamento pelo médico. Na alta hospitalar, as crianças serão agendadas para consulta após duas semanas e serão fornecidos todos os medicamentos necessários para o tratamento. Um telefonema será dado no 7º Dia de tratamento para cada criança afim de saber da evolução e esclarecer dúvidas. Na consulta do ambulatório, será realizado novo Rx de tórax e coletada outra amostra de sangue para melhor acompanhamento da doença.

Se eu concordar, minha criança poderá participar deste estudo, e se eu não concordar todas as medidas para diagnóstico e tratamento da pneumonia serão realizadas independente da sua participação na pesquisa. As informações clínicas e laboratoriais registradas do caso serão utilizadas de forma anônima para esta investigação. A qualquer momento poderei retirar a criança da pesquisa sem que isto possa prejudicar ou impedir seu atendimento no CPPHO.

CONSENTIMENTO

Autorizo a inclusão do meu _____ sob a minha responsabilidade no estudo acima citado, sob a coordenação da Dra. Ana Luisa Vilas Boas (telefone para contato a qualquer dúvida 9101.3336).

Assinatura de um dos pais / guardiões

Assinatura do médico

Assinatura da testemunha

SSA, CPPHO

Local

/ 2010
Data

DOCUMENTO EM DUAS VIAS, SENDO UMA PARA SER ENTREGUE AO RESPONSÁVEL PELA CRIANÇA QUE PARTICIPARÁ DA PESQUISA

Anexo VIII – Formulário Radiológico

Projeto De Pesquisa: Incidência de pneumonia adquirida na comunidade E Eficácia clínica da amoxicilina administrada em duas ou três doses diárias

()ID {ID} _____ Kin ()ID {ID} _____ Incidência ()ID {ID} _____ Eficácia _____
 Iniciais da criança: {RINICIAL} _____ Radiologista: _____
 Data da Radiografia: {RDATAR} ____ / ____ / ____ Número do Rx: {RNRAD} ____
 dia mês ano
 Data avaliação radiológica ____ / ____ / ____ Quem preencheu formulário _____
 Observações: {ROBS1} _____
 {ROBS2} _____

| | | |
|--|----------------|--|
| 1. QUALIDADE {RQUALI} | (1) Boa | (2) Ruim |
| Se ruim por que? _____ | | |
| 2. ALTERAÇÕES PARENQUIMATOSAS | | SEG (1 a 6) |
| 2.1. Intersticial: linear / reticular {RINTER} | (1) Não | (2) SD (3) ID (4) SI (5) II _____ |
| 2.2. Alveolar {RALVEOLA} | (1) Não | (2) SD (3) ID (4) SI (5) II _____ |
| 2.3. Misto (intersticial/ alveolar) {RMIXTA} | (1) Não | (2) SD (3) ID (4) SI (5) II _____ |
| 2.4. Colapso / atelectasia {RCOLAPSO} | (1) Não | (2) D (3) I _____ |
| 2.5. Cavitação: abscesso {RABSCÈS} | (1) Não | (2) Apenas um (3) Muitos _____ |
| 2.6. Cavitação: pneumatocele {RNEUMA} | (1) Não | (2) Apenas um (3) Muitos _____ |
| 2.7. Espessamento: peri-brônquico {RESSPESA} | (1) Não | (2) D (3) I _____ |
| 2.8. Outro: {ROTROAP} | (1) Não | (2) Sim, qual: {RCUALAP} _____ |
| 2.9. Condensação {RCONDENSA} | (1) Não | (2) Sim, diâmetro {RDIAMETRO}: _____ (cm) |
| 3. OUTRAS ALTERAÇÕES | | |
| 3.1. Derrame Pleural {RDERRAME} | (1) Não | (2) D (3) I _____ |
| 3.2. Pneumotórax {RNEUMOT} | (1) Não | (2) D (3) I _____ |
| 3.3. Hiperinsuflação {RHIPERIN} | (1) Não | (2) D (3) I _____ |
| 3.4. Cardíaco/vascular {RCARDIO} | (1) Não | (2) Sim _____ |
| 3.5. Outro: {ROTROA} | (1) Não | (2) Sim, qual: {RQUALOA} _____ |
| 4. AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA | | |
| 4.1. DIAGNÓSTICOS: {RDIAG} | (1) Normal | (2) Pneumonia (3) Outro, qual: {ROTROD} _____ |
| 4.2. Se há pneumonia, causa provável: {RCAUSA} | (1) Bacteriana | (2) Não (3) Indeterminada |

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