



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



**AMOXICILINA ORAL EM DUAS OU TRÊS DOSES
DIÁRIAS PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS
COM PNEUMONIA NÃO GRAVE: ENSAIO
CLÍNICO DE EQUIVALÊNCIA**

Ana Luisa Vilas-Boas

Tese de Doutorado

Salvador (Bahia), 2014

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

V697 Vilas-Boas, Ana Luisa

Amoxicilina oral em duas ou três doses diárias para o
tratamento de crianças com pneumonia não grave: ensaio clínico
de equivalência / Ana Luisa Vilas-Boas. – Salvador, 2014.

105 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Cristiana Maria Nascimento Carvalho.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina da Bahia, 2014.

1. Pneumonia. 2. Crianças. 3. Infecção Respiratória. 4.
Saúde. I. Carvalho, Cristiana Maria Nascimento. II. Universidade
Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.2-053.2



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



AMOXICILINA ORAL EM DUAS OU TRÊS DOSES DIÁRIAS PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM PNEUMONIA NÃO GRAVE: ENSAIO CLÍNICO DE EQUIVALÊNCIA

Ana Luisa Vilas-Boas

Professora-Orientadora: Cristiana M. Nascimento-Carvalho

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

Salvador (Bahia), 2014

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Lícia Maria Oliveira Moreira, Professora Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.
- Adelmir de Souza Machado, Professor Adjunto Doutor do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.
- Tatiana Senna Galvão Nonato Alves, Professora Adjunta Doutora da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública.
- Renato Tetelbom Stein, Professor Adjunto Doutor da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
- Heloisa Helena Souza Marques, Professora Convidada Doutora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Membro Suplente:

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

“Só existem dois dias no ano que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer e principalmente viver.”

Dalai Lama

DEDICATÓRIA:

**À minha família, pela luta conjunta, cúmplices da vida e amor incondicional, essa
vitória é também de vocês.**

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

AGRADECIMENTOS:

A equipe de pesquisa Pneumopac-Eficácia (EFICÁCIA CLÍNICA DA AMOXICILINA ADMINISTRADA EM DUAS OU TRÊS DOSES DIÁRIAS EM CRIANÇAS COM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE COM APRESENTAÇÃO NÃO GRAVE)

EQUIPE:

- Coordenadora e pesquisadora principal: Cristiana M. Nascimento-Carvalho
(Professora-Orientadora), Professora Associada - Doutora, Livre Docente em Infectologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- Pesquisadora: Maria Regina Alves Cardoso, Professora Titular do Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
- Pesquisadora: Aldina Maria Prado Barral, Pesquisadora Titular da Fundação Oswaldo Cruz e Professora Adjunta do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Brasil.
- Pesquisadora: Maria do Socorro Heitz Fontoura, Professora Assistente nível 2 do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- Pesquisador: Cesar Augusto Araújo Neto: Professor Assistente do Departamento de Apoio Diagnóstico e Terapêutico da Faculdade de Medicina da Bahia.
- Pesquisadora: Sandra Cristina de Souza Andrade - médica do Serviço de Bio-imagem do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (COM- HUPES) da Universidade Federal da Bahia.
- Pesquisadora: Rosa Viana Dias da Silva Brim - Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico do Complexo Hospital Universitário Professor

Edgard Santos (COM- HUPES) da Universidade Federal da Bahia.

-Estudantes do curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA) e da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) que participaram do projeto:

EQUIPE 01

Adriana Reis Brandão Matutino- FMB-UFBA

Bruna Brandão Barreto- FMB-UFBA

Carolina Candeias da Silva- FMB-UFBA

Daniel A. Braga- FMB-UFBA

Felipe Oliveira-EBMSP

Giorgio V. Nogueira- FMB-UFBA

Ícaro S. Oliveira- FMB-UFBA

Igor Lorgetto-EBMSP

Itana N. Costa-EBMSP

Jamile Araripe-EBMSP

Júlia R. Vieira-EBMSP

Lais B. Neiva- FMB-UFBA

Milena C Santana- FMB-UFBA

Monalisa Nobre- Bastos- FMB-UFBA

Sérgio F. Câmara- FMB-UFBA

Uri R. Sirmos- FMB-UFBA

Vital F. Araújo- FMB-UFBA

EQUIPE 02

Carolina C. Silva- EBMSP

Caroline Campos Vilas Boas-UFBA

Denise Gantois-EBMSP

Fausto Azevedo-UFBA

Gabriel Souza Xavier-UFBA

José Raimundo Maia Júnior-UFBA

Larissa Pirajá-UFBA

Priscila S. Jesus-UFBA

Taiane Fonseca-UFBA

Ticiania Villar-UFBA

PARTICIPANTES DO SETOR DE FARMÁCIA – COMPLEXO HOSPITALAR

PROFESSOR EDGARD SANTOS

Professora Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat, Professora Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia e membro da Câmara Técnica de Medicamentos da ANVISA.

Pablo M. Santos-Serviço de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

Solange Carneiro-Serviço de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

Jane M. M. Carneiro - Serviço de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES:

Universidade Federal da Bahia

Fundação Oswaldo Cruz

Universidade de São Paulo

FONTES DE FINANCIAMENTO:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)- bolsa de Doutorado e financiamento do projeto: PNEUMOPAC-EFICÁCIA- : Eficácia Clínica Da Amoxicilina Administrada Em Duas Ou Três Doses Diárias Em Crianças Com Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) com apresentação não grave.

AGRADECIMENTOS:

À minha orientadora, Dra. Cristiana Maria Nascimento-Carvalho, pela dedicação, orientação e ensinamentos.

À toda equipe do Pneumopac-Eficácia.

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, Dra Ângela Leahy Gomes, Dra Geisa Gonzalez e Dra Aída Tavares e à enfermeira Nádia Peixoto.

ÍNDICE

Índice de tabelas	Página 3
Índice de figuras	Página 4
I. Resumo	Página 5
II. Objetivos	Página 7
II.1 Geral	Página 7
II.2 Específicos	Página 7
III. Introdução	Página 8
III.1 Aspectos gerais	Página 8
III.2 Justificativa do trabalho	Página 9
IV. Revisão da Literatura	Página 12
IV.1. Dados gerais	Página 12
IV.2. Diagnóstico e tratamento	Página 13
IV.3 A amoxicilina	Página 15
IV.4 Os agentes etiológicos	Página 17
IV.4.1 Os agentes etiológicos típicos	Página 17
IV.4.2 Os vírus	Página 17
IV.4.3 Os agentes etiológicos atípicos	Página 18
IV.5 Os ensaios clínicos	Página 18
IV.6 Metodologia dos ensaios clínicos de equivalência	Página 19
IV.7 Como reduzir os casos de pneumonia até 2025	Página 20
V. Artigos	Página 22
V.1 Artigo 1- Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial	Página 23

V.2 Artigo 2- Inter-observer Agreement on Radiological Assesment of Pulmonary Compromising Location in Pneumonia	Página 39
VI. Discussão	Página 58
VII. Limitações do Trabalho	Página 62
VIII. Vantagens do Trabalho	Página 62
IX. Proposta de estudo	Página 62
X. Conclusões	Página 63
XI. Summary	Página 64
XII. Referências Bibliográficas	Página 66
XIII. Anexos	
XIII. 1 Formulário de elegibilidade	Página 74
XIII. 2 Termo de Consentimento	Página 75
XIII. 3 Formulário de avaliação clínica inicial	Página 76
XIII. 4 Formulário radiológico	Página 81
XIII. 5 Formulário de acompanhamento hospitalar	Página 82
XIII. 6 Ficha de acompanhamento ambulatorial	Página 85
XIII. 7 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	Página 86
XIII. 8 Avaliação Nutricional	Página 91
XIII. 9 Randomização	Página 92
XIII.10 Tabela1: Reações adversas encontradas nos pacientes randomizados	Página 93
XIII. 11 Tabelas 2: Substituição do antibiótico nas crianças elegíveis	Página 94

ÍNDICE DE TABELAS

ÍNDICE DE TABELAS ARTIGO 1

TABLE 1. Exclusion criteria of study	Página 24
TABLE 2. Definitions of study endpoints	Página 24
TABLE 3. Baseline comparison between treatment groups	Página 26
TABLE 4. Treatment failure by specific causes at 48 h	Página 26
TABLE 5. Cumulative treatment failure at 5 days of treatment and 14 days of follow-up	Página 27
TABLE 6. Bivariate and multivariate analysis of baseline risk factors predictive of treatment failure at 48 h	Página 27
TABLE S1. Cases in which intervention was discontinued and substituted	Página 33

ÍNDICE DE TABELAS ARTIGO 2

TABLE 1. The Frequency of The Radiographic Findings among 222 Children with Concordant Radiologically-confirmed Pneumonia	Página 53
TABLE 2. Agreement between Two Radiologists on The Location of Radiographic Findings among 222 Children with Concordant Radiologically- confirmed Pneumonia	Página 54
TABLE 3. Agreement between Two Radiologists on The Extent of Pulmonary Infiltrate among 222 Children with Concordant Radiologically-confirmed Pneumonia	Página 57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição da mortalidade infantil e suas causas em menores de 5 anos, em todo o mundo, em áreas monitoradas pela Organização Mundial de Saúde, 2008.	Página 8
Figure S1. The bottles with liquid named amoxicillin 1 and amoxicillin 2 were given to each child: one bottle contained amoxicillin and the other bottle contained placebo.	Página 29
Figure S2. Trial profile.	Página 30
Figura 2. Local do estudo	Página 90

I-RESUMO:**AMOXICILINA ORAL EM DUAS OU TRÊS DOSES DIÁRIAS PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM PNEUMONIAS NÃO GRAVE: ENSAIO CLÍNICO DE EQUIVALÊNCIA.**

Introdução: A amoxicilina oral, administrada em três doses diárias (50mg/kg/dia), é o tratamento de escolha para pneumonia não grave adquirida na comunidade em crianças, segundo a Organização Mundial de Saúde. Entretanto, se duas doses diárias se mostrarem tão eficazes, maior adesão terapêutica poderá ocorrer.

Objetivos: comparar a equivalência da amoxicilina 50mg/kg/dia administrada em duas ou três doses diárias para o tratamento de crianças com pneumonia não grave.

Material e Métodos: ensaio clínico randomizado, placebo controlado, triplo-cego, conduzido em hospital terciário universitário, em Salvador-Bahia, Brasil. Crianças com idade entre 2-59 meses, com diagnóstico de pneumonia realizado por pediatra, apresentando sintomas respiratórios e presença de infiltrado pulmonar na radiografia de tórax na admissão. As crianças foram randomizadas para o uso em duas ou três doses diárias de amoxicilina e cada paciente recebeu dois frascos: Amoxicilina 1 e Amoxicilina 2, um contendo amoxicilina e o outro placebo e vice-versa. O seguimento foi realizado nos 2º, 5º e 14º dias, após início do tratamento. As radiografias de tórax foram avaliadas posteriormente por três radiologistas pediátricos, de forma independente. O desfecho principal foi falha terapêutica com 48 horas sendo considerados, para tal, a presença ou desenvolvimento de sinais de gravidade: febre, taquipneia, reações adversas ou ainda a saída do projeto por outras causas.

Resultados: 412 e 408 pacientes receberam amoxicilina em três ou duas doses diárias, respectivamente, entre novembro/2006 e abril/2011. Falha terapêutica foi encontrada em 94(22,8%) e 94(23%) dos pacientes na análise por intenção de tratar (diferença de

risco 0,2%; 95% CI -5,5% a 6,0%), e em 80(20,1%) e 85(21,3%) pacientes (diferença de risco 1,2%; 95% CI -4,4% a 6,8%) na análise por protocolo. A pneumonia foi confirmada radiologicamente em 277(33,8%) pela concordância de dois entre três radiologistas e falha terapêutica foi registrada em 25/133(18,8%) e 27/144(18,8%) (diferença de risco -0,05%; 95% CI -9,2% a 9,3%), quando os grupos foram comparados.

Conclusão: a amoxicilina 50mg/kg/dia administrada por via oral é igualmente eficaz em duas ou três doses diárias.

Palavras chaves: 1.pneumonia; 2.infecção de trato respiratório baixo; 3.crianças; 4.tratamento; 5. Amoxicilina

II-OBJETIVOS:

Geral:

Comparar a eficácia clínica do tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) de apresentação não grave, com amoxicilina, por via oral, na dose padrão 50 mg/kg/dia, em 2 ou 3 doses diárias, em crianças com idade entre 2 e 59 meses.

Específicos:

1-Comparar a tolerância do uso da amoxicilina oral (50mg/kg/dose) administrada em duas ou três doses diárias no tratamento de crianças com idade entre 2 e 59 meses com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade não grave.

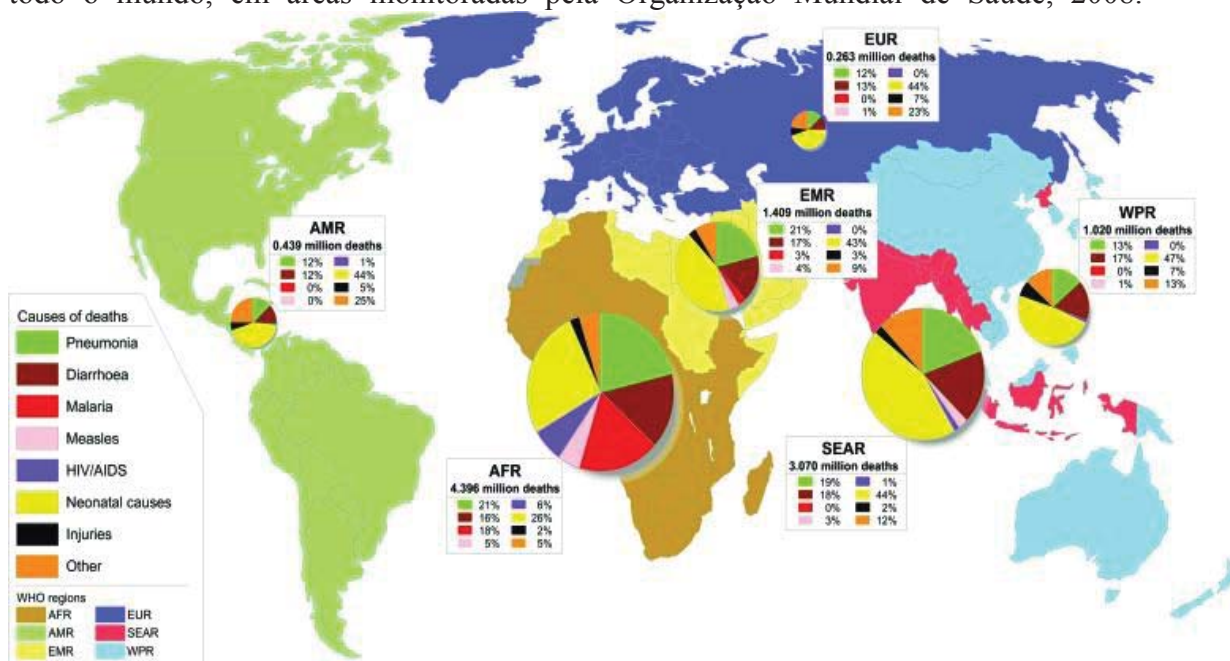
2-Avaliar a concordância entre os primeiros dois radiologistas quanto à avaliação radiológica da extensão e do lado de comprometimento pulmonar entre as crianças com pneumonia radiologicamente confirmada.

III.INTRODUÇÃO:

III.1. Aspectos gerais:

As pneumonias, juntamente com as diarreias, são as doenças infecciosas mais prevalentes na infância e que levam a números preocupantes de hospitalizações e óbitos em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. Em 2010, estimou-se 120 milhões de episódios de pneumonia em crianças com menos de cinco anos em todo o mundo, sendo 88% de pneumonias adquiridas na comunidade de classificação não grave, Walker et al., 2013. Nos países em desenvolvimento os dados referentes à morbimortalidade são mais alarmantes, o que se deve, principalmente, à carência de recursos na saúde pública, WHO, 2012; Madhi et al., 2013. No ano de 2010, a incidência variou de 0,03 episódios/criança/ano no continente europeu, até 0,27 episódios/criança/ano no continente africano, na América 0,08 episódios/criança/ano, sendo a morbimortalidade maior nos menores de dois anos, Walker et al., 2013.

Figura1. Distribuição da mortalidade infantil e suas causas em menores de 5anos, em todo o mundo, em áreas monitoradas pela Organização Mundial de Saúde, 2008.



Rudan *et al.*, 2008.

III.2. Justificativa do trabalho:

O antibiótico sulfametoxazol associado ao trimetoprim, também chamado cotrimoxazol era a medicação recomendada para o tratamento das pneumonias pela Organização Mundial de Saúde (OMS) pelo baixo custo e boa adesão ao tratamento, por ser administrada em duas doses diárias. Devido a crescente resistência bacteriana, principalmente do *Streptococos pneumoniae*, a esse tratamento, evidenciado em trabalhos como o de Rasmussen et al., 2005 e Atkinson et al., 2007; expondo valores altos de falha terapêutica quando comparado o uso do cotrimoxazol ao tratamento com amoxicilina, a amoxicilina passou a ser o tratamento de escolha. Verificamos que o tratamento de primeira escolha para pneumonias também passou a ser a amoxicilina, no Brasil, na dose padrão de 50 mg/kg/dia em três doses diárias com duração do tratamento de sete a dez dias, em publicação de 2003 do Ministério da Saúde do Brasil- Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância – AIDIPI; esse programa e suas publicações são adaptações da publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS) em parceria com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) de 1996. Desde então, a amoxicilina tem sido amplamente utilizada como antibiótico de primeira linha no tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade de apresentação não grave. A OMS, em 2013, publicou novo protocolo para que a dose de amoxicilina a ser utilizada no tratamento das pneumonias na infância seja 80 mg/kg/dia, baseado em estudos sobre o tratamento de pneumonias graves na criança, mas até então não há dados na literatura que justifiquem ser a dose padrão de amoxicilina (50 mg/kg/dia) insuficiente, ou seja, ser a causa de maior falha terapêutica para o tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade de apresentação clínica não grave, OMS, 2013.

Em 2003, o estudo de Fonseca et al. demonstrou ser viável, farmacologicamente, o uso da amoxicilina na dose padrão de 50 mg/kg/dia em duas doses diárias para o tratamento de pneumonia de apresentação não grave em comparação com a dose padrão de 50 mg/kg/dia em três doses diárias, ainda recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no momento da realização do estudo. A conclusão adveio da comparação dos níveis séricos da droga duas horas após a administração da medicação e avaliação dos respectivos níveis de concentração sérica, maiores que 1 μ /ml em mais de 50% dos intervalos das doses, sendo a manutenção dessa por maior tempo, após a administração da medicação em duas doses diárias, a grande responsável pelo esperado sucesso da terapêutica.

O artigo publicado recentemente, de Nascimento-Carvalho et al., 2013 faz uma revisão que mostra que a amoxicilina é a droga de escolha para o tratamento das pneumonias em diferentes protocolos em todo o mundo, considerando-se os agentes etiológicos mais comumente encontrados. A duração do tratamento recomendada deve ser de sete a dez dias nas pneumonias não grave. Observamos entretanto que a duração do tratamento e a dose prescrita ainda tem sido motivo de estudos e divergem em diferentes protocolos.

Verificamos na literatura e na prática clínica, que a administração empírica de antibióticos em crianças com diagnóstico clínico de pneumonia é necessário para evitar a evolução com gravidade da doença e assim reduzir a morbimortalidade, WHO, 2012.

Na criança com pneumonia adquirida na comunidade de apresentação não grave, a realização de RX de tórax e pesquisa do agente etiológico, antes do início do tratamento com antibióticos, é recomendada quando disponível, para fins epidemiológicos ou em casos de crianças que evoluam com gravidade do quadro clínico, Bradley et al., 2011.

A amoxicilina é o antibiótico de primeira linha indicado para o tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) de apresentação clínica não grave e até o momento anterior a realização do presente estudo, não havia trabalho científico publicado que estudasse e comparasse o tratamento com amoxicilina na dose padrão 50mg/kg/dia, em três doses diárias ou em duas doses diárias. Esse esquema posológico favorece a adesão ao tratamento e redução de custos para a saúde pública.

Esse estudo compara a equivalência clínica da amoxicilina em duas ou três doses diárias, com a dose padrão de 50 mg/kg/dia, durante 10 dias. Considerando a frequência dos agentes etiológicos bacterianos mais comumente encontrados nas pneumonias: *Streptococcus pneumoniae* (412/1712) 24,5% e *Haemophilus influenzae* (291/1482) 19,6%, indica-se a amoxicilina como tratamento de primeira escolha para crianças com PAC, Addo-Yobba E et al.,2004. O trabalho em questão tem como objetivo trazer evidências clínicas para tratamento com amoxicilina na dose padrão de crianças com diagnóstico de pneumonia no esquema posológico de 12 em 12 horas, melhorando a adesão ao tratamento, com possibilidade de reduzir efeitos colaterais, assim como reduzir os gastos para saúde pública, mostrando que a dose padrão é segura e eficaz, Strauss et al, 1998; Rudan et al., 2008; Gentile et al, 2012.

IV.REVISÃO DA LITERATURA:

IV. 1 Dados gerais:

A pneumonia é uma das afecções responsáveis por maior morbidade e mortalidade em crianças menores de cinco anos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou em 2012 recomendações para o manejo das condições mais comuns na criança e no recém-nascido, com informações importantes sobre as doenças mais comuns na infância, incluindo a pneumonia, diarreia e outras infecções. Algumas dessas condutas apresentadas nesse guia se apresentam ainda sem evidências clínicas, ou seja, não há na literatura científica, trabalhos que reforcem essas condutas, elas estão fundamentadas em experiências de alguns serviços especializados em pediatria.

Observando-se o manual da OMS, para as pneumonias de apresentação clínica não grave com sibilância (recomendação forte e baixa qualidade de evidência) não é recomendado o tratamento com antibióticos, pois trabalhos mostram que o agente etiológico principal é viral e a presença de sibilância é o fato que reforça a etiologia viral. Para as pneumonias não grave sem sibilância (recomendação fraca e sem evidências, tratamento empírico ainda é instituído); o antibiótico recomendado é a amoxicilina, quando a criança estiver em região de alta prevalência de HIV, neste caso, o tratamento deverá ser por no mínimo cinco dias. Para o tratamento das pneumonias de apresentação clínica grave em crianças com 2 a 59 meses de vida, deve ser usada amoxicilina e em regiões de alta prevalência de HIV deve ser usado protocolo específico, (recomendação forte) e o tratamento intra-hospitalar é reservado para crianças que não aceitam o tratamento por via oral ou que apresentam deterioração do quadro clínico. Para o tratamento de pneumonias de apresentação muito grave em crianças com idade entre 2 a 59 meses, o tratamento é hospitalar, com antibiótico parenteral, ampicilina ou penicilina cristalina associada ao aminoglicosídeo,

gentamicina (forte recomendação com moderada qualidade de evidência). Como alternativa à esse tratamento pode ser usada a cefalosporina de 3º geração, a ceftriaxona, WHO, 2012.

Ainda em relação às evidências sobre o uso da amoxicilina, Theodoratu e colaboradores em 2010 publicaram revisão de literatura que identifica os 12 trabalhos mais relevantes sobre o manejo das pneumonias. Os autores concluíram que não há evidências clínicas sobre o uso da terapêutica mais adequada para pneumonias adquiridas na comunidade. O uso da amoxicilina e penicilinas juntamente com um aminoglicosídeo para as pneumonias de apresentação grave e muito grave, respectivamente, é empírico e parece reduzir a morbimortalidade e deve ser prescrito com duração do tratamento de 7 a 10 dias, como recomendado pela Organização Mundial de Saúde em 2012 e 2013, OMS, 2012; OMS, 2013 e Theodoratu et al., 2010.

IV.2 Diagnóstico e tratamento:

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem como protocolo para o diagnóstico de pneumonia, desde 1990, crianças que apresentam: taquipneia, na presença de queixas respiratórias: tosse acompanhada ou não de febre. A classificação de taquipneia pela OMS obedece a faixas etárias específicas. Os recém-nascidos e os menores de dois meses taquipneia é a frequência respiratória maior ou igual a 60 incursões/minuto; entre 2 meses e 11 meses taquipneia se classifica como frequência respiratória maior ou igual a 50 incursões/minuto e em maiores de um ano, taquipneia é a frequência respiratória maior ou igual a 40 incursões/minuto, sendo assim, a taquipneia sinaliza a indicação do uso de antibiótico, com boa sensibilidade e baixa especificidade no diagnóstico de pneumonia, WHO, 1991. Esse protocolo da OMS ajudou a reduzir os números de

mortalidade infantil por essa infecção do trato respiratório, o que o faz ser ainda utilizado amplamente, e ser considerada uma valiosa ferramenta para a saúde pública, principalmente em locais carentes de atendimento diferenciado em saúde e que só dispõem da atenção básica em saúde ou agentes comunitários.

A OMS adota também medidas de classificação quanto à gravidade, com o objetivo de reduzir e referir imediatamente ao diagnóstico da criança enferma, o tratamento de escolha e com isso reduzir a mortalidade de crianças com pneumonia. A criança diagnosticada clinicamente com pneumonia deve usar antibiótico; se constatado ausência de sinais de gravidade, o tratamento deverá ser ambulatorial com retorno ao serviço de saúde em 48 horas para verificação da evolução da doença. Se a pneumonia for classificada como severa, a criança deverá ser referida à unidade hospitalar, onde deverá ser internada e tratada com antibióticos de uso parenteral; caso a criança seja classificada como pneumonia muito severa será submetida a tratamento com antibióticos por via parenteral e oxigênio se necessário, Nascimento-Carvalho et al., 2004; WHO, 2005.

A radiografia de tórax (RX de tórax) não é necessária ao diagnóstico de pneumonia, que é eminentemente clínico, entretanto, a OMS recomenda o RX de tórax para fins de estudo epidemiológico, ou ainda para documentar a extensão da pneumonia e suas complicações, WHO, 2005. Virkki et al., em 2005, estudando RX de tórax nas pneumonias, concluiu que não há associação entre a alteração radiológica e agente etiológico responsável pela infecção. Nesse trabalho Virkki e colaboradores identificaram 84% dos agentes etiológicos de 196 crianças com PAC e verificaram que 20% das crianças tinham infecção bacteriana, 33% infecção viral e 31% infecção mista viral e bacteriana. A alteração radiológica pela avaliação de três radiologistas concluiu que as alterações consideradas como pneumonia são: infiltrado intersticial, alveolar e

alveolar + intersticial e estão presentes tanto nas pneumonias virais como bacterianas. No entanto, ressaltando artigo publicado em 2013 por Nascimento e colaboradores que descreve revisão dos protocolos para o manejo de pneumonias em todo o mundo e a radiografia de tórax é obrigatório em quase todos esses, países como os Estados Unidos, Reino Unido, Canadá e o Brasil, sendo assim esse artigo traz a informação que o RX é necessário e apontado como importante ferramenta para o diagnóstico e avaliação do acometimento pulmonar. Nascimento et al., 2013.

IV.3 A amoxicilina:

A amoxicilina (alfa-amino-p-hidroxibenzil penicilina) é uma penicilina semi-sintética de amplo espectro bactericida sobre microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, e por se tratar de um derivado da penicilina é classificada como um antibiótico β -lactâmico. O mecanismo de ação está baseado na inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular das bactérias, sendo assim sua atividade é bactericida, e indicada como primeira droga para o tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade de apresentação não grave, considerando os agentes mais comuns que provocam infecções no trato respiratório inferior e responsáveis por sua alta morbimortalidade na infância: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, que são bactérias sensíveis aos betalactâmicos, Fonseca et al., 2003; Nascimento-Carvalho et al., 2004. Alguns grupos de pesquisa, que estudam infecções respiratórias em crianças, como Soofi e colaboradores pesquisaram a amoxicilina no tratamento de crianças com pneumonia grave, mostrando ser viável o tratamento, Soofi et al., 2012.

O espectro de ação da amoxicilina, *in vitro*, proporciona uma cobertura para: Gram-positivos - Aeróbios: *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*,

Streptococcus pyogenes, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* sensíveis à penicilina, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

-Anaeróbios das espécies de *Clostridium*.

-Gram-negativos - Aeróbios: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, espécies de *Salmonella*, espécies de *Shigella*, *Bordetella pertussis*, espécies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella septica*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter-pylori*.

A amoxicilina é suscetível à degradação por beta-lactamase, portanto seu espectro de atividade não inclui microrganismos que produzem essas enzimas, incluindo algumas espécies de estafilococos e todas as cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Enterobacter*, Barros, 1996; Melo, 2012.

O trabalho de Heffelfinger e colaboradores em 2000, mostra em sua revisão resultados muito interessantes a respeito da susceptibilidade do pneumococo aos tratamentos com antibióticos, concluindo que a amoxicilina deve ser usada em locais que o MIC ≤ 2 (concentração inibitória mínima), com 90% de sucesso terapêutico estimado, Heffelfinger et al., 2000.

IV.4 Os agentes etiológicos:

Os agentes etiológicos podem ser típicos ou atípicos.

IV.4.1 Os agentes etiológicos típicos:

Entre os agentes bacterianos mais comuns, em crianças, implicados nas pneumonias adquiridas na comunidade, o *Streptococcus pneumoniae* com 92 sorotipos diferentes, é o mais prevalente. Encontram-se presentes na vacina mais atual aplicada na rede pública e particular de saúde a vacina anti-pneumocócica 10 valente, os sorotipos mais comuns, Jeena et al., 2008. No artigo de Jeena e colaboradores, em 2008, é relatada a prevalência das bactérias mais comuns depois do *Streptococcus pneumoniae*, ou seja, a prevalência de *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*. O grupo do pesquisador japonês Numazaki, que pesquisa doenças respiratórias, isolou 92,6% dos agentes etiológicos de 921 crianças com infecção de trato respiratório baixo, e os agentes bacterianos mais prevalentes isolados foram *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, Numazaki et al., 2004.

IV.4.2 Os vírus:

São os agentes mais prevalentes, causadores das infecções respiratórias na infância. Os vírus mais isolados e encontrados em infecções do trato respiratório foram: *Vírus Sincicial Respiratório*, *Adenovírus*, *Herpes*, *Vírus do Sarampo*, *Parainfluenza e Influenza*, Jeena et al., 2008.

Em 2011, revisão de quatro investigações importantes na literatura recente com pesquisa dos agentes etiológicos virais mais prevalentes em crianças com idade entre um mês e 17 anos, chegou aos seguintes resultados: *Vírus Sincicial Respiratório*, *Rhinovirus*, *Parainfluenza*, *Adenovírus e Influenza*, Pavia et al., 2011. Esse mesmo artigo apresenta uma importante informação, comum aos quatro trabalhos estudados,

descrevendo que cerca de 30% das crianças tinham infecção mista por vírus e bactérias concomitantemente. Essa informação também é relatada no trabalho publicado pelo grupo japonês, Research Group of Hokkaido for Pediatric Respiratory Tract Infections Departments of Pediatrics, 2004.

IV.4.3 Os agentes etiológicos atípicos:

As bactérias atípicas, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, são importantes causas de infecções respiratórias, sendo isolado número significativo desses microorganismos em crianças com idade entre 2 e 14 anos . As infecções por esses agentes sempre foram atribuídas a crianças maiores de cinco anos, adolescentes e adultos jovens Principi et al.,2001. Podemos ver que esse perfil tem sofrido mudanças principalmente pelo início cada vez mais precoce da escolarização das crianças, assim como a permanência frequente em creches. Por essa razão, esses agentes tornaram-se muito comuns nas pneumonias adquiridas na comunidade (6%-40%). O trabalho de Tsolia et al., em 2004, estudou uma coorte de crianças com pneumonia, com idade superior a 5 anos. Esse estudo teve como resultado o diagnóstico de infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae* em 34% das crianças, porém não ocorreram casos significativos de pneumonia por *Chlamydia pneumoniae*, Tsolia et al., 2004.

IV.5 Os ensaios clínicos:

Na literatura, os primeiros ensaios clínicos incluindo crianças em trabalhos com o objetivo de estudar o tratamento de pneumonias, datam de 1939. Publicados por Carey e Wilson e colaboradores, dois ensaios clínicos distintos respectivamente, que compararam o uso de antibiótico versus placebo e mostraram que o antibiótico é superior ao uso de placebo no tratamento das pneumonias em crianças. Esse desenho de

estudo já não é permitido, quando se trata de pneumonias, pois sabemos que o tratamento com antibióticos é necessário e o não uso (placebo) pode se seguir de consequências fatais para os pacientes pediátricos.

Podemos constatar a grande lacuna na literatura, ao observarmos que poucos estudos, principalmente ensaios clínicos, dedicaram-se a estudar o tratamento de crianças com pneumonia adquirida na comunidade de apresentação não grave, principalmente quando comparado com outras especialidades médicas, sendo assim, o uso de amoxicilina para o tratamento de pneumonias adquiridas nas comunidades, tem sido empírico e com poucas evidências quando se trata de pneumonias graves ou nenhuma evidência clínica quando se refere a pneumonias de apresentação não grave.

Para apresentar evidências clínicas existe a necessidade de se estudar equivalências de tratamentos e o melhor desenho de estudo é o ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, Bradley et al., 2008; Moher et al., 2012.

Os ensaios clínicos em crianças são necessários, mas enfrentam dificuldades éticas e operacionais, como a não aceitação da sociedade, principalmente quando já há algo determinado ou documentado na literatura, mesmo que sem evidências clínicas para comprovação de ser essa a melhor opção terapêutica. Constatamos assim que esta pode ser uma explicação para o pequeno número de trabalhos com crianças e recém-nascidos, quando comparado com outras especialidades, Bradley et al., 2008.

IV.6 Metodologia dos ensaios clínicos de equivalência:

Os estudos de equivalência têm como objetivo comparar o novo tratamento ao tratamento padrão já usado na prática clínica. O desenho desse tipo de estudo não

permite que se mostre que um tratamento é melhor que o outro (estudo de superioridade), somente que ele não é inferior ao padrão já usado, mas que oferece alguma vantagem sobre o tratamento padrão, Tamayo et al., 2005.

Nos estudos de equivalência, assim como nos estudos de não inferioridade, deve existir um padrão de tratamento, ou seja, um determinado tratamento que já esteja consagrado na literatura seja empírico ou não, já que o uso de placebo ou não tratar não será permitido por nenhum Comitê de Ética em Pesquisa para uma patologia em que é necessário o tratamento. Os grupos que terão a comparação dos tratamentos deverão ter características similares, essa semelhança entre os grupos pode ser obtida pelo cegamento do pesquisador que elege os pacientes, e a randomização. O ensaio pode ser aberto e os grupos devem ter seus pacientes adequadamente alocados de modo que se garanta a equivalência dos grupos com suas similaridades, Piaggio et al., 2006.

O tamanho amostral deve ser calculado considerando: cálculo do intervalo de confiança, o erro tipo II e o poder do estudo pelo cálculo de Δ . A hipótese principal (HA) significa que os dois tratamentos são equivalentes e a hipótese nula (HO) corresponde à hipótese que o tratamento intervenção é pior do que o tratamento padrão. Deve-se ter o cuidado com o α ou a probabilidade do erro tipo 1 que pode erroneamente rejeitar a hipótese nula e o β ou a probabilidade do erro tipo 2 que pode erroneamente aceitar a hipótese nula, por isso os valores críticos de α e β são determinados previamente, Tamayo et al., 2005.

IV.7 Como reduzir os casos de pneumonia até 2025:

A OMS publicou metas para proteção, tratamento e prevenção com o objetivo de reduzir os casos de pneumonia e suas complicações. Aplicadas aos países em

desenvolvimento, essas metas estão sedimentadas em três grandes ações: proteção, tratamento e prevenção.

-PROTEÇÃO

As crianças deverão ter bons hábitos de saúde:

- Consultas ambulatoriais de rotina em serviços de puericultura.
- Aleitamento materno exclusivo até o sexto mês.
- Alimentação adequada após o sexto mês de vida e se possível manutenção da amamentação.
- Suplementação de vitamina A.

-TRATAMENTO

Crianças com diagnósticos de pneumonia devem usar antibióticos.

- O tratamento deverá ser feito ambulatoriamente ou a nível hospitalar a depender do estado clínico da criança.
- Encaminhamento e assistência adequada de saúde.
- Gestão adequada dos casos de pneumonia na comunidade.
- Suprimento adequado alimentar, antibióticos, zinco.
- Alimentação adequada inclusive estímulo à amamentação.

-PREVENÇÃO

- Vacinas: anti-pertussis, anti-sarampo, anti-Hib (*Haemophilus influenzae* tipo B), anti-pneumocócica 10 valente.
- Lavagem adequada de mãos.
- Reduzir poluição do ar no ambiente familiar e fora dele

WHO, 2013.

V-Artigos:**V.1 Artigo 1- Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial**

Artigo aceito para publicação em 19/03/2014 na revista Journal of Antimicrobial Chemotherapy, periódico que faz parte do grupo British Society for Antimicrobial Chemotherapy.

Fator de Impacto 5,33

V.2 Artigo 2- Inter-observer Agreement on Radiological Assesment of Pulmonary Compromising Location in Pneumonia

Artigo submetido na revista Pediatric Radiology

Fator de Impacto 1,565

Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial

Ana-Luisa Vilas-Boas¹, Maria-Socorro H. Fontoura¹, Gabriel Xavier-Souza¹, César A. Araújo-Neto², Sandra C. Andrade³, Rosa V. Brim², Lucia Noblat⁴, Aldina Barral⁵, Maria-Regina A. Cardoso⁶ and Cristiana M. Nascimento-Carvalho* on behalf of the PNEUMOPAC-Efficacy Study Group^{1†}

¹Department of Paediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil; ²Department of Image Diagnosis, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil; ³Image Diagnosis Unit, Federal University of Bahia Hospital, Salvador, Brazil; ⁴Pharmacy Unit, Federal University of Bahia Hospital, Salvador, Brazil; ⁵Pathology Department, Federal University of Bahia School of Medicine and Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brazil; ⁶Department of Epidemiology, University of São Paulo School of Public Health, São Paulo, Brazil

*Corresponding author. Tel: +55-71-99848648; Fax: +55-71-33320725; E-mail: nascimentocarvalho@hotmail.com

†Members are listed in the Acknowledgements section.

Received 30 November 2013; returned 3 February 2014; revised 6 February 2014; accepted 22 February 2014

Objectives: Oral amoxicillin (50 mg/kg/day) thrice daily is the first-line therapy for non-severe childhood pneumonia. Compliance could be enhanced if two daily doses are employed. We assessed the equivalence of oral amoxicillin (50 mg/kg/day) thrice or twice daily in those patients.

Patients and methods: This randomized (1:1), controlled, triple-blinded investigation conducted at one centre in Brazil included children aged 2–59 months with non-severe pneumonia diagnosed by trained paediatricians based on respiratory complaints and radiographic pulmonary infiltrate/consolidation. Participants were randomly assigned to receive one bottle (Amoxicillin 1) at 6 am, 2 pm and 10 pm and the other bottle (Amoxicillin 2) at 8 am and 8 pm: one bottle contained amoxicillin and the other placebo and vice versa. Only the pharmacist knew patients' allocation. Follow-up assessments were done at 2, 5 and 14 days after enrolment. Chest radiographs were read by three independent radiologists. Primary outcome was treatment failure (development of danger signs, persistence of fever, tachypnoea, development of serious adverse reactions, death and withdrawal from the trial) at 48 h. ClinicalTrials.gov: identifier NCT01200706.

Results: Four hundred and twelve and 408 participants received amoxicillin thrice or twice daily, respectively. Treatment failure was detected in 94 (22.8%) and 94 (23.0%) patients in intention-to-treat analysis (risk difference 0.2%; 95% CI: 25.5%–6.0%) and in 80 (20.1%) and 85 (21.3%) patients in per-protocol analysis (risk difference 1.2%; 95% CI: 24.4%–6.8%). Pneumonia was radiologically confirmed by concordant reading in 277 (33.8%) cases, among whom treatment failure was registered in 25/133 (18.8%) and 27/144 (18.8%) participants from the thrice and twice daily doses subgroups, respectively (risk difference 20.05%; 95% CI: 29.3%–9.2%).

Conclusions: Oral amoxicillin (50 mg/kg/day) twice daily is as efficacious as thrice daily.

Keywords: acute respiratory infections, antibacterials, antimicrobial therapy, lower respiratory tract infection

Introduction

Pneumonia is one of the leading infectious diseases in childhood; in 2010, in children <5 years old, there were 120 million episodes globally, of which 88% were non-severe.¹ Different international guidelines recommend amoxicillin as first-line therapy for those non-severe cases,² which is based on the assumption that

Streptococcus pneumoniae is the most common bacterial pathogen.³ The US guidelines recommend amoxicillin at 90 mg/kg/day in two doses or 45 mg/kg/day in three doses in regions where the upper MIC for *S. pneumoniae* is ≤ 2.0 mg/L.⁴

In 2013, the WHO launched a recommendation for the management of childhood illnesses in which outpatients with

pneumonia in low HIV prevalence regions should receive amoxicillin at 40 mg/kg per dose twice a day.⁵ As per the initial paediatric registration trials for amoxicillin in the early 1970s, the standard dosage therapy (15 mg/kg/dose thrice daily) appeared to be uniformly successful and so it was approved.⁶ However, higher compliance is expected if the drug is administered twice a day.⁷

To date, no clinical trial has assessed the equivalence of oral amoxicillin given thrice or twice daily at 50 mg/kg/day to children with non-severe pneumonia and we aimed to achieve this goal.

Patients and methods

Study design and patient selection

We conducted a randomized, controlled, triple-blinded equivalence trial of amoxicillin (50 mg/kg/day) given orally thrice or twice daily to children aged 2–59 months with non-severe pneumonia, in the emergency room of the university hospital in Salvador, Brazil. Participants were randomized (1:1) into two groups. Potentially eligible cases were identified by paediatricians based on the report of respiratory complaints and the detection of lower respiratory findings plus presence of pulmonary infiltrate/consolidation on the chest radiograph (CXR) (frontal and lateral views) taken on admission. At this moment, the CXR was read by the paediatricians. The exclusion criteria are presented in Table 1.

Before enrolment, a written informed consent was obtained from the parents/legal guardians when those caregivers agreed to stay in the hospital with the child in the observation ward for the purpose of this study. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and national and institutional standards. It was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Bahia (approval reference number 24/2006) and registered with ClinicalTrials.gov (identifier NCT01200706).

Procedures

On recruitment, a thorough examination was performed; data on demographics, clinical history and physical examination were recorded in a standardized questionnaire. The pharmacy unit of the hospital was informed about the recruitment and independent pharmacists dispensed two bottles named Amoxicillin 1 and Amoxicillin 2 (Figure S1, available as

Table 1. Exclusion criteria of study

Lower-chest indrawing
Danger signs ^a
Chronic debilitating diseases ^b
Severe malnutrition ^c
Other concurrent infection
HIV-infected mother
Hospitalization during the previous 7 days
Amoxicillin or similar antibiotic use during the last 48 h
Amoxicillin allergy
History of aspiration

^aInability to drink, seizure, somnolence, central cyanosis, grunting in a calm child and nasal flaring.

^bAnatomic abnormalities of the respiratory tract, cancer, chronic pulmonary illness besides asthma, immunological defects, progressing neurological disorders, psychomotor retardation, heart disease with clinical repercussion, haemoglobinopathy and liver or kidney disease.

^cNutritional evaluation was performed using the software 'Anthro' (WHO); malnutrition and severe malnutrition were defined as Z-scores for weight-for-age under 22.00 and under 23.00, respectively.⁸

Supplementary data at JAC Online): one bottle contained amoxicillin and the other placebo and vice versa, according to the randomization sequence.

The CXR was sent to two independent paediatric radiologists who were blinded to clinical information. Radiographic findings were registered on a pre-defined form in accordance with standardized interpretation. Radiologically confirmed pneumonia was identified if there was agreement on the presence of pulmonary infiltrate/consolidation in two independent assessments.

Participants were followed up twice daily by trained medical students, who also observed the drug administration, supervised by a senior paediatrician from the research team. Data on complaints and findings were recorded on a standardized form. Each child was discharged from hospital when there was no more fever and respiratory discomfort and bottles of Amoxicillin 1 and Amoxicillin 2 were supplied to complete 10 days of treatment, according to the national guidelines.¹⁰ On the fifth day of treatment, the senior paediatrician called the caregiver to enquire for symptoms and interventions. A final follow-up examination was performed 2–4 weeks after enrolment, when a second CXR (frontal and lateral views) was taken. All data were registered on pre-defined forms. No change to the original protocol occurred after the trial commenced.

Definitions

Outcomes were defined *a priori* (Table 2). The primary outcome was treatment failure up to 48 h. Secondary outcomes were cumulative treatment failure at up to 5 and 14 days.

Table 2. Definitions of study endpoints

Study endpoint	Definition
Primary outcome (treatment failure up to 48 h of treatment)	any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • development of danger signs^a • persistence of fever^b • persistence of tachypnoea^c • development of serious adverse reactions • withdrawal from the trial • death
Secondary outcome (cumulative treatment failure up to 5 and 14 days after enrolment)	any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • development of danger signs^a • persistence of fever^b • persistence of tachypnoea^c • persistence of cough • development of serious adverse reactions • recurrence of fever • withdrawal from the trial • death • previously defined as treatment failure (at 48 h or 5 days)

^aDanger signs are inability to drink, chest indrawing, cyanosis, grunting, nasal flaring, seizure and somnolence.

^bFever: axillary temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$.¹¹

^cTachypnoea: respiratory rate ≥ 50 breaths/min in children aged 2–11 months and respiratory rate ≥ 40 breaths/min in children aged ≥ 12 months.⁵

The upper record of axillary temperature and respiratory rate on each day was considered in the analysis.

Sample size calculation

The sample size was estimated by the general formula for trials assessing equivalence.¹² The results of a previous study of 15 mg/kg oral amoxicillin every 8 h for the treatment of non-severe childhood pneumonia showed a 20% clinical failure rate.¹³ Equivalence was defined *a priori* as $\leq 9\%$ difference in the proportion of clinical failures between treatment groups at 2 days after enrolment. With a sample size of 410 participants in each arm, a two-group large sample approximation test of proportions with a one-sided 2.5% significance level has 90% power to reject the null hypothesis that there is a difference between the groups. The formal stopping rule prescribed that interim analysis should be performed if the intervention was discontinued in $\geq 30\%$ of patients to investigate whether the new treatment was worse than the standard one.

Randomization and masking

Patients were randomly assigned to either amoxicillin thrice or twice daily, following a blocked design with a block size of four. The randomization sequence was created by a statistician who had no clinical involvement in the trial at the University of São Paulo School of Public Health using Stata 10 (StataCorp, 2007, College Station, TX, USA). Randomization codes were sealed in opaque envelopes in accordance with the allocation sequence and were provided to the pharmacist, who was aware of study group assignments at the time of dispensing the pair of bottles. Randomization code numbers were assigned to study participants in chronological order by the pharmacist. The sealed envelopes were kept stored in a strict area at the pharmacy unit during the collection and analysis of data. The next envelope in sequence was opened after enrolment and immediately before dispensing the drugs. The randomization sequence was only known by the researchers when the database was complete with the primary and secondary outcomes recorded for each patient. Participants and their respective families, healthcare providers, data collectors and outcome adjudicators were blinded to the intervention allocation. It was not necessary to unblind any participant or member of the research team during the trial.

Data entry and statistical analysis

Data were entered in the software EPI-INFO version 6.04 and analysed in Stata (version 11.0). The primary analysis was intention to treat and involved all patients who were randomly assigned. Participants excluded after randomization because they were found not to meet eligibility criteria (protocol violators), those who had the intervention stopped and those who were lost to follow-up (Figure S2, available as Supplementary data at JAC Online) were excluded from the secondary per-protocol analyses and were assumed to have treatment failure in the intention-to-treat analysis. We calculated the risk difference and two-sided 95% CI of the primary and secondary outcomes. The same approach was used in the subgroup of patients with concordant radiologically confirmed pneumonia. We also compared data between treatment success and failure groups at 48 h using Pearson's χ^2 analysis for categorical variables and the Mann-Whitney *U*-test for continuous variables. Bivariate analysis included estimates of the OR and 95% CI. As a secondary goal, we constructed a multivariate model to look for determinants of treatment failure by forward stepwise logistic regression controlled by randomization, in all patients included in the per-protocol analysis. All significant variables from bivariate analysis were included in the model. Statistical significance was considered at the 5% level.

See Supplementary patients and methods (available as Supplementary data at JAC Online).

Results

From November 2006 to April 2011, 820 patients were enrolled and allocated into two groups: 412 were assigned to receive amoxicillin thrice daily and 408 twice daily, out of which 9

(2.2%) and 7 (1.7%) did not receive the allocated intervention, respectively (Figure S2). The baseline characteristics of the two groups are shown in Table 3.

The median (IQR) length of hospital stay was 2 (1–2) days in both groups ($P=0.6$). At up to 48 h of treatment, the rate of treatment failure was judged equivalent across the two treatment arms in the intention-to-treat (23%) and the per-protocol (21%) analyses (Table 4); likewise, among the participants with concordant radiologically confirmed pneumonia (19%) (Table 4).

Cumulative treatment failure rates for up to 5 and 14 days of treatment are compared in Table 5. Up to the 14 days follow-up visit, none died or presented inability to drink, grunting, nasal flaring or cyanosis. Concordant CXR reading was found in 97% of CXRs, out of which pneumonia (7%), normal CXR (89%) and other radiological diagnoses (4%) were diagnosed without difference in the compared groups (data not shown).

At the outpatient visit, adverse reactions were reported by 23 (6.1%) among 376 participants receiving amoxicillin thrice daily and by 28 (7.6%) among 369 receiving amoxicillin twice daily ($P=0.5$). Diarrhoea ($n=20$), urticaria ($n=1$), nausea ($n=1$) and abdominal pain ($n=1$) were reported in the former group and diarrhoea ($n=27$) and urticaria ($n=1$) in the latter group. Two adverse reactions were serious enough to discontinue intervention (one diarrhoea and one urticaria). Overall, adverse reaction rates reported at any time were 27 (6.8%) among 400 participants receiving amoxicillin thrice daily and 30 (7.5%) among 400 participants receiving amoxicillin twice daily ($P=0.7$). Serious adverse effects that led to interruption of the intervention occurred in five patients from the thrice daily doses group and in three patients from the twice daily doses group (1.3% versus 0.8%; $P=0.7$). The intervention was substituted in 20 (5%) patients in the thrice daily doses group and in 14 (3.5%) in the twice daily doses group ($P=0.4$) (Table S1, available as Supplementary data at JAC Online).

In logistic regression analysis of the baseline characteristics, wheezing, fever and tachypnoea were directly associated with failure and disease length ≥ 5 days and crackles were inversely associated with failure (Table 6).

See Supplementary results (available as Supplementary data at JAC Online).

Discussion

We have demonstrated that amoxicillin given orally at 50 mg/kg/day is equally efficacious thrice or twice daily at 48 h and beyond. The 48 h failure frequency was close to that reported (21%) when children with non-severe pneumonia received 15 mg/kg thrice daily.¹³ Tachypnoea, fever and wheezing were independent predictors of failure and these findings are similar to what has been reported.^{14–16} Notably, the frequency of intervention substitution (5% and 3.5%) was much lower than the frequency of failure as it had been defined *a priori* in the protocol and no statistical significance was found by comparing trial arms.

Antibacterial therapy in pneumonia aims to eradicate the infecting organism.¹⁷ Amoxicillin effect is time dependent and bacterial eradication is achieved when the unbound serum concentration exceeds the MIC of the causative pathogen for 40%–50% of the dosing interval.¹⁸ Based on the current breakpoints established to determine pneumococcal susceptibility to

Table 3. Baseline comparison between treatment groups

Baseline characteristics	Amoxicillin thrice daily (n/403)	Amoxicillin twice daily (n/401)
Male, n (%)	207 (51)	214 (53)
Age (months), median (IQR)	26 (14–40)	24 (14–40)
Age <1 year, n (%)	80 (20)	84 (21)
History of current illness reported by caregiver, n (%)		
disease length ≥5 days	247 (61)	250 (62)
cough	394 (98)	388 (97)
difficulty breathing	263 (65)	237 (59)
fever	363 (90)	378 (94)
vomiting	173 (43)	188 (47)
wheezing	137 (34)	111 (28)
History of previous morbidity reported by caregiver, n (%)		
antibiotic use in the last 3 months	126 (33)	121 (32)
difficulty breathing in the last year	219 (56)	223 (56)
any previous hospitalization	175 (43)	171 (43)
any previous pneumonia	124 (31)	114 (29)
any previous hospitalization due to pneumonia	90 (22)	80 (20)
Findings by the paediatrician on enrolment, n (%)		
fever	131 (33)	136 (34)
tachypnoea	175 (43)	183 (46)
chest retraction	17 (4)	13 (3)
reduced pulmonary expansion	35 (9)	33 (8)
rhonchi	266 (66)	255 (64)
wheezing	125 (31)	113 (28)
crackles	178 (44)	177 (44)
malnutrition	19 (5)	9 (2)

Table 4. Treatment failure by specific causes at 48 h

Outcome	Amoxicillin thrice daily	Amoxicillin twice daily	Difference % (95% CI)
Intention to treat	94/412 (23%)	94/408 (23%)	0.2% (25.5%–6.0%)
Per-protocol analysis	80/398 (20%)	85/399 (21%)	1.2% (24.4%–6.8%)
Tachypnoea ^a	73/399 (18%)	80/399 (20%)	1.8% (23.7%–7.2%)
Fever ^a	19/399 (5%)	16/399 (4%)	20.8% (23.6%–2.1%)
Chest indrawing ^a	3/399 (0.8%)	5/399 (1.3%)	0.5% (20.9%–1.9%)
Withdrawal from the trial	3/403 (0.7%)	1/401 (0.2%)	20.5% (21.5%–0.5%)
Serious adverse drug reaction	2/400 (0.5%)	1/400 (0.3%)	20.3% (21.1%–0.6%)
For concordant radiologically confirmed pneumonia cases			
intention to treat	25/133 (19%)	27/144 (19%)	20.05% (29.3%–9.2%)
per protocol ^b	25/133 (19%)	26/143 (18%)	20.6% (29.8%–8.6%)

^aOne patient who had the intervention interrupted at 48 h of use because of severe urticaria was included in this analysis because the intervention had been given for 48 h.

^bOne patient with concordant radiologically confirmed pneumonia was withdrawn from the trial.

antimicrobials¹⁹ and data from invasive pneumococcal strains recovered from pneumonia cases between 2000 and 2005 in Latin America, the pneumococcal susceptibility to penicillin is 95.1%.²⁰ That is, this trial was conducted in a region with low prevalence of pneumococcal resistance to penicillin and this may explain why equivalence was found.

The identified predictors of failure (tachypnoea, fever and wheezing) are not novel.^{14–16} This finding suggests that they should alert paediatricians to follow up those patients with closer attention. Of note, the rate of intervention substitution (5% and 3.5%) was much lower than the failure rate *defi a priori*. Therefore, most of the patients who were classified as failure

Table 5. Cumulative treatment failure at 5 days of treatment and 14 days of follow-up

Outcome	Cumulative failure at 5 days			Cumulative failure at 14 days		
	amoxicillin thrice daily	amoxicillin twice daily	difference % (95% CI)	amoxicillin thrice daily	amoxicillin twice daily	difference % (95% CI)
Intention to treat	107/412 (26%)	113/408 (28%)	1.7% (24.3%–7.8%)	174/412 (42%)	160/408 (39%)	23.0% (29.7%–3.7%)
Per protocol	85/390 (22%)	88/383 (23%)	1.2% (24.7%–7.1%)	138/376 (37%)	121/369 (33%)	23.9% (210.7%–2.9%)
For concordant radiologically confirmed pneumonia cases						
intention to treat	29/133 (22%)	33/144 (23%)	1.1% (28.7%–10.9%)	53/133 (40%)	48/144 (33%)	26.5% (217.9%–4.8%)
per protocol ^a	27/131 (21%)	26/137 (19%)	21.6% (211.2%–7.9%)	46/126 (37%)	38/134 (28%)	28.1% (219.5%–3.2%)

^aOne patient with concordant radiologically confirmed pneumonia was withdrawn from the trial and eight were lost to follow-up at 5 days.

Table 6. Bivariate and multivariate analysis of baseline risk factors predictive of treatment failure at 48 h

Outcome	Bivariate analysis			Multivariate analysis, adjusted OR (95% CI)
	failure (n/165)	success (n/632)	OR (95% CI)	
Age (months), median (IQR)	24 (16–38)	26 (13–41)	0.99 (0.99–1.00)	—
Disease length \geq 5 days, n (%)	85 (52)	409 (65)	0.58 (0.41–0.82)	0.68 (0.47–0.98)
Report of wheezing, n (%)	65 (39)	182 (29)	1.60 (1.12–2.29)	1.49 (1.01–2.20)
On physical examination, n (%)				
fever	75 (46)	189 (30)	1.95 (1.38–2.77)	1.80 (1.24–2.61)
tachypnoea	105 (64)	249 (39)	2.69 (1.89–3.84)	2.67 (1.84–3.88)
chest retraction	11 (7)	19 (3)	2.30 (1.07–4.94)	—
wheezing	63 (38)	171 (27)	1.67 (1.16–2.39)	1.56 (1.05–2.32)
crackles	56 (34)	297 (47)	0.58 (0.41–0.83)	0.45 (0.30–0.66)
Randomization (twice daily) ^a , n (%)	85 (51)	314 (50)	1.08 (0.76–1.52)	—

^aRandomization was not associated with failure in bivariate analysis but it was included in the logistic regression.

continued to receive the intervention. This can be explained by the fact that the majority of cases judged to fail had persistence of signs present at enrolment. Indeed, only a few cases developed signs of severity or a severe adverse event (Table S1), when the intervention was substituted. The conservative definition for treatment failure was employed so that our data could be compared with previous studies. However, it has been shown that the alternative definition for therapy failure, which considers only cases who deteriorate, classifies a significantly lower number of cases as failure.²¹ Moreover, such definition has worked reasonably well, without causing any higher risk to children with non-severe pneumonia.²¹ Our findings support the use of these alternative criteria. Our findings on adverse reactions are in accordance with previous studies when 10% of patients reported any such complaint,²² severe events were rare,¹³ discontinuation was not necessary in the great majority of patients and diarrhoea was the most frequent reaction.¹³

In conclusion, amoxicillin may be given as a 25 mg/kg/dose twice a day to children with non-severe pneumonia because it is not only efficacious but also safe. Higher amounts of amoxicillin are unnecessary and money may be saved. Patients with fever, tachypnoea and wheezing should be followed up closely as they have a greater chance of failure.

Acknowledgements

Data from this manuscript were partially presented as a poster at the Thirty-first European Society for Paediatric Infectious Diseases Annual Meeting, Milan, Italy, 2013 (Abstract A-534-0004-00485) and have been previously published in a results database (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01200706?term=NCT01200706&rank=1>).

We are in debt to the paediatricians and nurses of the Professor Hosannah de Oliveira Paediatric Centre, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil, for their cooperation in recruiting the patients.

Members of the PNEUMOPAC-Efficacy Study Group Phase I (in alphabetical order)

Adriane Oliveira Matijevic¹, Bruno R. Barreto¹, Carolina C. Silva¹, Daniel A. Barros¹,

Itana N. Costa², Jamile Araripe², Júlia R. Vieira², Lais B. Neiva¹, Milena C. Santana¹, Monalisa Nobre-Bastos¹, Pablo M. Santos¹, Sérgio F. Câmara¹, Solange Carneiro³, Uri R. Sirmos¹ and Vital F. Araújo¹ (¹Department of Paediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil; ²Bahiana School of Medicine, Bahiana Foundation for Science Development, Salvador, Bahia, Brazil; and ³Pharmacy Unit, Federal University of Bahia Hospital, Salvador, Bahia, Brazil).

Members of the PNEUMOPAC-Efficacy Study Group Phase II (in alphabetical order)

Carolina C. Silva¹, Caroline Vilas-Boas², Denise Gantois¹, Fausto Azevedo², José-Raimundo Maia Jr², Larissa Pirajá², Priscila S. Jesus², Taiane Fonseca² and Ticiane Vilar² (¹Bahiana School of Medicine, Bahiana Foundation for Science Development, Salvador, Bahia, Brazil; and ²Department of Paediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil).

Funding

This work was supported by a grant from the Bahia State Agency for Research Funding (FAPESB) (Grant No. APR N^o. 0127/2006). A. B., M.-R. A. C. and C. M. N.-C. are investigators from the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

Transparency declarations

None to declare.

Author contributions

C. M. N.-C., M.-R. A. C. and A. B. contributed to the study design, analysis and interpretation of data. A.-L. V.-B. and M.-S. H. F. were study coordinators and oversaw the study implementation and supervision and wrote the first draft of the paper. C. M. N.-C., M.-R. A. C. and A. B. wrote the final version of the paper. G. X.-S., C. A. A.-N., S. C. A., R. V. B. and L. N. implemented the study and took part in the discussion of the analysis and the writing of the paper. All members of the PNEUMOPAC-Efficacy Study Group took part in the recruitment and follow-up procedures as well as in the discussion of the implementation and findings. C. M. N.-C. is the principal investigator for the study and the overall guarantor.

Supplementary data

Figure S1, Figure S2, Supplementary patients and methods, Table S1 and Supplementary results are available as Supplementary data at JAC Online (<http://jac.oxfordjournals.org/>).

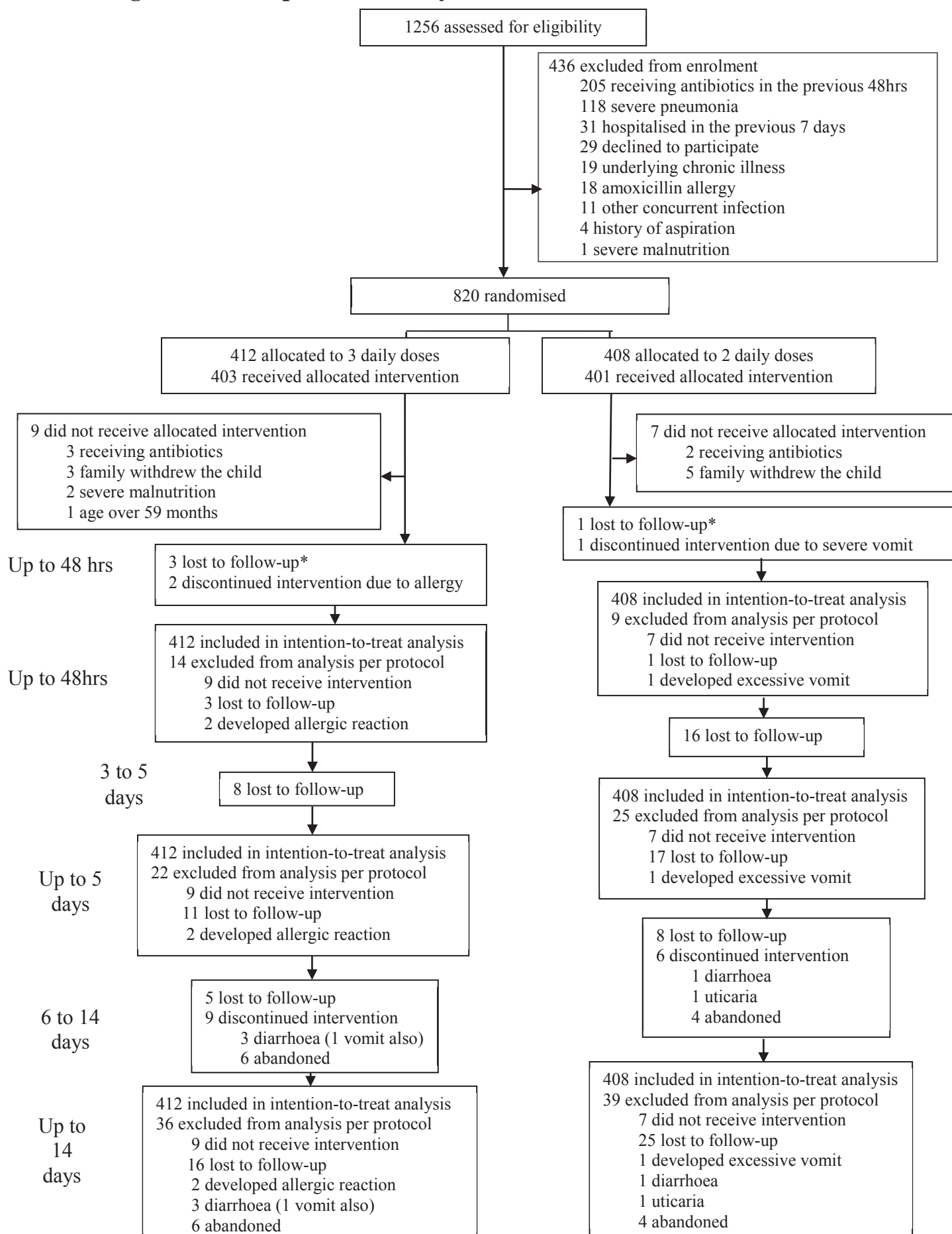
References

- Walker CL, Rudan I, Liu L *et al*. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet* 2013; 381: 1405–16.
- Nascimento-Carvalho CM, Madhi SA, O'Brien KL. Review of guidelines for evidence-based management for childhood community-acquired pneumonia in under-5 years from developed and developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1281–2.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z *et al*. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 408–16.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS *et al*. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 25–76.
- WHO. *Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Childhood Illnesses*, 2nd edn. Geneva: WHO, 2013. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/index.html (7 June 2013, date last accessed).
- Price JD, Harding JW. Amoxicillin in the treatment of respiratory tract infection in children. *Br J Clin Pract* 1975; 29: 203–6.
- Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 897–903.
- WHO. *Training Course on Child Growth Assessment*. Geneva: WHO, 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241595070_A_eng.pdf (13 July 2009, date last accessed).
- Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB *et al*. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 353–9.
- Nascimento-Carvalho CM, Souza-Marques HH. Recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Pan Am J Public Health* 2004; 15: 380–7.
- El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child* 2006; 91: 351–6.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. St Louis: Mosby, 1996.
- Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 835–41.
- Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M *et al*. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomized multicentre equivalency study. *Lancet* 2004; 364: 1141–8.
- Hazir T, Qazi SA, Nisar YB *et al*. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2–59 months: a multi-centre, double blind, randomized controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2007; 92: 291–7.
- Hazir T, Nisar YB, Abbasi S *et al*. Comparison of oral amoxicillin with placebo for the treatment of World Health Organization-defined nonsevere pneumonia in children aged 2–59 months: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Pakistan. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 293–300.
- Dagan R, Klugman KP, Craig WA *et al*. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 129–40.
- Andes D, Anon J, Jacobs MR *et al*. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004; 24: 477–502.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-fourth Informational Supplement M100-S24*. CLSI, Wayne, PA, USA, 2014.
- Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M *et al*. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000–2005. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: e265–70.
- Hazir T, Qazi SA, Nisar YB *et al*. Can WHO therapy failure criteria for non-severe pneumonia be improved in children aged 2–59 months? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 924–31.
- Awasthi A, Agarwal G, Kabra SK *et al*. Does 3-day course of oral amoxicillin benefit children of non-severe pneumonia with wheeze: a multicentric randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2008; 3: e1991.

Supplementary data

Figure S1. The bottles with liquid named amoxicillin 1 and amoxicillin 2 were given to each child: one bottle contained amoxicillin and the other bottle contained placebo.



Figure S2. Trial profile. *Family withdrew the child.

Supplementary patients and methods

Study design and patient selection

At least one trained medical student, supervised by a senior paediatrician member of this research team, stayed on duty in the same Emergency Room to evaluate potentially eligible patients by applying eligibility criteria, presenting informed consent and finally to recruit the eligible cases.

Procedures

Amoxicillin (Prati-Donaduzzi) 250mg/5mL was bought by the hospital and the manufacturer was not aware or involved in this study. Placebo was produced by an external pharmacy, based on the colour, taste, smell, and consistency of the amoxicillin used. The placebo was made of syrup base (85% sucrose + 15% distilled water), strawberry flavouring, sodium benzoate, sodium cyclamate and saccharin. Before the trial commenced, three pharmacists and one paediatrician tasted amoxicillin and placebo blinded to the samples until the most similar formulation was achieved. Participants were randomly assigned to receive one bottle in two doses and the other in three doses and the total daily dose of both bottles was equal to as if each one had amoxicillin 250mg/5mL. The medicine in the bottle to be given twice was administered at 8am and 8pm and the medicine in the bottle to be given thrice was administered at 6am, 2pm and 10pm, to avoid doses to be administered late at night. Specific compliance was not measured, that is, compliance was followed-up by the research team by asking about the administration of the drugs. Because of masking, it was not feasible to measure compliance for the medicine to be given twice or thrice daily. Besides that, the medicine in the bottle named Amoxicillin 1 was always prescribed

to be given thrice and the medicine in the bottle named Amoxicillin 2 was always prescribed to be given twice. The pharmacist was the one who put active amoxicillin or placebo in the bottle named Amoxicillin 1 or Amoxicillin 2 in accordance with the randomization sequence that was only known by him/her.

Pulmonary infiltrate, consolidation, pleural effusion, atelectasis, hyperinflation, abscess, peri-bronchial thickening, pneumatocele and pneumothorax were searched for by the paediatric radiologists. If there was disagreement between the initial radiologists, CXR was sent to a third paediatric radiologist who used the same methods. CXR reading was finally defined as agreed or not by two radiologists. The pulmonary infiltrate was characterized as alveolar, interstitial or alveolar-interstitial. All radiologists have worked primarily in paediatric radiology post completion of after a two-year residence, with twenty-year, twenty-five and thirty-year experience.

The telephone number of the senior paediatrician was given to the guardian adult and a phone call was advised if the patient presented any complaint. Every family received a phone call on the day before the scheduled follow-up visit as a reminder. Altogether, two senior paediatricians and 27 medical students took part in this study.

Randomization and masking

Blocked randomization is a commonly used technique to assure that the number of subjects is equally distributed among the study groups at periodic intervals during the process of randomization. The randomization is set up in blocks of predetermined size. In our study, the block size was four. That means randomization proceeds normally within each block until the second person is randomized to one group, after which subjects are automatically assigned to the other group until the block of four is completed.

Table S1. Cases in which intervention was discontinued and substituted

Case Identification	Study Group	Discontinuation		Criteria for Treatment Failure Defined a priori
		Day	Reason by the paediatrician	
329	3 daily doses	0	Severe urticaria	Serious adverse effect
282	3 daily doses	1	Development of severity	Development of danger signs; persistence of fever and tachypnoea
299	3 daily doses	2	Development of severity	Development of danger signs; persistence of fever and tachypnoea
758	3 daily doses	2	Development of severity	Development of danger signs
208	3 daily doses	2	Absence of improvement	Persistence of fever
309	3 daily doses	2	Absence of improvement	Persistence of tachypnoea
681	3 daily doses	2	Severe urticaria	Serious adverse effect
532	2 daily doses	1	Development of severity	Development of danger signs; persistence of tachypnoea

293	2 daily doses	1	Development of severe vomit	Serious adverse effect		
183	2 daily doses	2	Development of severity	Development of danger signs; persistence of fever and tachypnoea		
46	2 daily doses	2	Development of severity	Development of danger signs; persistence of tachypnoea		
162	2 daily doses	2	Development of severity	Development of danger signs; persistence of fever and tachypnoea		
300	3 daily doses	3	Development of severity	Development of danger signs; persistence of fever		
215	3 daily doses	4	Development of severity	Development of danger signs		
271a	2 daily doses	3	Absence of improvement	Persistence of tachypnoea		
741a	2 daily doses	4	Absence of improvement	Persistence of tachypnoea and fever		
440a	3 daily doses	3	Development of severity	Development of danger signs		
521a	3 daily doses	3	Development of severity	Development of danger signs		
747	3 daily doses	3	Development of severity	Development of danger signs		

452	3 daily doses	4	Development of severity	Development of danger signs
442a	3 daily doses	6	Development of severity	Development of danger signs
37a	3 daily doses	6	Recurrence of disease	Recurrence of fever
762	3 daily doses	6	Absence of improvement	Persistence of fever
556a	2 daily doses	3	Development of severity	Development of danger signs
714a	2 daily doses	3	Development of severity	Development of danger signs
563	2 daily doses	5	Absence of improvement	Persistence of fever
263	2 daily doses	5	Absence of improvement	Persistence of fever
746	2 daily doses	6	Absence of improvement	Persistence of fever
53	3 daily doses	5	Development of diarrhoea and vomit	Adverse effect
112	3 daily doses	3	Development of diarrhoea	Adverse effect
139	3 daily doses	5	Development of diarrhoea	Adverse effect
233b	3 daily doses	5	Absence of improvement	Persistence of fever
219	2 daily doses	7	Development of diarrhoea	Adverse effect

302	2 daily doses	8	Development of urticaria	Adverse effect
<p>A Patient fulfilled a priori defined treatment failure at 48hrs but the paediatrician decided to keep intervention which the patient discontinued afterwards. B After continuous outpatient follow-up, cystic fibrosis was diagnosed.</p>				

Supplementary results

Up to 48hrs of treatment, three (0.7%) and one (0.2%) participants were lost to follow-up in the comparison groups; likewise, two (0.5%) developed allergic reaction (both severe urticaria) and one (0.25%) presented excessive vomiting, for whom intervention was discontinued (Figure S2). Between three and five days of treatment, 24 patients were lost to follow-up. Overall, 47 patients were not eligible for the outpatient visit on the 14th day (16 were erroneously enrolled, 28 were lost to follow-up, three had the intervention discontinued up to 48hrs [Figure S2]). Then, out of the 773 participants, 13 did not attend the 14-day follow-up visit and 15 had discontinued treatment. Thus, 745 participants were finally included in the 14-day per protocol analysis.

The most frequently reported antibiotic use in the previous three months was amoxicillin in both groups (92/403 [24%] versus. 88/401 [23%]). Overall, two initial radiologists agreed in 633/804 (79%) CXRs among which they found pneumonia (221; 34.9%), normal CXR (385; 60.8%), other radiological diagnoses (22; 3.5%) and unreadable CXR (5; 0.8%). For 171 discordant CXR reading, a third radiologist agreed with one of the first two radiologists in 145 (85%). The overall agreement of two amongst the three radiologists was 778/804 (97%) and the final frequency of the radiological diagnoses was pneumonia (277/778; 35.6%), normal CXR (442/778; 56.8%), other radiological diagnoses (53/778; 6.8%) and unreadable CXR (6/778; 0.8%). Radiologists one, two, and three detected alveolar infiltrate in 85%, 54%, and 57%, and consolidation in 85%, 78%, and 68% of CXRs, respectively, for children with concordant radiological-confirmed pneumonia. The other radiological diagnoses were: peri-bronchial thickening (26; 49%), atelectasis (12; 23%), hyperinflation (seven; 13%), atelectasis plus peri-bronchial thickening (4; 7.5%) and hyperinflation plus peri-bronchial thickening (4; 7.5%). Final agreement was found in 393/403 (98%) and in

385/401 (96%) among the patients assigned to receive amoxicillin thrice or twice, respectively; likewise, concordant radiological-confirmed pneumonia was detected in 133/403 (33%) and 144/401 (36%) participants.

**Inter-observer Agreement on Radiological Assessment of Pulmonary
Compromising Location in Pneumonia**

Ana-Luisa Vilas-Boas, MD,¹ Gabriel Xavier-Souza, MD,¹ Maria-Socorro H. Fontoura, MD, PhD,¹ César A. Araújo-Neto, MD, PhD,² Sandra C. S. Andrade, MD,³ Cristiana M. Nascimento-Carvalho, MD, PhD,^{1*} 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.

This research was supported by the Bahia State Agency for Research Funding (FAPESB – Grant No. APR N^o: 0127/2006; Contact: Tel: + 55 (71) 3116-7600; Fax: + 55 (71) 3116-7652; Postal address: Rua Aristides Novis, n.º 203, Colina de São Lázaro - Federação. CEP: 40210-720 - Salvador – BA, Brazil). Cristiana M. Nascimento-Carvalho is investigator from the Brazilian Council for Scientific and Technological 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

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

Summary. We evaluated the agreement between two pediatric radiologists in assessing radiologically the extent and side of pulmonary compromising among children with non-severe community-acquired pneumonia (CAP). Children aged 2-59 months, included in a clinical trial on the use of amoxicillin (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01200706), with non-severe CAP and CXR taken on admission, were evaluated in the Emergency Room of the University Hospital, in Salvador, Brazil. Radiologically-confirmed pneumonia was diagnosed if there was agreement between two radiologists, blinded to clinical data, on the presence of pulmonary infiltrate or pleural effusion. Each finding was localized as right or left side as well as upper or lower lobe. Kappa index was calculated to evaluate their concordance on the extent and side of pulmonary compromising. Among the 222 cases with concordant pneumonia, 110(49.5%) were males and 30(13.5%) were under 1 year-old. Cough (98.2%), fever (97.3%), and difficulty breathing (63.5%) were the most frequent complaints and rales (63.1%), crackles (52.7%), and tachypnea (49.1%) were the most frequent findings. Consolidation (94% and 88%) and alveolar infiltrate (92% and 64%) were the most frequent radiographic findings per radiologist 1 and 2, respectively. Kappa index was higher for alveolar infiltrate localized on the right upper (kappa=0.639; concordance 88%), left lower (kappa=0.462; concordance 81%) and right lower (kappa=0.407; concordance 73%) lobes. Concordance on 1 or 2 compromised lobes by alveolar infiltrate was 85% and the respective kappa was 0.285. Detection of alveolar infiltrate on the right-upper lobe is the easiest radiographic finding to be detected among children with non-severe radiologically-confirmed CAP.

INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia (CAP) is still the main cause of death in children under 5-years-old, accounting for up to 18% of all deaths worldwide.¹ The World Health Organization (WHO) has proposed an algorithm to standardize the clinical management of children with acute lower respiratory tract infections (ALRI),² in which the chest radiograph (CXR) was not included. This algorithm aims to detect children with CAP among those with Acute Respiratory Infection. Likewise, the British Thoracic Society recommended that CXR should not be considered a routine investigation in children thought to have CAP³ and the Pediatric Infectious Diseases Society along with the Infectious Diseases Society of America guidelines state that CXR (posteroanterior and lateral) should be obtained only in children hospitalized for management of CAP.⁴ However, WHO recommends the CXR in frontal view as the gold standard for the purpose of diagnosing CAP in epidemiological studies.⁵ The comparison of inter-observer variability in CXR assessment for the diagnosis of childhood CAP has been the subject of several studies.⁵⁻¹⁷ The range of the results from these studies was wide: the lowest kappa index was 0.2, whereas the highest one was 0.84. In a recently conducted prospective study among outpatients aged from 2 to 59 months with non-severe ALRI, we found good agreement between two pediatric radiologists in detecting pneumonia (kappa=0.665).¹⁸ We also found that consolidation and alveolar infiltrate showed the highest kappa, 0.689 and 0.578, respectively.¹⁸ Nonetheless, the inter-observer agreement in assessing the extent and side of pulmonary compromising by CXR reading among children with CAP remains unclear. So far, only one investigation addressed this issue among 220 ventilated neonates, and

the best agreement for atelectasis as well as for consolidation was for the right upper lobe (kappa=0.40 and 0.42, respectively).¹⁹ This study aimed to evaluate the agreement between two pediatric radiologists in assessing radiologically the extent and side of pulmonary compromising among children with non-severe CAP.

MATERIALS AND METHODS

This was a prospective study conducted in the Emergency Room of the Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, Federal University of Bahia, in Salvador, Northeast Brazil, from November 2006 to April 2011.

Patients

Every child between 2 and 59 months of age with non-severe CAP and CXR (frontal and lateral views) taken on admission was evaluated. The inclusion criteria comprised report of respiratory complaints and detection of lower respiratory findings in addition to pulmonary infiltrate read by the pediatrician on duty on the CXR taken on admission. Patients were excluded if any of the following conditions was presented: lower-chest indrawing, danger signs (inability to drink, convulsions, somnolence, central cyanosis, grunting in a calm child), underlying chronic disease (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. A written informed consent was obtained from the parents or legal guardians before enrolment. This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Bahia. This paper presents the results on the concordance on the extent and side of pulmonary compromising between two pediatric radiologists that took part in a clinical trial on the use of amoxicillin (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01200706).²⁰

Radiological assessment

Every CXR was read independently by two pediatric radiologists blinded to the patient's clinical information. These radiologists have 20-year and 30-year experience after a 2-year training period. Radiographic findings were registered, taking into account the standardized reading previously published.⁵ The pediatric radiologists looked for the presence of pulmonary infiltrate, consolidation, pleural effusion, atelectasis, hyperinflation, abscess, peribronchial thickening, pneumatocele and pneumothorax. The pulmonary infiltrate was classified as alveolar, interstitial or alveolar-interstitial. Each finding was localized as right and or left side as well as upper and or lower lobe. Radiologically-confirmed pneumonia was finally identified if there was concordant presence of pulmonary infiltrate or pleural effusion.

Statistical analyses

Data were entered and analyzed by using Epi-Info (version 6.04) and the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 9.0), respectively. The proportion of concordance for each radiographic finding in regard to location and extent was estimated along with the respective 95% confidence interval (95%CI). The kappa index of agreement corrected for the extent of agreement expected by chance alone was calculated. The conventional interpretation of kappa 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 were interpreted as equal to 0.00.²¹

RESULTS

Out of 803 evaluated cases, 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. Among the 222 cases with concordant pneumonia (the study group herein), 110 (49.5%) were males and 30 (13.5%) were under 1 year-old. Cough (98.2%), fever (97.3%), and difficulty breathing (63.5%) were the most frequent complaints and rales (63.1%), crackles (52.7%), and tachypnea (49.1%) were the most frequent findings.

Table 1 presents the frequency of the radiographic findings per radiologist. Abscess, pneumatocele and pneumothorax were not described. Table 2 shows the concordance along with the kappa index between the radiologists on each of the radiographic findings per location. Pleural effusion was not found in the left hemithorax. Table 3 depicts the concordance between the radiologists on the extent of pulmonary infiltrate.

DISCUSSION

Based on the foregoing results, the best kappa index was for alveolar infiltrate localized in the right upper lobe among children aged 2-59 months with non-severe radiologically-confirmed CAP (Table 2). Moreover, this was the only kappa index classified in the good agreement range of the conventional interpretation of kappa values.²¹ This finding is in line with the results by Bloomfield et al¹⁹ who reported the best agreement for atelectasis and consolidation localized in the right upper lobe among 220 ventilated neonates (kappa=0.40 and 0.42, respectively). Nonetheless, the kappa indexes therein were in the range of moderate agreement. The coincidence of finding the best agreement for alveolar infiltrate or consolidation or atelectasis localized in the right upper lobe points to the highest consistency of those radiological alterations localized in this place. On the other hand, the difference in agreement classification (good *VERSUS* moderate) may be attributable to the age group in each of the investigations. Herein, included children were older, that is, the majority was above 1 year of age and the youngest was 2-month-old whereas only neonates were included in the study by Bloomfield et al.¹

In addition to that, the only moderate agreement taking into account kappa evaluation was found for alveolar infiltrate localized in the lower right or lower left lobes, and for right-sided pleural effusion (Table 2). All other radiograph findings were ranked with fair or poor agreement, including the evaluation of the extent of pulmonary compromising (Table 3). Actually, these data must be interpreted with caution because of kappa paradox,²² as the kappa statistics is affected by the frequency of positive readings in the sample. For example, if the finding is reported to be 90% present or absent, the kappa-statistic may appear low when there is considerable agreement. Based

on the frequency of radiographic findings (Table 1), kappa evaluation is appropriate for the evaluation of alveolar infiltrate location. Some degree of variability is a typical feature of radiological interpretation in the clinical setting.¹⁹ Based on the aforementioned results, it is possible to infer that detection of alveolar infiltrate on the right-upper lobe is the easiest radiographic finding to be detected among children with non-severe radiologically-confirmed CAP.

Therefore, when alveolar infiltrate on the right-upper lobe is reported in a CXR, this finding may be regarded as consistent.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful 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 Ticiano 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.

REFERENCES

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-2161.
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 15 2009.
3. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A, British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66:1-23.
4. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alyerson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:25-76.
5. 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.

6. Simpson W, Hacking PM, Court SD, Gardner PS. The radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children. *Pediatr Radiol* 1974;2:97-100.

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. Kramer MS, Roberst-Brauer R, Williams RL. Bias and “overcall” in interpreting chest radiographs in young febrile children. *Pediatrics* 1992;90:11-13.

9. 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.

10. Kiekara O, Korppi M, Tanska S, Soimakallio S. Radiological diagnosis of pneumonia in children. *Ann Med* 1996;28:69-72.1996.

11. Sarria E, Fisher GB, Lima JA, Menna Barreto SS, Flôres JA, Sukiennik R. Interobserver agreement in the radiological diagnosis of lower respiratory tract infections in children. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:497-503.

12. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Bracey SE, Duma EM, Mallory ML, Slap GB. Identifying children with pneumonia in the Emergency Department. *Clin Pediatr* 2005;44:427-435.

13. 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.

14. Bada C, Carreazo NY, Chalco JP, Huicho L. Inter-observer agreement in interpreting chest X-rays on children with acute lower respiratory tract infections and concurrent wheezing. *Sao Paulo Med J* 2007;125:150-154.

15. 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.

16. Johnson J, Kline JA. Intraobserver and interobserver agreement of the interpretation of pediatric chest radiographs. *Emerg Radiol* 2010;17:285-290.

17. Correia MA, Mello MJ, Petribú NC, Silva EJ, Bezerra PG, Duarte MC, Correia JB. Agreement on radiological diagnosis of acute lower respiratory tract infection in children. *J Trop Pediatr* 2011;57:204-207.

18. Xavier-Souza G, Vilas-Boas AL, Fontoura M-SH, Araújo-Neto CA, Andrade SC, Cardoso M-RA, Nascimento -Carvalho CM, the PNEUMOPAC-Efficacy Study Group. The Inter-observer variation of chest radiograph reading in acute lower respiratory tract infection among children. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:464-469.

19. Bloomfield FH, Teele RL, Voss M, Knight DB, Harding JE. Inter- and intra-observer variability in the assessment of atelectasis and consolidation in neonatal chest radiographs. *Pediatr Radiol* 1999;29:459-462.

20. Vilas-Boas AL, Fontoura MS, Xavier-Souza G, Araújo-Neto CA, Andrade SC, Brim RV, Noblat L, Barral A, Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM; on behalf of the PNEUMOPAC-Efficacy Study Group. Comparison of oral amoxicillin given thrice or

twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2014 [Epub ahead of print].
Doi:10.1093/jac/dku070.

21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.

22. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990;43:543-549.

TABLE 1 - The Frequency of The Radiographic Findings among 222 Children with Concordant Radiologically-confirmed Pneumonia

Radiographic findings	Radiologist 1	Radiologist 2
Consolidation	208 (94)	195 (88)
Alveolar infiltrate	204 (92)	142 (64)
Interstitial infiltrate	9 (4.1)	21 (9.5)
Interstitial-alveolar infiltrate	-	2 (0.9)
Pleural effusion	4 (1.8)	5 (2.3)
Atelectasis	10 (4.5)	17 (7.7)
Peribronchial thickening	8 (3.6)	22 (9.9)
Hyperinflation	1 (0.5)	10 (4.5)

Results in n (%)

TABLE 2 - Agreement between Two Radiologists on The Location of Radiographic Findings among 222 Children with Concordant Radiologically-confirmed Pneumonia

Radiographic findings	Radiologist 1	Radiologist 2		Concordance (%) (95% CI)	Kappa Index
		Yes	No		
Alveolar Infiltrate					
Right Upper	Yes	30	21	88 (82-92)	0.639
	No	3	139		
Right Lower	Yes	39	38	73 (66-79)	0.407
	No	14	102		
Left Upper	Yes	4	10	92 (87-95)	0.290
	No	6	173		
Left Lower	Yes	25	30	81 (74-86)	0.462
	No	7	131		
Interstitial Infiltrate					
Right Upper	Yes	3	1	92 (87-95)	0.227
	No	17	201		
Right Lower	Yes	3	3	91 (87-95)	0.207
	No	16	200		

Left Upper	Yes	2	0	94 (89-96)	0.210
	No	14	206		
Left Lower	Yes	1	2	92 (88-95)	0.084
	No	15	204		
Right-sided pleural effusion	Yes	2	2	98 (95-99)	0.433
	No	3	215		
Atelectasis					
Right-sided	Yes	3	5	93 (88-96)	0.238
	No	11	203		
Left-sided	Yes	1	2	97 (94-99)	0.237
	No	4	215		
Hyperinflation					
Right-sided	Yes	1	-	96 (92-98)	0.152
	No	9	212		
Left-sided	Yes	1	-	96 (93-98)	0.193
	No	8	213		

Pediatric Pulmonology

Peribronchial thickening						
		Yes	2	2	90 (85-94)	0.127
Right-sided		No	20	198		
		Yes	1	4	91 (86-94)	0.054
Left-sided		No	17	200		

TABLE 3 - Agreement between Two Radiologists on The Extent of Pulmonary Infiltrate among 222 Children with Concordant Radiologically-confirmed Pneumonia

Radiographic findings	Radiologist 1	Radiologist 2		Concordance (%) (95% CI)	Kappa Index
		1 lobe	≥ 2 lobes		
Alveolar Infiltrate					
	1 lobe	91	9	85 (77-91)	0.285
	≥ 2 lobes	8	5		
Interstitial Infiltrate					
	1 lobe	1	-	100	1
	≥ 2 lobes	-	3		

VI.DISCUSSÃO:

O presente estudo mostrou que a amoxicilina na dose padrão de 50 mg/kg/dia em duas doses diárias é equivalente clinicamente a três doses diárias. Essa conclusão foi possível pela análise estatística por protocolo e por intenção de tratar da falha terapêutica com 48 horas e cumulativa no 5º e 14º dia após o início do tratamento, sendo a diferença estatística descrita e que se mostrou equivalente nos dois grupos. Quando comparamos a falha terapêutica encontrada no nosso trabalho de 20-23% a resultados de outros estudos com amoxicilina em duas ou três doses diárias no tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade de apresentação clínica não grave, verificamos resultados semelhantes, Tsarouhas N et al., 1998, (26%); CATCH-UP Study Group, 2002 (18,9%); Mascot, 2002, entre 20% e 21% no estudo de Addo-Yoba et al., 2004, (19%). A falha terapêutica cumulativa com 14 dias se apresentou alta em ambos os braços do estudo, mas não resultou em troca de antibióticos em todas essas crianças. Esses pacientes foram monitorados e o tratamento foi mantido, apresentando melhora tardia e resolução do quadro pneumônico. O fato nos permite questionar a validade clínica da falha terapêutica classificada pela OMS como persistência de sintomas respiratórios em 48 horas de observação clínica, sendo assim classificamos como falha terapêutica aquelas crianças que apresentaram deterioração do quadro clínico, já que o tratamento só foi modificado nesse pequeno número de pacientes. O trabalho de Hazir et al., 2007, utilizou critério semelhante permitindo afirmar que os dois esquemas posológicos distintos da amoxicilina são equivalentes, sendo assim a amoxicilina na dose padrão de 50 mg/kg/dia, com duração de dez dias de tratamento pode ser prescrito em duas doses diárias com equivalência ao tratamento em três doses diárias. Hazir e colaboradores concluem também em seu trabalho ser a dose padrão eficaz e segura, afirmando que doses altas de amoxicilina são desnecessárias e não apresentam benefícios na resolução do quadro respiratório e não parecem impedir a evolução para quadros com gravidade nas pneumonias em crianças.

O tratamento das pneumonias na infância tem como objetivo levar à resolução da infecção bacteriana, seja ela isolada ou concomitante a um ou mais vírus, considerando principalmente o perfil bacteriológico envolvido nessa enfermidade, reduzindo assim a morbimortalidade das crianças acometidas. Esposito et al., em 2012 e Cardinale et al., em 2013 discutem em seus trabalhos como o perfil bacteriológico varia com a idade, sendo assim, com o avançar da idade da criança as infecções virais vão se tornando menos comuns devido ao desenvolvimento e amadurecimento do sistema imunológico, portanto para as crianças com mais de dois anos de vida os agentes bacterianos se tornam importante etiologia além dos vírus nas infecções respiratórias. As bactérias mais prevalentes, causadoras da pneumonia, em regiões de baixa epidemiologia para produtores de beta-lactamase e com baixa prevalência de infecção pelo HIV, são *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, Strauss et al., 1998; Addo-Yoba et al., 2004 sendo a penicilina e derivados a medicação indicada para o tratamento dessa infecção Grant et al., 2009. No artigo de Fonseca et al., 2003, fica evidente que a amoxicilina é dose dependente. Nas crianças que receberam o tratamento por via oral, em duas doses diárias com dose igual ao exposto no nosso trabalho tiveram concentrações mais altas da amoxicilina no plasma 2 horas após a administração, já nos dois grupos. Fonseca e colaboradores chegaram ao resultado que evidenciou equivalência da concentração no plasma mantida acima de 50% da concentração inibitória mínima (MIC), no intervalo entre doses quando a amoxicilina foi administrada em duas ou três doses por via oral, com o uso da dose padrão 50mg/kg/dia, resultado clinicamente evidenciado no nosso estudo. Doses maiores de 80 a 90 mg/kg/dia, somente estão recomendadas em locais com alta taxa de bactérias produtoras de beta-lactamase, como é o caso do trabalho de Greenberg e colaboradores, publicado no ano de 2014.

O tratamento das pneumonias na infância deve ter sua duração de sete a dez dias nos casos considerados sem gravidade como no nosso trabalho e de 10 a 14 dias nos casos de pneumonias severas, WHO, 2012; Principi et al., 2011. Não é recomendado o uso de

antibióticos para o tratamento de pneumonias em crianças por período inferior a cinco dias pelo risco maior de falha terapêutica, Greenberg et al.,2014. Destacamos, no nosso trabalho, a frequência da falha terapêutica menor no grupo intervenção na análise por protocolo, no entanto, não houve diferença estatística, mas que nos permite sugerir melhor desempenho do tratamento intervenção, amoxicilina em duas doses diárias, nas crianças com pneumonia adquirida na comunidade de apresentação clínica não grave.

Os sinais e sintomas mais comuns encontrados nos pacientes elegíveis no nosso trabalho e que podem ser considerados como sinais de alerta no diagnóstico das pneumonias de apresentação não grave na prática pediátrica, também estão mais associados à falha terapêutica quando de sua persistência além das 48 horas iniciais do tratamento são: febre, taquipneia e tosse; são semelhantes aos descritos em outras publicações, servindo como informação valiosa para os pediatras e profissionais que atuam em serviços de atendimento à criança, podendo a partir dessas informações encaminharem os menores enfermos adequadamente. Mascot et al., 2002; Iscap, 2004; Atkinson et al., 2007; Hazir et al., 2007; Awasthi et al., 2008; Hazir et al, 2011.

Os efeitos colaterais ou adversos apresentados não tiveram significado estatístico, isso se deve, com grande probabilidade ao uso da amoxicilina (45-50 mg/kg/dia) na dose padrão, e não elevadas como alguns ensaios clínicos principalmente na especialidade de otorrinolaringologia, no tratamento de otite e que apresentam grande frequência de dermatite e diarreia associadas a doses elevadas (90mg/kg/dia), Arquedas et al.,2010. Doses elevadas como 90 mg/kg/dia tem resultado em diminuição da mortalidade e hospitalização em pneumonias graves em comunidades muito carentes de recursos em saúde e onde é desconhecido o perfil bacteriológico, Bari et al., 2011.

Os achados radiológicos do nosso trabalho chamam a atenção para a nova classificação de pneumonia, classificada radiologicamente como a presença de infiltrado ou condensação ou ainda a presença de derrame pleural com radiografias positivas para pneumonia

34%, número superior aos encontrados em trabalhos da literatura, Hazir et al., 2007; 6,8%. Observamos que os radiologistas avaliaram os exames de forma independente e cegos às informações clínicas, fato que elimina vieses do trabalho. As radiografias de tórax em pediatria oferecem dificuldades técnicas para o pediatra e para o radiologista, o ideal seria que na prática diária tivéssemos a facilidade de associar a acurácia técnica com a clínica para todos os pacientes. Podemos concluir com resultados semelhantes aos da literatura onde está descrito infecção de trato respiratório inferior com sinais e sintomas presentes e ainda provavelmente sem sinais radiológicos ou esses são discretos ou imperceptíveis, mas que necessitam ser tratados com antibióticos.

O subgrupo estudado de radiografias analisadas por dois radiologistas teve resultado exposto no segundo artigo dessa tese. A análise estatística utilizando o índice *kappa* mostrou boa concordância para infiltrado alveolar em lobo superior direito e moderada concordância para infiltrado alveolar em lobo inferior direito e esquerdo, nos permitindo afirmar ser esses achados os mais comuns em radiografias de tórax em crianças com diagnóstico de PAC. Resultado semelhante foi encontrado por Bloomfield e colaboradores quando estudaram a concordância radiológica em 220 recém-nascidos submetidos a ventilação mecânica, com achado de atelectasias e infiltrado alveolar na mesma localização, Bloomfield et al., 1999. Sendo assim, quando encontramos alteração radiológica em lobo superior direito, achado comum nas PAC em crianças, impõe-se a necessidade de tratamento adequado.

VII. LIMITAÇÕES DO TRABALHO:

O trabalho estudou faixa etária específica, fato que não nos permite inferir os resultados para outras faixas etárias.

Esse projeto de pesquisa teve sua coleta amostral durante cerca de 5 anos e com isso sofreu influência direta de ocorrências mundiais (pandemia da influenza), além do aumento da cobertura vacinal (vacina anti-pneumocócia e vacina anti-influenza).

VIII. VANTAGENS DO TRABALHO:

O trabalho incluiu o diagnóstico clínico e radiológico, que envolveu profissionais médicos especialistas em pediatria e radiologistas com mais de 20 anos de experiência em radiologia pediátrica. Todos os pacientes tiveram supervisão direta desses profissionais durante todo o tratamento até a revisão ambulatorial.

Ressaltamos que esse trabalho não teve envolvimento com indústria farmacêutica e os profissionais envolvidos declaram ausência de conflito de interesses.

IX. PROPOSTAS DE ESTUDO:

O estudo em questão traz evidências clínicas de que o uso empírico de beta-lactâmicos em menores de 5 anos tem resultado baixa frequência de falha terapêutica. Como os microorganismos atípicos têm aumentado muito nessa faixa etária, e o tratamento com a amoxicilina foi adequado, sugerimos ensaio clínico abrangendo faixa etária maior, com menores de 12 anos, comparando a eficácia clínica dos beta-lactâmicos ao uso dos macrolídeos, pois sabemos que os macrolídeos são responsáveis por aumento da resistência bacteriana e por maiores efeitos gastrointestinais, resultando em adesão inadequada ao tratamento.

X.CONCLUSÕES:

O uso da amoxicilina, na dose padrão de 50 mg/kg/dia, em 2 doses diárias, administrada por via oral, no tratamento de crianças com idade maior ou igual a 2 meses e menores que 5 anos, com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade de característica não grave se mostrou equivalente ao uso do mesmo tratamento em 3 doses diárias.

XI. SUMMARY:

Title: Oral Amoxicillin in two or three daily doses to children's community acquired pneumonia treatment: a equivalence trial.

Introduction: The standard dose of oral amoxicillin is 50mg/kg/day in three daily doses for the treatment of non-severe pneumonia by World Health Organization. However, if two daily doses prove as effective, greater adherence may occur.

Aim: Compare the equivalence of amoxicillin 50mg/kg/day, given in two or three daily doses for the treatment of children with non-severe community-acquired pneumonia.

Methods: This randomised (1:1), placebo-controlled, triple-blinded investigation was conducted at one tertiary-care centre in Salvador, Brazil. Children aged 2-59 months with non-severe pneumonia diagnosed by trained paediatricians based on respiratory complaints and radiographic pulmonary infiltrate/pleural effusion received 2 bottles named Amoxicillin 1 and Amoxicillin 2: one bottled contained amoxicillin and the other placebo and vice versa. Participants were randomly assigned to receive one bottle in 2 doses and the other in 3 doses. Follow-up assessments were done at 2, 5, and 14 days. Chest radiograph were later read by three independent radiologists. Primary outcome was treatment failure (development of danger signs, persistence of fever, tachypnea, development of serious adverse reactions, and withdrawal from the trial) at 48h.

Results: 412 and 408 children received amoxicillin in 3 or 2 daily doses, respectively, between Nov 8, 2006, and Apr 25, 2011. Treatment failure was detected in 94(22.8%) and 94(23.0%) in intention-to-treat analysis (risk difference 0.2%; 95%CI-5.5% to 6.0%) and in 80(20.1%) and 85(21.3%) in per protocol analysis (risk difference 1.2%;95%CI-4.4% to 6.8%). Pneumonia was radiologically confirmed by concordant reading in 277(33.8%) cases among whom treatment failure was registered in 25/133(18.8%) and 27/144(18.8%) (risk difference-0.05%;95%CI-9.2% to 9.3%) participants from compared groups.

Conclusion: Oral amoxicillin given at standard dose (50mg/kg/day) is equally efficacious in 2 or 3 daily doses.

Keywords: pneumonia, lower tract infection disease, children, treatment, amoxicillin.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Addo-Yoba E, Chisaka N, Hassan M, Hibberd P, Lozano JM, Jeena P, MacLeod WB, Maulen I, Patel A, Qazi S, Thea DM, Nguyen NT. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomized equivalence study. *Lancet* 2004;364:1141-1148.
- 2- AIDIPI- *Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância, : curso de capacitação: tratar a criança: módulo 4. / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde. – 2. ed. rev., 1.ª reimpressão – Brasília: Ministério da Saúde, 2003. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde); ISBN 85-334-0608-8*
- 3- Arquedas A, Soley C, Kamicker BJ, Jorgensen DM. Single-dose extended-release azithromycin versus a 10-day regimen of amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e240-8. doi: 10.1016/j.ijid.2010.12.003.
- 4- Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A, Vyas H, Weston V, Sithole J, Owen V, Halliday K, Sammons H, Crane J, Guntupalli N, Walton L, Ninan T, Morjaria A, Stephenson T. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzylpenicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicenter pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax*, 2007; **62**: 1102-6.
- 5- Awasthi S, Agarwal G, Singh JV, Kabra SK, Pillai RM, Singhi S, Nongkrih B, Dwivedi R, More VB, Kulkarni M, Niswade AK, Bharti B, Ambast A, Dhasmana P; ICMR-Indian Clen Pneumonia Project Group. Effectiveness of 3-day amoxycillin vs. 5-day cotrimoxazole in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months of age: a multi-centric open labeled trial. *J Trop Pediatr.* 2008; 54:382-9. Doi: 101093/tropej/fmn050. Epub 2008 Jul8.

- 6- Bari A, MSc1, Sadruddin S, Khan A, Khan I uH, Ullah A, Lehri I A, Macleod WB, Fox MP, Thea DM and Qazi SA. Cluster Randomized Trial of Community Case Management of Severe Pneumonia with Oral Amoxicillin in Children 2-59 Months of Age in Haripur District, Pakistan. *Lancet*. 2011; 378: 1796–1803.
- 7- BARROS, E. et al., Antimicrobianos – Consulta rápida. Artes Médicas. 2ª ed. 1996.
- 8- Bloomfield FH, Teele RL, Voss M, Knight DB, Harding JE. Inter- and intra- observer variability in the assessment of atelectasis and consolidation in neonatal chest radiographs. *Pediatr Radiol* 1999;29: 459-62.
- 9- Bradley JS, McCracken GH, Unique considerations in the Evaluation of Antibacterials in Clinical Trials for Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47: S241-48
- 10- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockell JA, Swanson JT, Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*,2011;53:617-30. Doi: 10.1093/cid/cir625.
- 11- Catchup Study Group. Clinical efficacy of co-trimoxazole versus amoxicillin twice daily for treatment of pneumonia: a randomized controlled clinical trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2002; **86**: 113-18.
- 12- Cardinale F, Cappiello A R, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev*. 2013; 89:S49-2. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.023.
- 13- Carey BW, Cooley TB. Pneumonia in infants and children. *J Pediatr* 1939; 15:613–20.
- 14- 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; 83:353-59.

15- *Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD)*. World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF) 2013. (www.who.int/about/licensing/copyright form/en/index.html)

16- Esposito S, Cohen R, Domingo J D, Pecuriariu O F, Greenberg D, Heininger U, Knuf M, Lutsar I, Principi N, Rodrigues F, Sharland M, Spoulou V, Syrogiannopoulos G A, Usonis V, Vergison A, Schaad U B. Do we Know when, What and for how long to treat?: Antibiotic Therapy for Pediatric Community-acquired Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31: e78-85. Doi:10.1097/INF.0b013e318255dc5b.

17- Fonseca W, Hoppu K, Rey LC, Amaral J, Qazi S. Comparing Pharmacokinetics of Amoxicillin Given Twice or Three Times per Day to Children Older than 3 Months with Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemoter*, 2003,47: 997-1001.

18- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of the clinical trials*. St Louis: Mosby, 1996.

19- Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Aruj P, Glujovsky D, Calcagno JI, Mazzoni A, Colindres R E, Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2012 16:e5-15.

20- *Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GAPP)*. Geneva: World Health Organization/ The United Nations Children's Fund (UNICEF), 2009.

21- Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Mulholland EK, Steinhoff M, Weber MW, Qazi S; World Health Organization Department of Child and Adolescent

Health and Development. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet* 2009;9: 185-96.

22- Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J and Dagan R. Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33: 136-42. doi: 10.1097/INF.0000000000000023.

23- *Handbook: IMCI integrated management of childhood illness*. World Health Organization 2005.

24- Hazir T, Qazi SA, Nisar YB, Maqbool S, Asghar R, Iqbal I, Khalid S, Randhawa S, Aslam S, Riaz S, Abbasi S. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomized controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2007;92: 291–7. doi: 10.1136/adc.2005.092494.

25- Hazir T, Qazi SA, Nisar YB, Maqbool S, Asghar R, Iqbal I, Khalid S, Randhawa S, Aslam S, Riaz S, Abbasi S. Can WHO therapy failure criteria for non-severe pneumonia be improved in children aged 2-59 months? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:924-31.

26- Hazir T, Nisar YB, Abbasi S, et al. Comparison of oral amoxicillin with placebo for the treatment of World Health Organization–defined nonsevere pneumonia in children aged 2-59 months: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Pakistan. *Clin Infect Dis* 2011; **52**: 293-300. DOI: 10.1093/cid/ciq142.

- 27- Heffelfinger JD¹, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, Plouffe JF, Rakowsky A, Schuchat A, Whitney CG. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med*. 2000 May 22;160: 1399-408.
- 28- *IMCI-Integrated Management of Childhood Illness*. World Health Organization-UNICEF- 2005. ISBN 9241546441
- 29- ISCAP Study Group. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicenter randomized controlled trial. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38049.490255
- 30- Jeena PM. An approach to the child in respiratory distress. *SA Fam Pract* 2008; 50: 32-7.
- 31- Madhi SA, De Wals P, Grijalva C G, Grimwood K, Grossman R, Ishiwada N, Lee P I, Nascimento-Carvalho C, Nohynek H, O'Brien K, Vergison A and Wolter J. The Burden of Childhood Pneumonia in the Developed World: A Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:e119-27.
- 32- Melo V V, Duarte I P, Queiroz A. *Guia Antimicrobianos*- 1. Ed.- Goiânia, 2012.
- 33- Moher D, Hopewell S, Schulz K F, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux P J, Elbourne D, Egger M, Altman DG. Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Int J Surg*. 2012;10: 28-55.
- 34- Nascimento-Carvalho CM, Madhi SA, O'Brien KL. Review of guidelines for evidence-based management for childhood community-acquired pneumonia in under-5 years from developed and developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32: 1281-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3182a4dcfa.

- 35- Nascimento-Carvalho CM, Madhi SA, O'Brien KL. Review of guidelines for evidence-based management for childhood community-acquired pneumonia in under-5 years from developed and developing countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32: 1281-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3182a4dcfa.
- 36- Nascimento-Carvalho CM, Madhi SA, O'Brien KL. Is pneumonia among children in developing countries a different disease from the 1 among patients in the same age group in developed countries? *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33: 229-30. Doi: 10.1097/INF.0000000000000121
- 37- Numazaki K, Chiba S, Umetsu M, Tanaka T, Yoshimura H, Kuniya Y, Miura J, Adachi N, Ukae S, Mori T, Ueda D, Hotsubo T, Sato T. Etiological Agents of Lower Respiratory Tract Infections in Japanese Children. *In Vivo.* 2004;18: 67-71.
- 38- Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; **360**: 835-41.
- 39- Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnoses. *Clin Infect Dis* 2011;52: S284-9.
- 40- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW for the Consort Group. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials. *JAMA*, 2006; 295: 1152-60.
- 41- Principi N, Esposito S, Basi F, Allegra L, Mowgli Study Group. Role of Mycoplasma pneumonia and Chlamydia pneumonia in Children with Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1281-9.
- 42- Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax.* 2011; 66: 815-22. doi: 10.1136/thx.2010.142604.

- 43- Rasmussen ZA, Bari A, Qazi S, Rehman G, Azam I, Khan SB, Aziz F, Rafi S, Roghani MT, Iqbal I, Nagi AG, Hussain W, Bano N, Van Latum JC, Khan M for the Pakistan COMET (Cotrimoxazole Multicentre Efficacy Trial) Randomized controlled trial of standard versus double dose cotrimoxazole for childhood pneumonia in Pakistan Study Group. *Bull of World Health Organ* /January 2005, 83.
- 44- *Recommendations for Management of Common Childhood Conditions: Evidence for Technical Update of Pocket Book Recommendations: Newborn Conditions, Dysentery, Pneumonia, Oxygen Use and Delivery, Common Causes of Fever, Severe Acute Malnutrition and Supportive Care.* Geneva: World Health Organization; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138334/>. ISBN 9789241502825.
- 45- Soofi S, Ahmed S, Fox MP, MacLeod WB, Thea DM, Qazi SA, Bhutta ZA. Effectiveness of community case management of severe pneumonia with oral amoxicillin in children aged 2-59 months in Matiari district, rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012(379); 729-37.
- 46- Straus W, Qazi SA, Kundi Z, Nomani NK, Schwartz B. Antimicrobial resistance and clinical effectiveness of co-trimoxazole versus amoxicillin for pneumonia among children in Pakistan: randomised controlled trial. *Lancet* 1998;352:270-4
- 47- Tamayo-Sarver JH, Albert JM, Tamayo-Sarver M, Cydulka RK. Advanced statistics: how to determine whether your intervention is different, at least as effective as, or equivalent: a basic introduction. *Acad Emerg Med.* 2005;12:536-42.
- 48- *Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities.* World Health Organization 1991. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/ari_91_20/en/
- 49- Theodoratou E, Al-Jilaihawi S, Woodward Felicity, Ferguson J, Jhass A, Balliet M, Kolcic I, Sadruddin S, Duke T, Rudan I and Cambell H. The effect of case management

on childhood pneumonia mortality in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2010; 39:i155-71.

50- Tsarouhas N, Shaw KN, Hodinka RL, Bell LM, Effectiveness of intramuscular penicillin versus oral amoxicillin in the early treatment of outpatient pediatric pneumonia. *Pediatr Emerg Care*, 1998;14: 338-41.

51- Tsolia MN, Psarras S , Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, Kallergi K, Kafetzis DA, Constantopoulos A , Papadopoulos NG. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized School-Age Children: Evidence for High Prevalence of Viral Infections. *Clin Infect Dis* 2004;39: 681-6.

52- Virkki R, Juven T, Mertsola J, Ruuskanen O. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:223-7.

53- Anthro for Personal Computers Manual Software for assessing growth and development of the world's children. *World Health Organization*, 2005.

54- Wilson AT, Spreen AH, Cooper ML, Stevenson FE, Cullen GE, Mitchell AG. Sulfapyridine in treatment of pneumonia in infancy. *JAMA* 1939;112: 1435–9.

55- Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, O'Brien KL, Campbell H, Black RE. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet.* 2013; 381:1405-16.

ANEXO I-FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE

Iniciais do nome dos pais: {EMADRE} _____ Médico {EMEDICO}-----

Observações:

{EOBS1} _____

{EOBS2} _____

Título Do Projeto De Pesquisa: Eficácia Clínica Da Amoxicilina Administrada Em Duas Ou Tres Doses Diárias Em Crianças Com PAC com apresentação não grave.

NÚMERO DO REGISTRO: _____ Data de admissão: {EADMISS} ____ / ____ / ____

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

Data de Nascimento: {ENASC} ____ / ____ / ____ Idade em meses: {EIDADE} -----

Dia mês ano

INCLUSÃO:

	Não	Sim
Idade (> 2 meses ou <60 meses) { E IDADE}		
2.Pneumonia radiologicamente diagnosticada { E PNEUMONIA}		

EXCLUSÃO:

	Não	Sim
Tiragem sub costal {ETIRAGEM}		
Sonolência {ESONOLENCIA}		
Convulsões {E CONVULSÕES}		
Estridor {EESTRIDOR}		
Cianose [ECIANOSE]		
Dificuldade para beber líquido {E BEBER}		
Desnutrição grave {EDESNUTRICÇÃO}		
Uso de amoxicilina ultimas 48h s {E AMOXICILINA}		
Internamento anterior últimos 7 dias {E IANTERIOR}.		
Alergia a Amoxicilina {EALERGIA}		
História de aspiração {EASPIRAÇÃO}		
Alteração de função hepática {Efigado}		
Alteração de função renal {ERIM}		
Infecção grave associada {ESEPSE}		
Gastro enterocolite aguda {EGASTRO}		
Desidratação Grave {EDESIDRAT}		
Doença crônica debilitante como cardiopatia descompensada {ECRONICA}		
Sarampo {ESARAMP}		
Tuberculose em tratato {ETUBERC}		
Doença pulmonar crônica exceto asma {EPNEUMOCR}		
Câncer {ECANCER}		
Varicela {EVARICELA}		
Filho de mãe infectada pelo HIV {EHIV}		
Imunodeficiência {EIMUNO}		
O paciente é elegível?		
Consentimento informado {ECONSENT}		

Anexo II – Termo de Consentimento

Projeto De Pesquisa: Eficácia Clínica Da Amoxicilina Administrada Em Duas Ou Três Doses Diárias Em Crianças Com PAC com apresentação não grave

A recusa à presente autorização em nada repercutirá sobre a assistência à saúde a ser prestada ao paciente. ID: {ID} ____ ____ ____

A qualquer momento poderei interromper para perguntar sobre qualquer dúvida que surgir durante a apresentação das informações abaixo descritas.

Eu, _____, fui procurado(a) pela Médica Ana Luisa Vilas-Boas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, CRM 13995 sobre o projeto de pesquisa com o título acima citado O menor.....sob a minha inteira responsabilidade, foi convidado a participar deste projeto.

Pneumonia é uma das principais causas de hospitalização e óbito em crianças menores que 5 anos nos países em desenvolvimento. Não há estudos que tenham investigado de forma ampla os agentes causais destas pneumonias ou que documentem a eficácia da amoxicilina em 2 doses diárias. Este estudo busca realizar esta investigação através da análise de duas amostras de 3,0ml de sangue venoso e da análise de secreção do nariz, a qual será coletada com uma sonda fina, durando menos de 1 minuto esta coleta, procedimento considerado com mínima chance de provocar machucado. Para as crianças que estiverem participando deste estudo, serão fornecidos os medicamentos para tratamento, será dado telefonema no 5º. dia de tratamento para saber da evolução e será realizada nova avaliação clínica-radiológica em 2 semanas do início do tratamento, para assegurar cura, quando serão coletados 2ml de sangue. Cada criança tomará dois remédios: um de 12 em 12 horas e outro de 8 em 8 horas.

Se eu concordar, minha criança poderá participar deste estudo, e as informações clínicas e laboratoriais registradas do caso serão utilizadas de forma anônima para esta investigação. No entanto, a criança receberá o tratamento completo e os procedimentos padronizados clinicamente para diagnóstico e acompanhamento serão realizados independentemente da participação no estudo, bem como a qualquer momento poderei manifestar o desejo de abandono do estudo ou questionar dúvidas pelo telefone: _____

CONSENTIMENTO

Autorizo a inclusão do menor _____ sob a minha responsabilidade no estudo acima referido.

Assinatura de um dos pais / guardiões

Assinatura do médico

Assinatura da testemunha

Local

____/____/____
Data

Uma via para ser entregue a pessoa responsável do paciente que vai participar da pesquisa e uma para ser guardada

ANEXO III-FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL.

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

NÚMERO DO PRONTUÁRIO:

Iniciais da criança: {CINICIAL} _____ Registro----- Médico: {SMEDICO}-----

--

Horário de chegada ao hospital (h/min.): {CLLEGADA} _____

Horário da Entrevista (h/min.): {CENTREV} _____ Data de admissão:

{CDATA}-----/-----/-----

dia mês ano

Observações:

{COBS1} _____

{COBS2} _____

HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

1. Doença: (Razão para procurar cuidados médicos, máximo of 3)			
{CPADEC1}			

{CPADEC2}			

{CPADEC3}			

2. Duração de doença: {CDURA} ----- (99) NS/NR			
3. ¿A criança está tomando algum medicamento? {CMEDICI}			
(0) Não (1) Sim, Qual: {CCUALM} _____ (9) NS/NR			
+ SE ALGUM ANTIBIÓTICO FOI NOTIFICADO NO ITEM 3			
O uso do antibiótico está na dose certa para a idade e o Peso : {CANTIBIO} _____ (0) Não (1) Sim (9) NS/NR			
4.1.O antibiótico foi usado na última semana? {CSEMANA} ____ (0) Não (1) Sim (9) NS/NR			
4.2. Total de dias para tratamento antibiótico {CDIATRAT} _____ (99) NS/NR			
ID: _____			
5. ¿A criança tem? ¿Há quanto tempo?			
5.1. Tosse {CTOS}	(00) Não	_____	(99) NS/NR
5.2. Febre {CFIEBRE}	(00) Não	_____	(99) NS/NR
5.3. Dificuldade para respirar {CDIFRESP}	(00) Não	_____	(99) NS/NR
5.4. Sibilos {CSILBI}	(00) Não	_____	(99) NS/NR
5.5. Ausência de ingesta: {CTOMALIQ}	(00) Não	_____	(99) NS/NR
5.6 Vômitos {CVOMIT}	(00) Não	_____	(99) NS/NR
5.7. Convulsões {CCONVUL}	(00) Não	_____	(99) NS/NR
5.8. Outros {COTROS}	(00) Não	_____	(99) NS/NR

HISTÓRIA PATOLÓGICA

6. ¿Quantas vezes a criança teve sibilos ou dificuldade respiratória nos últimos doze meses? {CSILB12} (00) Nenhuma _____ (99) NS/NR
7. ¿A criança tem tosse persistente (a maior parte do dia ou da noite)? {CTOSPERS} (0) Não (1) Sim, tosse sem secreção (2) Sim, tosse com secreção (9) NS/NR
8. ¿A criança já foi internada anteriormente (pelo menos uma noite no hospital) durante os últimos 12 meses? ¿Quando (a última vez)? {CINTER12} (00) Não _____ meses (99) NS/NR
9. ¿A criança teve pneumonia durante os últimos 12 meses? ¿Quando (a última vez)? {CNEUMO12} (00) Não _____ meses (99) NS/NR
10. ¿A criança foi internada devido a pneumonia (pelo menos uma noite no hospital) durante os últimos 12 meses? ¿Quando (a última vez)? {CINTEN12} (00) Não _____ meses (99) NS/NR
11. ¿A criança tomou algum antibiótico durante os últimos 3 meses? {CANTIBI3} (0) não (1) sim, qual: {CCUALA} _____ (9) NS/NR

	Não	Sim
1. Derrame Pleural {CDERRAME}	1	2
2. Pneumonia grave definida como: aleteo nasal, estridor, cianose. Ou inabilidade em beber {CNEUMOGR}	1	2
3. Abscesso Pulmonar {CEMPIEMA}	1	2
4. Estridor em repouso {CESTRID}	1	2
5. Asma definida como história prévia ou melhora rápida com o broncodilator {CASMA}	1	2
6. Coqueluche (coqueluche) {CTOSFER}	1	2
7. Desnutrição grave {CDESNUTR}	1	2
8. Meningite {CMENING}	1	2
9. Sepses {CSEPSIS}	1	2
10. Outra infecção requerendo antibiótico (artrite séptica, disenteria) Osteomielite aguda, etc.) {CINFEC}	1	2
11. Doença hereditária ou congênita debilitante {CCONGEN}	1	2
12. Doença Neurológica ou neuromuscular {CNEURO}	1	2
13. Hospitalização na última semanas {CHOSP}	1	2
14. Participação prévia neste estudo {CPARTPRE}	1	2

HISTÓRIA PATOLÓGICA

6. ¿Quantas vezes a criança teve sibilos ou dificuldade respiratória nos últimos doze meses?

{CSILB12}	(00) Nenhuma _____ (99) NS/NR
7. ¿A criança tem tosse persistente (a maior parte do dia ou da noite)? {CTOSPERS}	(0) Não (1) Sim, tosse sem secreção (2) Sim, tosse com secreção (9) NS/NR
8. ¿A criança já foi internada anteriormente (pelo menos uma noite no hospital) durante os últimos 12 meses? ¿Quando (a última vez)? {CINTER12}	(00) Não _____ meses (99) NS/NR
9. ¿A criança teve pneumonia durante os últimos 12 meses? ¿Quando (a última vez)? {CNEUMO12}	(00) Não _____ meses (99) NS/NR
10. ¿A criança foi internada devido a pneumonia (pelo menos uma noite no hospital) durante os últimos 12 meses? ¿Quando (a última vez)? {CINTEN12}	(00) Não _____ meses (99) NS/NR
11. ¿A criança tomou algum antibiótico durante os últimos 3 meses? {CANTIBI3}	(0) não (1) sim, qual: {CCUALA} _____ (9) NS/NR

	Não	Sim
1. Derrame Pleural {CDERRAME}	1	2
2. Pneumonia grave definida como: aleteo nasal, estridor, cianose. Ou inabilidade em beber {CNEUMOGR}	1	2
3. Abscesso Pulmonar {CEMPIEMA}	1	2
4. Estridor em repouso {CESTRID}	1	2
5. Asma definida como história prévia ou melhora rápida com o broncodilator {CASMA}	1	2
6. Coqueluche (coqueluche) {CTOSFER}	1	2
7. Desnutrição grave {CDESNUTR}	1	2
8. Meningite {CMENING}	1	2
9. Sepses {CSEPSIS}	1	2
10. Outra infecção requerendo antibiótico (artrite séptica, disenteria) Osteomielite aguda, etc.) {CINFEC}	1	2
11. Doença hereditária ou congênita debilitante {CCONGEN}	1	2
12. Doença Neurológica ou neuromuscular {CNEURO}	1	2
13. Hospitalização na última semanas {CHOSP}	1	2
14. Participação prévia neste estudo {CPARTPRE}	1	2

ID: _____
EXAME FÍSICO

12. Peso (g): {CPESO} _____ (99999) NS/NR
13. Altura (cm): {CALT} _____ (999) NS/NR
14. Temperatura axilar (°C): {CTEMP} _____ (999) NS/NR
15. Frequência Respiratória (Quieto) / min (contar 60 seg.): {CFREQRE1} .. 1.a. vez _____ (99) NS/NR {CFREQRE2} .. 2a. vez _____ (99) NS/NR
16. Frequência cardíaca / min (contar 60 seg): {CFREQCAR} _____ (999) NS/NR
17. Estado Geral: {CESTGEN} (0) Bom (1) Regular (2) Ruim (9) NS/NR
18. Estado Sensorial: {CESTSEN} (0) Normal (1) Irritado (2) Sonolento (9) NS/NR

19. Tórax:			
19.1. Tiragem: {CTIRAJE} (0) Não (1) Subcostal (2) Intercostal (3) Subclavicular			
19.2. Expiração prolongada: {CESPIRA} (0) Não (1) Sim (9) NS/NR			
19.3. Hipersonoridade a percussão: {CHIPER} (0) Não (1) Sim (9) NS/NR			
19.4. Estridor {CSTRIDOR} (0) Não (1) Sim (9) NS/NR			
20. <u>Ausculta:</u>			
20.1. Expansibilidade pulmonar diminuída: {CMURM}			
(0) Não			
(1)	Sim,	Onde:	{CLUGAR}

(9) NS/NR			
20.2. Roncos: {CRONCUS} (0) Não (1)			
Sim (9) NS/NR			
20.3. Sibilos: {CSIBILA}			
(0) Não			
(1) Sim, generalizados			
(2) Sim, localizados: {CLOCALS}			
(9) NS/NR			
20.4. Crépitos: {CCREPITA}			
(0) Não			
(1)	Sim,	quando:	{CLOCALC}

(9) NS/NR			
20.5. Sopro tubário: {CSOPLOT}			
(0) Não			
(1)	Sim,	onde:	{CLOCALST}

(9) NS/NR			
20.6. Ritmo cardíaco: {CRITMO} (0) Regular (1) Irregular			
(9) NS/NR			

20.7. Bulhas cardíacas: {CRUIDOS}			
(0) Normais			
(1) Anormais,			
onde: {CLOCALR} _____			
(9) NS/NR			
20.8. Sopro: {CSOPLO}			
(0) Não			
(1) Sim,			
onde: {CLOCALSP} _____			
(9) NS/NR			
21. <u>Abdomen:</u>			
21.1. Hepatomegalia: {CHIGADO}	(0) Não	(1) Sim	(9)
NS/NR			
21.2. Esplenomegalia: {CBAZO}	(0) Não	(1) Sim	(9)
NS/NR			
21.3. Distensão Abdominal: {CDISTEN}			
(0) Não			
(1)	Sim,	descrição:	{CDESCRI}

22. Extremidades			
22.1. Cianose: {CCYANOSIS}			
Não (1) Sim central (2) Sim periférica (9) NS/NR			

ANEXOIV- FORMULÁRIO RADIOLÓGICO

Iniciais da criança: {RINICIAL} _____ Radiologista: _____
 Data da Radiografia: {RFECHAR} ____/____/____ Número do Rx: {RNRAD}
 _____ Data avaliação radiológica ____/____/____ Quem preencheu
 formulário _____ Observações: {ROBS1} _____ {ROBS2} _____

DIANÓSTICO RADIOLÓGICO (Descrição): {RDIAGDES} Em avaliação para retirada
 SD=superior direito; ID=inferior direito; SI=superior esquerdo; II=inferior

1. QUALIDADE {EQUALIDAD} (1) Boa (2) Ruim	Se ruim porque?	
Rodada?(2) Sim (1) Não Penetrada? (2) Sim (1) Não	Expirada? (2) Sim (1) Não	
2. ALTERAÇÕES PARENQUIMATOSAS		
SEG (1 a 6)		
2.1. Intersticial: linear / reticular {RINTER} (1) Não (2) SD (3) ID (4) SI (5) II		
2.2. Alveolar {RALVEOLA} (1) Não (2) SD (3) ID (4) SI (5) II		
2.3. Misto (intersticial/ alveolar) {RMIXTA} (1) Não (2) SD (3) ID (4) SI (5) II		
2.4. Colapso / atelectasia {RCOLAPSO} (1) Não (2) D (3) I		
2.5. Cavitação: abscesso {RABSCES} (1) Não (2) Apenas um (3) Muitos		
2.6. Cavitação: pneumatocele {RNEUMA} (1) Não (2) Apenas um (3) Muitos		
2.7. Espessamento peri-brônquico {RESSPESA} (1) Não (2) D (3) I		
2.8. Outro: {ROTRAP} (1) Não (2) Sim, qual: {RCUALAP} _____		
3. OUTRAS ALTERAÇÕES		
3.1. Derrame Pleural {RDERRAME} (1) Não (2) D (3) I		
3.2. Pneumotórax {RNEUMOT} (1) Não (2) D (3) I		
3.3. Hiperinsuflação {RHIPERINSUF} (1) Não (2) D (3) I		
3.4. Cardíaco/vascular {RCARDIO} (1) Não (2) Sim		
3.5. Outro: {ROTROA} (1) Não (2) Sim, qual: {RCUALOA} _____		
4. AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA		
4.1. DIAGNÓSTICOS: {RDIAG} (1) Normal (2) Pneumonia (3) Outro, qual: {ROTROD} _____		
4.2. Se há <u>pneumonia</u> , causa provável: {RCAUSA} (1) Bacteriana (2) Não bacteriana (3) Indeterminada		

ANEXO V- FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO HOSPITALAR.

Título Do Projeto De Pesquisa: Eficácia Clínica Da Amoxicilina Administrada Em Duas Ou Tres Doses Diárias Em Crianças Com Pneumonia Não Grave.

Iniciais do paciente (Sinicial): _____ Registro-----

Enfermaria: -----Leito----- Médico: {SMEDICO}-----

Data do internamento {SINTERN}-----Data do inicio do tratamento:
{SIMTRAT} -----

Dia/mês/ano.

Impressão Diagnóstica-----

Historia Clinica: _____

Observações:

{SOBS1} _____

{SOBS2} _____

Data:		1*	2	3	4	5	6
DÍA (Dia 1* = inicial)							
1. Aceitação de alimentos {SACEPTA}	(1) normal (2) diminuída (3) recusou (4)SRr						
2. Ingestão líquida {SINGEST}	(1) não (2) sim (9)sr						
3. Vômitos {SVOMIT}	(1) não (2) sim (9)sr						
4. Diarreia {SDIARRE}	(1) não (2) sim (9)sr						
5. Estado sensorial {SESTSEN}	(1) normal (2) irritado (3) deprimido (4) comatoso (9)sr						
6. Fontanela {SFONTAN}	(1) normal (2) abaulada (8) não se aplica (9)sr						
7. Tosse {STOS}	(1) não (2) sim (9) sr						

8. Tirajem subcostal {STIRAJE}	(1) não (2) sim (9) sr						
9. Aleteo nasal {SALETEO}	(1) não (2) sim (9))sr						
10. Gemido expiratorio {SGEMID}	(1) não (2) sim (9) srr						
11. Cianose {SCIANOS}	(1) não (2) sim (9) srr						
12. Dificultade respiratória {SDIFRESP}	(1) não (2) sim (9 srr						
13. Sinais de consolidação {SCONSOL}	(1) não (2) até 1/3 do pulmão						
14. Complicações locais {SCOMPL}	Veja código abaixo						
15. Complicações distantes {SCOMPD}	Veja código abaixo						

COMPLICACIONES (observar em cada avaliação)

COMPLICACÕES

LOCAIS:

(1) não	(4) p pneumotórax	(7) pneumatocele
(2) derrame pleural	(5) abscesso	(8) insuficiência respiratória
(3) empiema	(6) atelectasia	(9) sr

COMPLICACÕES

DISTANTES:

(1) não	(4) septicemia	(7) convulsões
(2) sinusite ou otite	(5) insuficiência cardíaca	/ transtorno neurológico
(3) meningite	(6) falência de outro órgão.	(9) sr

OUTRAS COMPLICAÇÕES NÃO REFERIDAS ACIMA:

Dia	Tipo de complicação (descrição) {SCOMPLIC}

Medidas */**			
Dias	1º dia (início)	2º dia	3º dia
FR1 {SFR1}			
FRX {SFRX}			
TEMP1 {STEMP1}			
TEMPX {STEMPX}			
FC {SFC}			
Avaliação geral {SAVAL}			

*FR 1: frecuencia respiratoria medida en el primero examen físico del día (60 seg.)

FR X: frecuencia respiratoria maxima del día en cualquier momento (60 seg.)

TEMP 1: temperatura axilar medida en el primero examen físico

TEMP X: temperatura axilar máxima del día en cualquier momento

SaO₂: saturación de oxígeno

FC: frecuencia cardiaca (60 seg.)

Avalliação geral: (1) criança calma (2) criança dormindo (3) criança agitada.

** Checar com 9 se não for possível realizar a observação.

Registro de tratamento	1º DIA	2º DIA	3DIA
AMOXICILINA VO {EAMOXI}			
OUTRO ANTIBIOTICO {EOUTR}			
OXIGÊNIO (1)Não (2)Sim			
BRONCODILATADOR(1)Não (2)Sim			

RESULTADO DA HOSPITALIZAÇÃO (realizar ao final da hospitalização).

18. Houve troca de antibiótico {STROCA}	1 (Não) 2 (sim)
19. Resultado da hospitalização: {SRESHOSP}	(1) alta (2) alta voluntaria (4) UTI (5) remisión
20. Data do último dia de hospitalização: {SFECHAUH}	____/____/____

ANEXO VI-FICHA DE ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL.

Título Do Projeto De Pesquisa: Eficácia Clínica Da Amoxicilina Administrada Em Duas Ou Tres Doses Diárias Em Crianças Com PAC com apresentação não grave.

NÚMERO DO REGISTRO: _____ Medico {EMEDICO}-----

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

Feminino

Data de Nascimento: {ENASC} ___/___/___ Dia mês ano

Idade em meses: {EIDADE} _____

Data da Alta Hospitalar: {EALTA}-----Data da consulta-----

--

Evolução clínica após Alta Hospitalar: (Como o menor evoluiu em domicílio).

OBS1-----

OBS2-----

Sinais e Sintomas.

(1) Não (2) Sim			
Tosse		Anorexia	
Febre		Dificuldade para beber	
Dificuldade para respirar		Prostração	
Tiragem		Estridor	
Sibilância		Alteração da ausculta respiratória	

Checagem do medicamento prescrito.

O antibiótico foi usado durante o período prescrito?	(1) Não (2) Sim
Houve algum efeito colateral com o uso do antibiótico?	(1) Não (2) Sim
Total de dias do tratamento antibiótico.	(-----)

Realização de Raio de Tórax

Radiografia de boa qualidade ?	(1) Não (2) Sim (se não, repetir)
Persistência da imagem?	(1) Não (2) Sim (se sim, agendar outro retorno).



**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 diárias, 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 NCCO (2005) é capaz de tratar infecções respiratórias altas e baixas causadas por Pneumococos e H.Influenzae (p.18).

Prof. Dr. Autuário de Aguiar
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: esp_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 confidência 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.

Dr. Antônio dos Santos
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisas Humanas
UFBA



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 **principalista**¹.

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 pertinentes a bioética: Não-maleficência; Justiça; Beneficência; Autonomia. A existência de conflitos entre os princípios citados revela ocorrência de graves problemas éticos.

Prof. Dr. Antônio dos Santos
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisas Humanas
 UFBA - Salvador, BA - 41.203-2740



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: esp_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.

Coordenador:

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).

Figura 2. Local do estudo

Figura 2- Centro Pediátrico Hosannah de Oliveira-CPPHO



Este estudo foi conduzido no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (CPPHO), antigamente denominado Centro de Hidratação e Recuperação (CHR), hospital público de ensino que integra o Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos desde 1991 através de comodato com o Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (INAMPS), localizado no bairro Canela, bairro central de Salvador, onde são atendidas crianças predominantemente de nível socioeconômico baixo, procedentes da Cidade de Salvador e Região Metropolitana. Esse serviço pediátrico é composto de atendimento de urgência com funcionamento 24 horas, área de internação hospitalar para pequenos lactentes e crianças com idade até 12 anos, e ambulatório de especialidades pediátricas.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL:

O estado nutricional foi avaliado em todas as crianças eleitas no estudo e estão apresentadas na tabela 2, foi realizado o z-score para peso e altura pelo programa desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde – Anthro Plus software, 2005, mostrando uma grande equivalência entre os dois grupos e revelando ser a amostra em sua maioria composta por crianças eutróficas.

Tabela 2: Avaliação Nutricional das crianças eleitas no estudo com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade.

Classificação	Randomização		Total
	A	B	
Eutrófico Z> -2	358 (88,8%)	362 (90,3%)	720 (89,6%)
Desnutrido =< 2	19 (4,7%)	9 (2,2%)	28 (3,5%)
Sobrepeso >2	19 (4,7%)	23 (5,7%)	42 (5,2%)
Obesidade =>3	7 (1,7%)	7 (1,7%)	14 (1,7%)

ANEXO-RANDOMIZAÇÃO:



Amoxicilina
08/08 horas

Placebo
12/12 horas

Grupo standard

Amoxicilina 1:
6-14-22hrs
Amoxicilina 2:
8-20 hrs



Placebo
08/08 horas

Amoxicilina 12/12
horas

Grupo Intervenção

ANEXO:**Tabela1: Reações adversas encontradas nos pacientes randomizados .**

Grupo de amoxicilina 2 o 3 doses diárias		Efeito adverso encontrado	(%)
2 doses (408)	3 doses (412)		
não	sim	Urticaria	2 (0,5)
sim	não	Urticaria	1 (0,24)
sim	não	Vômitos	1 (0,24)
não	sim	Diarreia + vômitos	1 (0,24)
não	sim	Diarreia	2 (0,5)
sim	não	Diarreia	1 (0,24)

ANEXO:**Tabela 2: Substituição do antibiótico nas crianças elegíveis.**

Grupo de amoxicilina 2 ou 3 doses diárias		Razão	26 (%)
2 doses (408)	3 doses (412)		
não	sim	Desenvolvimento de sinais de gravidade	10 (2,4)
sim	não	Desenvolvimento de sinais de gravidade	6 (1,4)
não	sim	Persistência dos sintomas	5* (1,2)
sim	não	Persistência dos sintomas	5 (1,2)