



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

---



**ASPECTOS RADIOLÓGICOS E ETIOLOGIA DA**  
**PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE: UM**  
**ESTUDO PROSPECTIVO**

Débora Daiana Oliveira Souto

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2019

## Ficha catalográfica

S726 Souto, Débora Daiana Oliveira.

Aspectos radiológicos e etiologia da pneumonia adquirida na comunidade: um estudo prospectivo / Débora Daiana Oliveira Souto. – Salvador, 2019.

viii, 60 f.: il.

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Cristiana M. Nascimento-Carvalho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Inclui anexos.

1. Infecção respiratória aguda. 2. Criança. 3. Infecção do trato respiratório inferior. 4. Radiografia na pneumonia. I. Nascimento-Carvalho, Cristiana M. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.24-002-053.2



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



---

**Aspectos radiológicos e etiologia da pneumonia adquirida na  
comunidade: um estudo prospectivo**

Débora Daiana Oliveira Souto

Professora-Orientadora: Cristiana M. Nascimento-Carvalho

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

Salvador (Bahia), 2019

## COMISSÃO EXAMINADORA

### Membros Titulares:

- Regina Terse Trindade Ramos, Professora-doutora da Universidade Federal da Bahia.
- Ceuci de Lima Xavier Nunes, Professora-doutora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
- Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho (Professora-Orientadora e Presidente da Banca), doutora, Livre Docente em Infectologia Pediátrica (UNIFESP) e Professora Titular da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

### Membro Suplente:

- Eduardo Martins Netto, Professor-doutor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

*“Só sabemos com exatidão quando sabemos pouco; à medida que vamos adquirindo conhecimentos, instala-se a dúvida.”*

*(Johann Goethe)*

Aos meus pais, Edivan e Nilzete, pelo amor  
e apoio durante essa trajetória.

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

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

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora Cristiana M. Nascimento de Carvalho por me oferecer a oportunidade de concluir o mestrado nesse momento difícil da minha vida e por contribuir com meu crescimento profissional e acadêmico com seu exemplo de competência, honestidade e dedicação.

Ao Grupo de Infectologia Pediátrica, em cujas reuniões sempre aprendo, por colaborar com a realização desse trabalho. Em especial, as colegas Maria Lúcia, Paloma e Ruth Kelly pela amizade e apoio.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por seus ensinamentos.

Agradeço as crianças que foram estudadas e aos responsáveis pelas mesmas que permitiram as avaliações para o desenvolvimento desse trabalho.



## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>Índice de figura e tabela</b>                      | 3  |
| <b>Índice de siglas</b>                               | 4  |
| <b>I. Resumo</b>                                      | 5  |
| <b>II. Objetivos</b>                                  | 7  |
| II.1. Geral   | 7  |
| II.2. Específicos                                     | 7  |
| <b>III. Introdução</b>                                | 8  |
| <b>IV. Revisão da Literatura</b>                      | 9  |
| IV.1. Definição e manifestações clínicas da pneumonia | 9  |
| IV.2. Aspectos microbiológicos da pneumonia           | 9  |
| IV.3. Diagnóstico da pneumonia                        | 10 |
| IV.4. Diagnóstico etiológico                          | 11 |
| IV.5. Aspectos radiológicos e etiologia da PAC        | 13 |
| <b>V. Metodologia do Estudo</b>                       | 17 |
| V.1. Casuística                                       | 17 |
| V.2. Material e Método                                | 19 |
| V.3. Análise Estatística                              | 22 |

|   |    |
|---|----|
|   | 2  |
| V.4. Questões Éticas  | 25 |
| <b>VI. Artigo Publicado</b>   | 26 |
| <b>VII. Resultados</b>  | 31 |
| VII.1. Constituição da amostra  | 31 |
| VII.2. Características dos pacientes no momento da admissão                                       | 33 |
| VII.3. Achados radiológicos   | 33 |
| VII.4. Etiologia  | 33 |
| VII.5. Achados radiológicos <i>versus</i> etiologia   | 34 |
| VII.6. Análise estatística  | 34 |
| <b>VIII. Discussão</b>  | 37 |
| VIII.1. Limitações do estudo  | 39 |
| <b>IX. Perspectivas de Estudo</b>   | 41 |
| <b>X. Conclusões</b>  | 42 |
| <b>XI. Summary</b>  | 43 |
| <b>XII. Referências Bibliográficas</b>  | 45 |
| <b>XIII. Apêndices e Anexos</b>   | 52 |
| APÊNDICE 1. Termo de consentimento livre e esclarecido  | 53 |
| APÊNDICE 2. Formulário de Avaliação Clínica   | 55 |
| ANEXO 1. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa | 59 |

## ÍNDICE DE FIGURA E TABELA

### FIGURA

**FIGURA 1.** Fluxograma de recrutamento das crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade e provável etiologia estabelecida. 32

### TABELA

**TABELA 1.** Achados radiológicos nas 165 crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade com provável etiologia estabelecida. 36

## ÍNDICE DE SIGLAS

|              |   |
|--------------|---|
| <b>DNA</b>   | Do inglês deoxyribonucleic acid                       |
| <b>ELISA</b> | Do inglês enzyme-linked immunosorbent assay           |
| <b>HIV</b>   | Do inglês human immunodeficiency virus                |
| <b>IC</b>    | Intervalo de confiança                                |
| <b>Ig A</b>  | Imunoglobulina A                                      |
| <b>Ig G</b>  | Imunoglobulina G                                      |
| <b>Ig M</b>  | Imunoglobulina M                                      |
| <b>IQR</b>   | Do inglês interquartile range                         |
| <b>PAC</b>   | Pneumonia adquirida na comunidade                     |
| <b>PCR</b>   | Do inglês polymerase chain reaction                   |
| <b>RXT</b>   | Radiografia torácica                                  |
| <b>SPSS</b>  | Do inglês statistical package for the social sciences |
| <b>VSR</b>   | Vírus sincicial respiratório                          |

## I. RESUMO

ASPECTOS RADIOLÓGICOS E ETIOLOGIA DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE: UM ESTUDO PROSPECTIVO. Introdução: pneumonia adquirida na comunidade (PAC) continua sendo uma das principais causas de morte e uma causa comum de internação hospitalar em crianças menores de 5 anos em todo o mundo. Objetivo: avaliar os achados radiológicos em crianças com PAC com infecção bacteriana ou exclusivamente viral. Metodologia: estudo transversal prospectivo, realizado na Emergência Pediátrica do Hospital da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Brasil. Crianças menores de 5 anos de idade hospitalizadas com PAC confirmada radiologicamente foram avaliadas. Para investigação etiológica (11 vírus, 8 bactérias) foram coletados aspirado nasofaríngeo, hemocultura aguda, *buffy-coat* e amostras de soro pareadas (2-4 semanas de intervalo). A radiografia do tórax (RXT) foi obtida na admissão, quando os dados clínicos foram colhidos. A RXT foi lida por um radiologista pediátrico independente, cego para informações clínicas e etiológicas. Resultados: dos 165 pacientes, 158 (95,8%) e 18 (10,9%) apresentaram infiltrado pulmonar e derrame pleural, respectivamente. O infiltrado pulmonar foi classificado como alveolar (n=152) ou intersticial (n=6). Pacientes com apenas infiltrado intersticial não apresentaram derrame pleural. Hiperinsuflação (7,9%), atelectasia (7,3%), linfonodos aumentados (3,6%), abscesso (0,6%) e pneumatocele (0,6%) foram descritos. No geral, a mediana (IQR) da idade e da duração da doença foram 18 (9-28) meses e 7 (4-12,5) dias, respectivamente e infecções bacteriana (n=86; 52,1%) e exclusivamente viral (n=79; 47,9%) foram diagnosticadas. Entre os 152 pacientes com infiltrado alveolar, 53,3% e

46,7% apresentaram infecção bacteriana ou exclusivamente viral, respectivamente. Entre os 6 pacientes com apenas infiltrado intersticial, 33,3% e 66,7% tiveram infecção bacteriana ou exclusivamente viral, respectivamente. Nenhuma diferença significativa foi encontrada quando o achado radiológico foi comparado entre crianças com infecção bacteriana ou exclusivamente viral. Conclusão: nenhum achado radiológico está associado à infecção bacteriana ou viral.

Palavras-chaves: 1. Infecção respiratória aguda; 2. Criança; 3. Infecção do trato respiratório inferior; 4. Doença pulmonar; 5. Radiografia na pneumonia.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1. GERAL**

Avaliar os achados radiográficos em crianças menores de 5 anos, hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade confirmada radiologicamente, com infecção bacteriana ou exclusivamente viral determinada em uma investigação prospectiva e completa.

### **II.2. ESPECÍFICOS**

II.2.1. Descrever a frequência dos achados radiográficos distintos em uma amostra de crianças menores de cinco anos hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade.

II.2.2. Comparar as frequências desses achados entre pacientes com infecção bacteriana ou infecção exclusivamente viral.

### III. INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade continua sendo uma das principais causas de morte e uma causa comum de internação hospitalar em crianças menores de 5 anos em todo o mundo, com 1 milhão de óbitos estimados em 2015 e aproximadamente 15 milhões de internações estimadas em 2010 (Liu et al., 2015; Nair et al., 2013). Já foi demonstrado que até 85% dos episódios de PAC na infância são causados por vírus e um terço das crianças com PAC apresenta evidência de coinfeção viral-bacteriana (Ruuskanen et al., 2011).

De acordo com diferentes diretrizes, a radiografia torácica é útil para confirmar o diagnóstico clínico de PAC, particularmente entre crianças hospitalizadas (Nascimento-Carvalho et al., 2013). Recentemente, a infecção pneumocócica tem sido associada à pneumonia confirmada radiologicamente em comparação com os casos de PAC com a RXT normal (Nascimento-Carvalho et al., 2015). Posteriormente, foi relatado que um paciente com PAC e infiltrado pulmonar alveolar na radiografia torácica, obtida na admissão, possui características únicas, o que sugere associação com a etiologia bacteriana (Falup-Pecurariu et al., 2018). Um estudo anterior de etiologia da PAC em crianças forneceu evidências de que a infecção bacteriana é altamente provável em casos com infiltrados alveolares na radiografia torácica e infiltrados intersticiais são vistos em casos de PAC virais e bacterianas (Virkki et al., 2002).

Neste contexto, é importante ampliar o conhecimento acerca da associação entre a apresentação radiológica da PAC e a sua etiologia.



## **IV. REVISÃO DA LITERATURA**

### **IV.1. Definição e manifestações clínicas da pneumonia**

PAC, por definição, é o resultado da inflamação alveolar devido à presença de um agente infeccioso adquirido na comunidade. (Marostica & Stein, 2012). Como consequência, fluido e células sanguíneas atravessam o capilar alveolar e ocupam o espaço pulmonar que normalmente é preenchido por ar (Hall, 2011). Esse processo é expresso pelo paciente através de sinais e sintomas e pode ser retratado em radiografias de tórax com achados de infiltrado pulmonar ou derrame pleural (Husain, 2010).

Crianças com PAC podem apresentar febre, tosse, taquipneia, dificuldade em respirar, chiado, dor torácica, dor abdominal, vômito ou cefaleia (Harris et al., 2011).

Fatores que aumentam a incidência e a gravidade da PAC em crianças incluem prematuridade, desnutrição, baixa classe econômica, exposição ao cigarro e frequência à creche (Jadavji et al., 1997).

### **IV.2. Aspectos microbiológicos da pneumonia**

Várias bactérias e vírus e suas combinações podem causar PAC (Gilani et al., 2012). Já foi demonstrado que até 85% dos episódios de PAC na infância são causados por vírus e um terço das crianças com PAC apresenta evidência de coinfeção viral-bacteriana (Ruuskanen et al., 2011). Os agentes etiológicos mais frequentemente descritos são: dentre os vírus - rinovírus, vírus sincicial respiratório (VSR), vírus

influenza e vírus parainfluenza; dentre as bactérias atípicas - *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia pneumoniae*; e dentre as bactérias piogênicas – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis* (Harris et al., 2011).

A identificação do agente etiológico permanece um desafio à prática clínica; a obtenção de material do trato respiratório inferior não é amplamente disponível e a análise da secreção aspirada das vias aéreas superiores tem limitações quanto a interpretação de resultados, pois bactérias colonizam esta região sem causar doença. Outro método disponível é a hemocultura que, embora tenha uma alta especificidade, apresenta uma baixa sensibilidade (Clark, 2015). Nenhuma das manifestações clínicas, achados radiológicos ou laboratoriais, como contagem de leucócitos ou proteína C reativa, puderam ser associados ao diagnóstico etiológico na PAC (Clark, 2015).

### **IV.3. Diagnóstico da pneumonia**

A identificação do agente etiológico é difícil de ser estabelecida na pediatria devido à falta de testes diagnósticos com sensibilidade e especificidade elevadas o suficiente e que possam ser utilizados na emergência e na atenção primária (Stein & Marostica, 2007; Bradley et al., 2011). Dessa forma, o diagnóstico inicial da PAC deve ser realizado com base em dados clínicos (Harris et al., 2011; Bradley et al., 2011). No entanto, especificamente em relação às crianças que são hospitalizadas, há consenso quanto à necessidade de também investigar o comprometimento das vias aéreas inferiores com a realização de radiografia de tórax (Nascimento-Carvalho et al., 2013). As alterações radiológicas que confirmam pneumonia são infiltrado pulmonar (alveolar

ou intersticial) e derrame pleural (Harris et al., 2011). Já foi demonstrado que crianças abaixo dos cinco anos de idade com diagnóstico clínico de PAC e radiografia de tórax sem alterações não são propensas a ter infecção pneumocócica. Ademais, infecção viral é significativamente mais frequente entre pacientes com diagnóstico clínico de PAC mas sem confirmação radiológica desse diagnóstico (Nascimento-Carvalho et al., 2015).

Definições padronizadas para a interpretação de radiografias do tórax em crianças com suspeita de pneumonia foram estabelecidas para uso em estudos epidemiológicos (Cherian et al., 2005). A radiografia de tórax continua sendo um método valioso para identificação de casos com sinais clínicos de pneumonia e pode ser aplicada a uma variedade de estudos de pneumonia, incluindo estudos de etiologia (Fancourt et al., 2017).

#### **IV.4. Diagnóstico etiológico**

A variação nos métodos empregados por diferentes estudos de etiologia da pneumonia pode levar a diferenças nos agentes identificados. A definição de caso, estudos em unidades ambulatoriais ou hospitais de referência e a idade da população investigada são alguns exemplos (Gilani et al., 2012).

Nos últimos anos, técnicas não culturais, como amplificação específica de ácido nucleico viral e bacteriano, sorologia e detecção de antígeno, foram desenvolvidas e aplicadas em estudos com amostras clínicas, aumentando significativamente a detecção de patógenos na pneumonia. O tratamento com antibiótico direcionado tem benefícios significativos em termos de racionalização terapêutica e essas novas tecnologias tornam essa meta uma possibilidade, embora ainda não seja uma realidade. (Clark, 2015).

Amostras corretas são necessárias para fazer um diagnóstico microbiológico definitivo. A cultura é influenciada pela amostra inadequada, como má qualidade do escarro ou volume insuficiente de sangue, atraso no processamento dos espécimes e uso prévio de antibióticos (Clark, 2015).

A detecção de anticorpos é utilizada em infecções bacterianas e virais, detectando títulos crescentes de imunoglobulina G (IgG) entre soros agudos e convalescentes ou detectando IgM na infecção aguda. Diferentes ensaios estão disponíveis com variações na sensibilidade e especificidade. O teste com IgG é limitado a diagnósticos retrospectivos, pois a detecção de um aumento significativo nos títulos desses anticorpos requer duas amostras com pelo menos 1 a 2 semanas de intervalo. A sorologia tem sido convencionalmente usada para vírus respiratórios e certas bactérias incluindo: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp, *Streptococcus pyogenes*, *Legionella* spp, *Francisella tularensis* e *Coxiella burnetii*. A detecção de anticorpos também foi explorada para outros diagnósticos bacterianos, incluindo pneumococo, *Haemophilus* e *Moraxella* (Clark, 2015).

Antígenos virais podem ser detectados em células coletadas do local da infecção por coloração imuno-histoquímica ou em secreções e no sangue por imunoenaios. A detecção de antígenos virais por imunofluorescência foi amplamente adotada na década de 1980 e permitiu o diagnóstico rápido do vírus sincicial respiratório, influenza A e B, parainfluenza e adenovírus. No entanto, a sensibilidade à imunofluorescência depende da qualidade da amostra e, apesar de seu custo relativamente baixo, tem sido geralmente superada pela detecção mais sensível através da reação em cadeia da polimerase (PCR) em países de alta renda (Clark, 2015).

A reação em cadeia da polimerase em tempo real parece mais sensível do que a

hemocultura (Chiappini et al., 2013). Avanços rápidos em técnicas de PCR permitiram que o método se tornasse comercialmente viável com seu uso disponível para a detecção dos vírus respiratórios. Vários métodos PCR foram desenvolvidos para a identificação do *S. pneumoniae* (Clark, 2015).

#### **IV.5. Aspectos radiológicos e etiologia da PAC**

A diferenciação entre pneumonia viral e bacteriana continua sendo um grande desafio clínico, seja baseado em achados clínicos, testes diagnósticos ou ambos (Don et al., 2009). Estudos comparáveis e bem desenhados que usaram padrões de referência confiáveis, como aspirado pulmonar ou painéis abrangentes de investigações laboratoriais, para estabelecer a origem viral ou bacteriana da pneumonia diagnosticada radiologicamente são limitados em número (O'Grady et al., 2014).

Na prática clínica, é comum considerar que o infiltrado alveolar seja secundário a uma causa bacteriana e infiltrados intersticiais difusos e bilaterais sejam associados a infecções virais ou bacterianas atípicas (Harris et al., 2011).

Em uma revisão sistemática da literatura com estudos publicados entre 1966 e 1999 para avaliar a acurácia da radiografia de tórax em diferenciar a etiologia da infecção respiratória do trato inferior em crianças menores de 18 anos, Swingler (2000) concluiu que a RXT não era clinicamente útil na diferenciação entre pneumonia bacteriana e viral. Apenas cinco estudos preencheram os critérios de inclusão para esta revisão e em apenas um estudo, realizado por Korppi et al. (1993), a avaliação da etiologia bacteriana foi investigada por sorologia; nos demais a investigação foi realizada através da hemocultura e/ou cultura do líquido pleural.

Um estudo prospectivo com 136 crianças entre 0-16 anos de idade, evidenciou que não houve diferença significativa na etiologia entre os cinco grupos radiográficos nos quais seus casos foram divididos (consolidação lobar, consolidação irregular, espessamentos peri-hilares e peribrônquicos, pneumonite e derrame pleural). Pelo menos um patógeno foi isolado em 81 (60%) casos avaliados. Bactérias foram encontradas em 43 (53%) crianças, mas 14 (33%) desses casos foram identificados apenas por cultura do *swab* nasal ou de orofaringe, tornando a sua significância incerta. Em relação a identificação etiológica, os pesquisadores concluíram que as duas técnicas mais úteis foram a imunofluorescência e a sorologia (Drummond et al., 2000).

O estudo de Virkki et al. (2002) sobre a etiologia da PAC forneceu evidências de que a infecção bacteriana é altamente provável em casos de PAC na infância com infiltrados alveolares na radiografia torácica e infiltrados intersticiais são vistos em casos de PAC virais e bacterianas. Foram avaliadas 254 crianças menores de 18 anos de idade com PAC diagnosticada radiograficamente, estabelecendo a etiologia em 215 (85%) pacientes, destes 134 (62%) apresentaram evidências de infecção bacteriana (com ou sem coinfeção viral) e 81 (38%) de infecção viral. Houve investigação para dezessete agentes etiológicos; 10 vírus (vírus parainfluenza 1, 2 e 3, vírus sincicial respiratório, vírus influenza A e B, adenovírus, herpes vírus humano 6, vírus Epstein-Barr e vírus varicela zoster) e 7 bactérias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Streptococcus pyogenes*). Em 125 crianças que apresentaram quadro clínico mais grave, conforme avaliação do médico assistente, foi coletada amostra para hemocultura e apenas uma cultura foi positiva; com identificação do *S. pneumoniae* (Juvén et al., 2000). Os achados radiográficos foram classificados como

pneumonia alveolar e/ou intersticial, hiperinsuflação, alargamento hilar, atelectasia e derrame pleural. Das 137 crianças com infiltrados alveolares, 97 (71%) apresentaram evidências de infecção bacteriana. Em crianças com pneumonia exclusivamente viral, 49% tiveram infiltrados alveolares. Metade daquelas com infiltrados intersticiais na RXT tiveram infecção bacteriana (Virkki et al., 2002).

Em trabalho posterior, Korppi et al. (2008) não encontraram associação entre os achados radiográficos e a etiologia viral, pneumocócica ou bacteriana atípica da PAC radiologicamente confirmada em um estudo com 101 crianças italianas. Para investigação etiológica bacteriana foram realizadas sorologias para quatro agentes (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Simkania negevensis*) e hemocultura. Oito patógenos virais foram pesquisados (vírus parainfluenza 1, 2 e 3, vírus sincicial respiratório, vírus influenza A e B, adenovírus e metapneumovírus humano) através da sorologia em amostra de soro pareadas. Houve determinação do provável agente em 68 (67%) crianças. Infiltrados alveolares estavam presentes em 63 (62%) pacientes e as hemoculturas foram negativas em todos os casos.

Oitenta estudos sobre o diagnóstico da pneumonia adquirida na comunidade pediátrica foram examinados por Chiappini et al. (2013). Os pesquisadores não evidenciaram associações significativas entre os sinais e sintomas e a etiologia da pneumonia e concluíram que o papel da radiografia de tórax permanece controverso pois o infiltrado alveolar, considerado patognomônico de infecção bacteriana, também foi encontrado em pacientes com infecções virais documentadas.

Em estudo recente, com avaliação de 1107 crianças menores de 5 anos, Falup-Pecurariu et al. (2018) relataram que um paciente com PAC e infiltrado pulmonar alveolar na radiografia torácica, obtida na admissão, possui características únicas, o que

sugere associação com a etiologia bacteriana. Essa conclusão baseou-se em características indiretas, como maior idade, saturação normal de oxigênio e respostas inflamatórias mais elevadas, como contagem de leucócitos e contagem absoluta de neutrófilos, uma vez que a etiologia não foi investigada.



## **V. METODOLOGIA DO ESTUDO**

### **V.1. CASUÍSTICA**

#### **V.1.1. População de referência**

Crianças admitidas na Emergência Pediátrica do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, em Salvador-Bahia.

#### **V.1.2. Características da população de estudo**

Crianças (< 5 anos) hospitalizadas no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, em Salvador-Bahia) com queixas respiratórias e febre ou dificuldade para respirar associadas a infiltrado pulmonar ou derrame pleural na radiografia torácica obtida na admissão, avaliada pelo pediatra plantonista.

#### **V.1.3. Critérios de inclusão**

Crianças com menos de 5 anos de idade hospitalizadas por PAC diagnosticada pelo pediatra plantonista da emergência pediátrica.

#### **V.1.4. Critérios de exclusão**

Os critérios iniciais de exclusão incluíram doença pulmonar crônica, exceto asma, outras doenças infecciosas concomitantes, suspeita ou diagnóstico de imunodeficiência.

#### **V.1.5. Período de inclusão**

O período de inclusão dos pacientes no estudo foi de setembro de 2003 até maio de 2005.

#### **V.1.6. Técnica de amostragem**

Foram avaliadas todas as crianças atendidas na emergência pediátrica provenientes da comunidade e que preencheram os critérios de inclusão. O diagnóstico de pneumonia foi baseado no relato de queixas respiratórias e febre ou dificuldade para respirar, associado a infiltrado pulmonar ou derrame pleural visto na radiografia de tórax pelo pediatra plantonista. O consentimento informado foi assinado pelos pais ou responsáveis antes da inscrição (APÊNDICE 1). Em seguida, a criança recrutada foi examinada minuciosamente e os dados demográficos, clínicos e epidemiológicos foram registrados em formulários padronizados (APÊNDICE 2). Aspirados nasofaríngeos e sangue foram coletados no momento da admissão e após 2-4 semanas nova amostra de sangue foi coletada em todos os pacientes. A radiografia de tórax, realizada na admissão hospitalar, foi enviada para o radiologista pediátrico (César Araújo-Neto) participante da

equipe da pesquisa, cego para os dados clínicos do paciente e para o diagnóstico etiológico. Este radiologista trabalha principalmente em radiologia pediátrica após um período de treinamento de dois anos com trinta anos de experiência

## **V.2. MATERIAL E MÉTODO**

### **V.2.1. Desenho do estudo**

Estudo observacional, prospectivo do tipo corte-transversal.

### **V.2.2. Classificação das variáveis**

Para o objetivo geral foi feita análise exploratória de dados.

Variável-dependente para o objetivo específico: provável etiologia da pneumonia estabelecida agrupada como bacteriana ou exclusivamente viral.

Variáveis de predição para o objetivo específico:

- os diferentes achados radiográficos;
- a presença ou ausência dos diferentes achados radiográficos;
- infiltrado alveolar ou intersticial.

### **V.2.3. Variáveis de confusão**

Doenças pulmonares ou sistêmicas que interfiram na etiologia da pneumonia

adquirida na comunidade em crianças. Pacientes com variáveis de confusão foram excluídos.

#### **V.2.4. Coleta de dados**

Dados coletados na anamnese com o responsável legal e no exame físico realizado nas crianças foram registrados no Formulário de Avaliação Clínica (APÊNDICE 2).

Uma amostra de secreção nasofaríngea foi aspirada pelas narinas com sonda uretral e seringa descartável. Sangue venoso foi coletado para cultura e exames sorológicos antes do início da antibioticoterapia. Após 2-4 semanas, os pacientes foram reavaliados em uma consulta de acompanhamento, quando dados clínicos e segunda amostra de sangue foram coletados. Portanto, todos os pacientes possuíam amostras de soro pareadas.

#### **V.2.5. Investigação etiológica**

Onze patógenos virais foram pesquisados. Rinovírus, enterovírus e metapneumovírus humano foram pesquisados por PCR de transcriptase reversa. Os vírus parainfluenza 1, 2 e 3, vírus sincicial respiratório, vírus influenza A e B e adenovírus foram investigados pela pesquisa do antígeno viral na amostra de secreção nasofaríngea através da realização de imunofluorescência com anticorpos monoclonais e também pela determinação da elevação de IgG específica em amostras de soro pareadas por ELISA (Mäkelä et al., 1998). O bocavírus humano foi investigado por

PCR quantitativo na amostra de secreção nasofaríngea e na amostra de soro, pela determinação do aumento de IgG em amostras de soro pareadas e pela pesquisa de IgM e da avidéz de IgG por ELISA (Korppi et al., 2010).

Oito infecções bacterianas foram investigadas. Infecções por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* foram investigadas por hemocultura e determinação do aumento específico de IgG testado por ELISA em amostras de soro pareadas (Nohynek et al., 1995). A infecção pneumocócica também foi pesquisada por PCR na camada leucocitária do sangue para a detecção do DNA pneumocócico (Saukkoriipi et al., 2002). A infecção por *Staphylococcus aureus* foi pesquisada por cultura do sangue e do líquido pleural. A infecção por *Mycoplasma pneumoniae* foi investigada testando a segunda amostra de soro para IgM específica por ELISA (Atkinson & Waites, 2014). A infecção por *Chlamydia trachomatis* foi investigada pelo alto nível de IgG determinado por ELISA (Morré et al., 2002). O aumento de IgG em amostras de soro pareadas e a detecção de IgA e IgM específicas, todas por microimunofluorescência, foram utilizadas para investigar as infecções por *Chlamydia pneumoniae* e *Simkania negevensis* (Yamaguchi et al., 2005). As técnicas utilizadas e as frequências desses agentes etiológicos analisadas por faixa etária foram previamente publicadas (Nascimento-Carvalho et al., 2008; Nascimento-Carvalho et al., 2009; Nascimento-Carvalho et al., 2011; Nascimento-Carvalho et al., 2012).

#### **V.2.6. Operacionalização das variáveis**

Os dados coletados e sistematizados no formulário foram organizados em um banco de dados construído no programa de computador SPSS para “Windows” versão

9.0 para a realização das análises epidemiológicas e estatísticas. As variáveis contínuas foram transformadas em variáveis dicotômicas de acordo com os parâmetros que seguem:

- Febre, como temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (El-Radhi & Barry, 2006).
- Taquipneia foi considerada como frequência respiratória  $\geq 60$ ,  $\geq 50$ ,  $\geq 40$  incursões/minuto em crianças menores de 2 meses, 2-11 meses e 12-59 meses, respectivamente (WHO, 2013).

A duração da doença foi definida como o número de dias em que a criança ficou doente até ser levada ao hospital, onde ela foi recrutada para este estudo.

Os achados radiológicos foram registrados, com base na interpretação padronizada previamente publicada (Cherian et al., 2005). Os achados radiológicos foram registrados de forma pré-definida e incluíram infiltrado pulmonar, derrame pleural, atelectasia, hiperinsuflação, abscesso, hipertrofia linfonodal, pneumatocele e pneumotórax. O infiltrado pulmonar foi caracterizado como alveolar, intersticial ou alveolar-intersticial. O infiltrado alveolar foi caracterizado como uma opacidade densa ou tênue que ocupa uma parte ou um lobo ou todo o pulmão, que pode ou não conter broncograma aéreo, e infiltrado intersticial foi definido como densidades lineares e irregulares em um padrão rendilhado (Cherian et al., 2005). Os casos tiveram pneumonia confirmada radiologicamente quando foi encontrado infiltrado pulmonar ou derrame pleural.

### **V.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

### V.3.1. Análise exploratória dos dados

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

### V.3.2. Estatística Inferencial

A amostra foi dividida em dois grupos baseados na identificação do provável agente etiológico da pneumonia para avaliar sua relação com os achados radiológicos, principalmente, com o infiltrado pulmonar: pneumonia bacteriana (presença de infecção por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. negevensis*, *S. aureus* com ou sem outros patógenos virais associados) versus pneumonia exclusivamente viral (todos os testes para investigar infecção bacteriana negativos e testes positivos para pelo menos um dos seguintes agentes: rinovírus, VSR, vírus influenza A e B, vírus parainfluenza tipos 1, 2 e 3, enterovírus, adenovírus, metapneumovírus humano e/ou bocavírus humano).

Hipótese para o objetivo específico: a presença do achado radiológico nas crianças difere de acordo com o agente etiológico da pneumonia.

Teste de hipóteses, sendo a hipótese nula e a hipótese alternativa bicaudais:

- H0: A frequência do infiltrado pulmonar alveolar no grupo das crianças com pneumonia bacteriana é igual a frequência desse tipo de infiltrado nas crianças com pneumonia de etiologia exclusivamente viral.
- H1: A frequência do infiltrado pulmonar alveolar no grupo das crianças

com pneumonia bacteriana é diferente da frequência desse tipo de infiltrado nas crianças com pneumonia de etiologia exclusivamente viral.

Análise bivariada foi realizada com teste do Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado.

Valores de  $P < 0,05$ , bicaudais, foram considerados estatisticamente significantes.

A sensibilidade e especificidade, juntamente com o respectivo Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para infecção bacteriana e para infecção exclusivamente viral como variável de desfecho, sendo a variável preditora os achados radiológicos.

O software SPSS (versão 9) foi utilizado para análise.

### **V.3.3. Cálculo do tamanho amostral**

O tamanho da amostra foi estimado para o projeto de pesquisa inicial sobre a frequência dos agentes etiológicos analisados por faixa etária, sendo que esses resultados já foram publicados (Nascimento-Carvalho et al., 2008; Nascimento-Carvalho et al., 2009; Nascimento-Carvalho et al., 2011; Nascimento-Carvalho et al., 2012).

### **V.3.4. Possibilidade de perda de seguimento**

Como a frequência da falta de informações foi baixa, optamos por excluir casos com amostra biológica ou dados ausentes.



### **V.3.5. Controle para variáveis de confusão**

A aplicação dos critérios de exclusão.

## **V.4. QUESTÕES ÉTICAS**

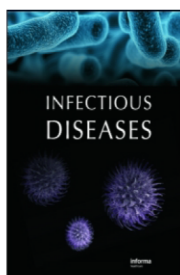
O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 1983, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Bahia (Parecer número 050/2002) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Parecer número 1447/2003) [ANEXO 1].

## **VI. ARTIGO PUBLICADO**

**Radiological findings among children with community-acquired pneumonia with exclusively viral or bacterial infection: a prospective investigation.**

Souto D, Araújo-Neto C, Nascimento-Carvalho CM.

Infect Dis (Lond). 2019 Jun 13:1-3. doi: 10.1080/23744235.2019.1627409. [Epub ahead of print]



## Radiological findings among children with community-acquired pneumonia with exclusively viral or bacterial infection: a prospective investigation

Débora Souto, César Araújo-Neto & Cristiana M. Nascimento-Carvalho

To cite this article: Débora Souto, César Araújo-Neto & Cristiana M. Nascimento-Carvalho (2019): Radiological findings among children with community-acquired pneumonia with exclusively viral or bacterial infection: a prospective investigation, *Infectious Diseases*, DOI: [10.1080/23744235.2019.1627409](https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1627409)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1627409>



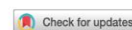
Published online: 13 Jun 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



## Radiological findings among children with community-acquired pneumonia with exclusively viral or bacterial infection: a prospective investigation

To the Editor,

We read with interest the recent article in the present journal on viral pneumonia, when the authors claim further research to improve the diagnostic accuracy [1]. Up to 85% of childhood pneumonia episodes are caused by virus and a third of children with pneumonia have evidence of viral-bacterial co-infection [2]. In this context, we aimed to assess distinct radiological findings among children aged less than 5 years hospitalized with radiologically-confirmed pneumonia with exclusively viral or bacterial infection diagnosed in a prospective and thorough investigation.

Children aged <5 years hospitalized with respiratory complaints and fever or difficulty breathing plus pulmonary infiltrate or pleural effusion on the CXR obtained upon admission read by the paediatrician on duty were prospectively evaluated from September/2003 to May/2005, at the Paediatric Emergency Department of the Federal University of Bahia hospital, in Salvador, Brazil. Initial exclusion criteria comprised chronic lung disease except asthma, other concurrent infectious diseases and suspected or diagnosed immunodeficiency (Figure 1).

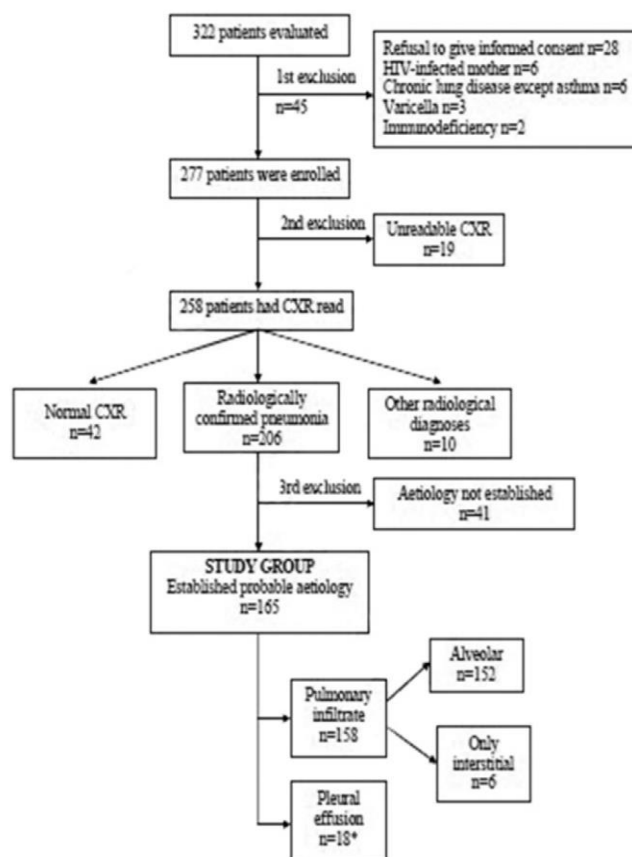
This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Bahia (Approval reference number 050/2002). Informed consent was signed by parents or legal guardians before enrolment when the recruited child was examined thoroughly and demographic, clinical and epidemiological data were recorded into standardized forms. Nasopharyngeal aspirates (NPA) and blood (for blood culture, buffy-coat and serum storage) were collected at enrolment; after 2–4 weeks, blood sample was collected again. Assay for viral and bacterial agents are described in detail in our previous report on this patient material [3].

For the purpose of this study, all CXR were read by an experienced and independent paediatric radiologist, blinded to patient's clinical data and aetiological diagnosis. Radiological findings were recorded, based on the

standardized interpretation previously published [4]. The radiological findings included pulmonary infiltrate, pleural effusion, atelectasis, hyperinflation, abscess, peribronchial thickening, pneumatocele, and pneumothorax. The pulmonary infiltrate was characterized as alveolar, interstitial or alveolar-interstitial. Alveolar infiltrate was characterized as a dense or fluffy opacity that occupies a portion or whole of a lobe or of the entire lung, which may or may not contain air-bronchogram and interstitial infiltrate was defined as linear and patchy densities in a lacy pattern [4]. Cases had radiologically-confirmed pneumonia when pulmonary infiltrate or pleural effusion was found. Results on the association between aetiological subgroups and radiologically-confirmed pneumonia or normal CXR have been previously published [3]. Therein, no result on distinct radiological findings and aetiology was presented.

The cases were categorized as exclusively viral infection when only viral infection was detected and all tests to investigate bacterial infection were negative or as bacterial infection when bacterial infection was diagnosed by at least one positive test irrespective of viral infection having also been detected. Patients with alveolar or alveolar-interstitial pulmonary infiltrate were grouped together as alveolar infiltrate; patients with interstitial infiltrate did not have pleural effusion. The subgroups were compared by using chi-square or Fisher's exact test as appropriate. The statistical tests were two-tailed, with a significance level of 0.05. The software SPSS (version 9.0) was used for analysis. Blinding at radiological reading was warranted because the aetiological tests were performed after conclusion of data collection. Cases with any missing biological sample or data were excluded.

A total of 322 patients were evaluated and 45 (14.0%) were excluded (Figure 1). Out of 277 enrolled patients, 19



**Figure 1.** Flow-chart of recruitment of children hospitalized with community-acquired pneumonia and probable aetiology. \*Out of 18 cases with pleural effusion, 7 had only pleural effusion and 11 had also alveolar infiltrate.

(6.9%) had unreadable CXR and 258 (93.1%) had the CXR read. Pneumonia was radiologically-confirmed in 206 (79.8%) cases, 42 (16.3%) patients had normal CXR and 10 (3.9%) had other radiological diagnoses. A probable aetiology was established in 165 (80.1%) patients among the 206 cases with radiologically-confirmed pneumonia. Therefore, our study group comprised those 165 patients, all of which had all aetiological tests performed (Figure 1).

Overall, the median (interquartile range) age (months) and the median (interquartile range) length of disease (days) were 18 (9–28) and 7 (4–12.5), respectively. There were 94 (57.0%) male. The most frequent complaints were cough (95.8%), fever (93.9%), and difficulty breathing (85.5%). The most common findings on physical examination upon admission were tachypnoea (83.5%), crackles (68.5%), chest indrawing (62.3%), fever (61.7%), and thoracic recession (55.6%).

Pulmonary infiltrate ( $n = 158$ ; 95.8%) and pleural effusion ( $n = 18$ ; 10.9%) were recorded (Figure 1). Out of 18 cases with pleural effusion, 7 had only pleural effusion

and 11 had also alveolar infiltrate. The pulmonary infiltrate was classified as alveolar (96.2%) or interstitial (3.8%) (Figure 1). Hyperinflation (7.9%), atelectasis (7.3%), enlarged lymph nodes (3.6%), abscess (0.6%), and pneumatocele (0.6%) were described. None had pneumothorax. An exclusively viral aetiological agent was found in 79 (47.9%) cases. Rhinovirus (24.8%), parainfluenza viruses (21.8%), RSV (19.4%), influenza viruses (12.1%), human bocavirus (10.3%), enteroviruses (6.1%), human metapneumovirus (5.5%), and adenovirus (4.8%) infections were detected. Bacterial infection was diagnosed in 86 (52.1%) cases, being sole bacterial infection in 33 cases and viral-bacterial co-infection in 53 cases. Pneumococcal (24.2%), *H. influenzae* (10.9%), *M. pneumoniae* (9.7%), *C. trachomatis* (7.9%), *M. catarrhalis* (3.8%), *S. negevensis* (1.9%), and *C. pneumoniae* (0.6%) infections were found.

Among the 152 patients with alveolar infiltrate, 81 (53.3%) and 71 (46.7%) had bacterial or exclusively viral infection, respectively. Among the 6 patients with only interstitial infiltrate, 2 (33.3%) and 4 (66.7%) had

**Table 1.** Comparison of the frequency of chest radiological findings among 165 children hospitalized with community-acquired pneumonia and established aetiology.

| Radiological characteristics        | Total<br><i>n</i> = 165 | Bacterial<br>infection<br><i>n</i> = 86 | Exclusively<br>viral infection<br><i>n</i> = 79 | <i>p</i><br>value |
|-------------------------------------|-------------------------|---|---|-------------------|
| Alveolar infiltrate                 | 152                     | 81 (53.3) <sup>a</sup>                  | 71 (46.7) <sup>a</sup>                          | .4                |
| Exclusively interstitial infiltrate | 6                       | 2 (33.3) <sup>a</sup>                   | 4 (66.7) <sup>a</sup>                           | .4                |
| Hyperinflation                      | 13                      | 4 (30.8) <sup>a</sup>                   | 9 (69.2) <sup>a</sup>                           | .1                |
| Atelectasis                         | 12                      | 4 (33.3) <sup>a</sup>                   | 8 (66.7) <sup>a</sup>                           | .2                |
| Enlarged lymph nodes                | 6                       | 2 (33.3) <sup>a</sup>                   | 4 (66.7) <sup>a</sup>                           | .4                |
| Pleural effusion                    | 18                      | 9 (50.0) <sup>a</sup>                   | 9 (50.0) <sup>a</sup>                           | .9                |

<sup>a</sup>Results as *n* (%) inside the respective radiological characteristic.

bacterial or exclusively viral infection (Table 1). Out of 86 cases with bacterial infection or 79 cases with exclusively viral infection, 81 (94.1%) and 71 (89.8%) had alveolar pulmonary infiltrate, respectively. No significant difference was found when the frequency of each radiological finding was compared between children with bacterial or exclusively viral infection (Table 1).

Notably, over 90% of our cases presented with alveolar pulmonary infiltrate. That means, over 90% of our cases had alveolar pneumonia. We did not find association between alveolar infiltrate and bacterial infection, nor between interstitial infiltrate and exclusively viral infection (Table 1). Therefore, based on our results it is not possible to infer bacterial infection due to alveolar pulmonary infiltrate, nor viral infection due to interstitial pulmonary infiltrate.

It is noteworthy that results from another childhood pneumonia aetiology study have shown that most children with alveolar pneumonia had laboratory evidence of a bacterial infection when neither blood culture among all cases nor blood DNA pneumococcal PCR were performed [5]. Moreover, those authors did not investigate infection by enteroviruses, human metapneumovirus, human bocavirus, or *S. negevensis*. According to this previous investigation, in children with solely viral pneumonia, 49% had alveolar changes and evidence of a bacterial infection was found in 71% of 137 children with alveolar infiltrates. Thus, the aetiological tests used in that study differed from the ones used in our study and we performed a broader investigation. Other investigations have previously shown that the aetiology of pneumonia in children had no significant association with the radiological pattern of infiltration on CXR [6,7]. A reservation of our study is its performance in a single centre.

In conclusion, children with radiologically-confirmed pneumonia with alveolar infiltrate may have either exclusively viral or bacterial infection. None of the evaluated radiological findings was associated with exclusively viral or bacterial infection.

## Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## Funding

This study was supported by the Bahia State Agency for Research Funding (FAPESB) under Grant number 52/2004 and the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq) under Grant number 03551-2011-9. CMN-C is a senior investigator at CNPq.

## References

- [1] Katsurada N, Nishimura Y. Viral pneumonia: which patients should we focus on? *Infect Dis*. 2019;1.
- [2] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377:1264–1275.
- [3] Nascimento-Carvalho CM, Araújo-Neto CA, Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:490–493.
- [4] 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;83:353–359.
- [5] Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002;57:438–441.
- [6] Don M, Valent F, Korppi M, et al. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int*. 2009;51:91–96.
- [7] Cevy-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1429–1436.

Débora Souto  
Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of  
Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil

César Araújo-Neto  
Department of Image Diagnosis, Federal University of Bahia  
School of Medicine, Salvador Brazil

Cristiana M. Nascimento-Carvalho  
Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of  
Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil  
Department of Pediatrics, Federal University of Bahia School of  
Medicine, Salvador, Brazil

✉ nascimentocarvalho@hotmail.com

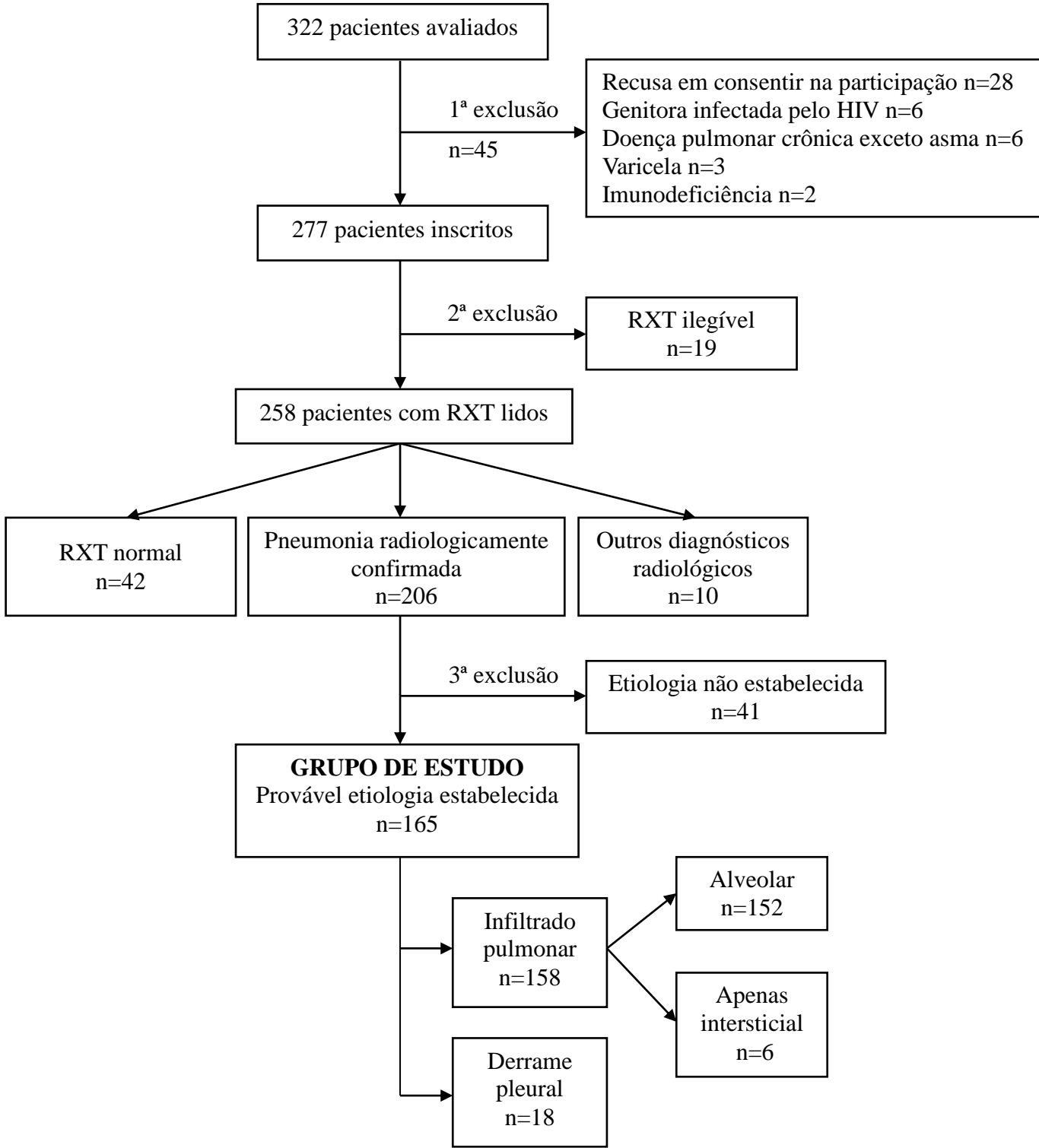
Received 22 May 2019; revised 26 May 2019; accepted  
30 May 2019

## **VII. RESULTADOS**

### **VII.1. Constituição da amostra**

Um total de 322 pacientes foram avaliados e 45 (14,0%) foram excluídos devido à recusa do responsável da criança em consentir na participação nesse estudo (n=28), filho nascido de uma mulher infectada pelo HIV ou doença pulmonar crônica, exceto asma (n=6 cada), varicela (n=3) ou imunodeficiência (n=2). Dos 277 pacientes inscritos, 19 (6,9%) possuíam radiografia torácica ilegível e 258 (93,1%) tiveram a radiografia torácica lida. A pneumonia foi confirmada radiologicamente em 206 (79,8%) casos; além disso, 42 (16,3%) pacientes apresentavam radiografia torácica normal e 10 (3,9%) tinham outros diagnósticos radiológicos. Nos 206 casos com pneumonia radiologicamente confirmada foram realizados todos os testes laboratoriais para investigação etiológica; 41 (19,9%) pacientes apresentaram os testes laboratoriais negativos e em 165 (80,1%) pacientes uma provável etiologia foi estabelecida. Portanto, nosso grupo de estudo incluiu os 165 pacientes (Figura 1).

**Figura 1. Fluxograma de recrutamento das crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade e provável etiologia estabelecida.**





## **VII.2. Características dos pacientes no momento da admissão**

No geral, a mediana (IQR) idade (meses) e a mediana (IQR) duração da doença (dias) foram 18 (9-28) e 7 (4-12,5), respectivamente. Havia 94 (57,0%) do sexo masculino. As queixas mais frequentes foram tosse (95,8%), febre (93,9%) e dificuldade respiratória (85,5%). Os achados mais comuns ao exame físico na admissão foram taquipnéia (83,5%), crepitação (68,5%), tiragem subcostal (62,3%), febre (61,7%) e tiragem intercostal (55,6%).

## **VII.3. Achados radiológicos**

Entre 165 pacientes com pneumonia radiologicamente confirmada, infiltrado pulmonar (95,8%) e derrame pleural (10,9%) foram registrados (Figura 1). O infiltrado pulmonar foi classificado como alveolar (96,2%) e somente intersticial (3,8%) (Figura 1). Dos 18 pacientes com derrame pleural, 7 apresentaram apenas derrame pleural e 11 derrame pleural associado ao infiltrado pulmonar alveolar. Hiperinsuflação (7,9%), atelectasia (7,3%), linfonodos aumentados (3,6%), abscesso (0,6%) e pneumatocele (0,6%) foram descritos. Nenhum paciente apresentou pneumotórax.

## **VII.4. Etiologia**

Um agente etiológico exclusivamente viral foi encontrado em 79 (47,9%) dos 165 casos (grupo de estudo). Foram detectadas infecções por rinovírus (24,8%), parainfluenza (21,8%), VSR (19,4%), influenza (12,1%), bocavírus humano (10,3%),

enterovírus (6,1%), metapneumovírus humano (5,5%) e adenovírus (4,8%).

A infecção bacteriana foi diagnosticada em 86 (52,1%) dos 165 casos, sendo infecção bacteriana única em 33 casos e coinfeção viral-bacteriana em 53 casos. Infecções por pneumococo (24,2%), *H. influenzae* (10,9%), *M. pneumoniae* (9,7%), *C. trachomatis* (7,9%), *M. catarrhalis* (3,8%), *S. negevensis* (1,9%) e *C. pneumoniae* (0,6%) foram identificadas. A infecção por *S. aureus* não foi detectada. O paciente com abscesso e o paciente com pneumatocele tiveram infecção bacteriana diagnosticada.

### **VII.5. Achados radiológicos versus etiologia**

Entre os 152 pacientes com infiltrado alveolar, 81 (53,3%) e 71 (46,7%) apresentavam infecção bacteriana ou exclusivamente viral. Entre os 6 pacientes com apenas infiltrado intersticial, 2 (33,3%) e 4 (66,7%) apresentaram infecção bacteriana ou exclusivamente viral (Tabela 1). Dos 86 casos com infecção bacteriana ou 79 casos com infecção exclusivamente viral, 81 (94,1%) e 71 (89,8%) tinham infiltrado pulmonar alveolar, respectivamente. Dos 13 pacientes com hiperinsuflação, 4 (30,8%) apresentaram infecção bacteriana e 9 (69,2%) exclusivamente viral. Entre os 12 pacientes que apresentaram atelectasia, 4 (33,3%) e 8 (66,7%) apresentavam infecção bacteriana ou exclusivamente viral. Hipertrofia linfonodal foi evidenciada em 6 pacientes, destes 2 (33,3%) com infecção bacteriana e 4 (66,7%) com infecção exclusivamente viral. Metade dos 18 pacientes com derrame pleural apresentou infecção exclusivamente viral (Tabela 1).

### **VII.6. Análise estatística**

Não foi encontrada diferença significativa quando comparada a frequência de cada achado radiológico (infiltrado alveolar, infiltrado exclusivamente intersticial, hiperinsuflação, atelectasia, linfonodos aumentados, derrame pleural) entre crianças com infecção bacteriana ou exclusivamente viral (Tabela 1). Curiosamente, o infiltrado alveolar era muito sensível para infecção bacteriana ou viral. Da mesma forma, infiltrado exclusivamente intersticial foi muito específico para ambas as variáveis de desfecho (Tabela 1). Todos os outros achados radiográficos foram específicos, mas não sensíveis para ambas as variáveis de desfecho.

**Tabela 1. Achados radiológicos nas 165 crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade e com provável etiologia estabelecida.**

| <b>Características radiológicas</b>    | <b>Total<br/>n=165</b> | <b>Infecção bacteriana<br/>n=86</b> | <b>Infecção exclusivamente viral<br/>n=79</b> | <b>P<br/>valor</b> | <b>Sensibilidade<br/>(para bacteriana)<br/>%</b> | <b>Especificidade<br/>(para bacteriana)<br/>%</b> | <b>Sensibilidade<br/>(para exclusivamente viral) %</b> | <b>Especificidade<br/>(para exclusivamente viral) %</b> |
|--|------------------------|-------------------------------------|---|--------------------|--|---|--|---|
| Infiltrado alveolar                    | 152                    | 81 (53,3) <sup>a</sup>              | 71 (46,7) <sup>a</sup>                        | 0,4                | 97,6<br>(92,3-99,6) <sup>b</sup>                 | 5,3<br>(1,7-12,4) <sup>b</sup>                    | 94,7<br>(87,6-98,3) <sup>b</sup>                       | 2,4<br>(0,4-7,7) <sup>b</sup>                           |
| Infiltrado exclusivamente intersticial | 6                      | 2 (33,3) <sup>a</sup>               | 4 (66,7) <sup>a</sup>                         | 0,4                | 2,4<br>(0,4-7,7) <sup>b</sup>                    | 94,7<br>(87,6-98,3) <sup>b</sup>                  | 5,3<br>(1,7-12,4) <sup>b</sup>                         | 97,6<br>(92,3-99,6) <sup>b</sup>                        |
| Hiperinsuflação                        | 13                     | 4 (30,8) <sup>a</sup>               | 9 (69,2) <sup>a</sup>                         | 0,1                | 4,7<br>(1,5-10,8) <sup>b</sup>                   | 88,6<br>(80,1-94,3) <sup>b</sup>                  | 11,4<br>(5,7-19,9) <sup>b</sup>                        | 95,3<br>(89,2-98,5) <sup>b</sup>                        |
| Atelectasia                            | 12                     | 4 (33,3) <sup>a</sup>               | 8 (66,7) <sup>a</sup>                         | 0,2                | 4,7<br>(1,5-10,8) <sup>b</sup>                   | 89,9<br>(81,7-95,2) <sup>b</sup>                  | 10,1<br>(4,8-18,3) <sup>b</sup>                        | 95,3<br>(89,2-98,5) <sup>b</sup>                        |
| Hipertrofia linfonodal                 | 6                      | 2 (33,3) <sup>a</sup>               | 4 (66,7) <sup>a</sup>                         | 0,4                | 2,3<br>(0,4-7,5) <sup>b</sup>                    | 94,9<br>(88,2-98,4) <sup>b</sup>                  | 5,1<br>(1,6-11,8) <sup>b</sup>                         | 97,7<br>(92,5-99,6) <sup>b</sup>                        |
| Derrame pleural                        | 18                     | 9 (50,0) <sup>a</sup>               | 9 (50,0) <sup>a</sup>                         | 0,9                | 10,5<br>(5,2-18,3) <sup>b</sup>                  | 88,6<br>(80,1-94,3) <sup>b</sup>                  | 11,4<br>(5,7-19,9) <sup>b</sup>                        | 89,5<br>(81,7-94,8) <sup>b</sup>                        |

<sup>a</sup>Resultados em n (%) dentro da respectiva característica radiológica.

<sup>b</sup>Intervalo de Confiança 95%.

## II. DISCUSSÃO

Detectamos que aproximadamente metade dos casos com infiltrado alveolar apresentava infecção bacteriana ou exclusivamente viral. Além disso, um terço dos casos com infiltrado intersticial apresentava infecção bacteriana, enquanto dois terços apresentavam infecção exclusivamente viral. A grande maioria dos casos com infecção bacteriana ou viral apresentou infiltrado pulmonar alveolar. De fato, nenhum achado radiográfico diferiu em frequência entre pacientes com infecção bacteriana ou exclusivamente viral (Tabela 1).

É conhecido que é muito difícil estabelecer a etiologia entre crianças hospitalizadas com PAC (Clark, 2015). Tal dificuldade deve-se a vários fatores: não é possível investigar o pulmão infectado *in situ* (Vuori-Holopainen & Peltola, 2001), múltiplos patógenos bacterianos e virais podem causar PAC (Gilani et al., 2012), todos eles podem ser abrigados na nasofaringe (Thea et al., 2017). Aqui, diferentes testes laboratoriais foram realizados para investigar cada um dos potenciais agentes causadores. Além disso, usamos amostras de soro pareadas para determinar títulos de IgG específicos contra vários micróbios bacterianos e virais. É importante ressaltar que não apenas um grande número de potenciais agentes etiológicos foi investigado, mas também que infecções bacterianas foram completamente descartadas devido aos testes laboratoriais utilizados. Todos os casos tiveram a etiologia provável estabelecida e, exceto para *S. aureus*, cada um dos agentes etiológicos pesquisados foi detectado. Quase metade dos pacientes apresentava infecção exclusivamente viral. Testes diagnósticos moleculares contribuíram para o entendimento do papel do vírus na PAC e a incidência de PAC viral tem sido subestimada (Ruuskanen et al., 2011). Com base em nossos

resultados, os vírus respiratórios podem ser reconhecidos como agentes etiológicos frequentes da PAC infantil em crianças hospitalizadas com pneumonia confirmada radiologicamente.

Notavelmente, mais de 90% dos nossos casos apresentaram infiltrado pulmonar alveolar; por outro lado, menos de 5% apresentavam apenas infiltrado pulmonar intersticial. Isso significa que mais de 90% dos nossos casos tinham PAC alveolar. Não encontramos associação entre infiltrado alveolar e infecção bacteriana (Tabela 1). Portanto, com base em nossos resultados, não é possível inferir infecção bacteriana pela presença de infiltrado pulmonar alveolar. Em um relato anterior, a etiologia bacteriana foi inferida para casos com PAC alveolar (Falup-Pecurariu et al., 2018). Essa conclusão baseou-se em características indiretas, como maior idade, saturação normal de oxigênio e respostas inflamatórias mais elevadas, como contagem de glóbulos brancos e contagem absoluta de neutrófilos, uma vez que a etiologia não foi investigada.

Vale ressaltar que os resultados de outro estudo de etiologia da PAC na infância mostraram que a maioria das crianças com pneumonia alveolar apresentava evidência laboratorial de infecção bacteriana (Virkki et al., 2002). É necessário comentar que a pesquisa do DNA do pneumococo por PCR no sangue e a hemocultura em todos os pacientes não foram realizadas; além disso, a infecção por enterovírus, metapneumovírus humano, bocavírus humano ou *S. negevensis* não foi investigada. De acordo com esta investigação anterior, em crianças com pneumonia exclusivamente viral, 49% tiveram alterações alveolares e evidências de infecção bacteriana foram encontradas em 71% das 137 crianças com infiltrados alveolares. Assim, os testes etiológicos utilizados nesse estudo diferiram dos utilizados em nosso estudo. Diferentes resultados podem ser devidos a diferenças nos testes etiológicos.

Outras investigações mostraram que a etiologia da PAC em crianças não teve

associação significativa com o aspecto do infiltrado na radiografia torácica. Don et al. (2009) não evidenciaram associação entre o padrão do infiltrado na RXT e a etiologia da PAC, agrupada como pneumocócica, bacteriana atípica e viral em estudo prospectivo com 125 crianças, exceto recém-nascidos, previamente saudáveis. O grupo de estudo foi composto por 68 pacientes com etiologia estabelecida e PAC radiologicamente confirmada. Nesse estudo, os infiltrados alveolares não foram associados a etiologia, mas foram associados a níveis elevados nos quatro marcadores inespecíficos avaliados, proteína C reativa, procalcitonina, velocidade de hemossedimentação e contagem de leucócitos. Cevey-Macherel et al. (2009) estudaram, prospectivamente, crianças imunocompetentes, com idades entre 2 meses e 5 anos, hospitalizadas por pneumonia, para elucidar fatores que poderiam ajudar o clínico a diferenciar a pneumonia viral da bacteriana, 99 pacientes foram incluídos com identificação do agente etiológico em 86% dos casos. Nesse trabalho também não houve associação entre os achados radiológicos e gravidade ou etiologia da pneumonia, porém marcadores de fase aguda, como proteína C reativa e procalcitonina, foram significativamente maiores na infecção bacteriana, independentemente da presença ou ausência de coinfeção viral.

### **VIII.1. Limitações do estudo**

Nossos resultados devem ser vistos com algumas reservas. A etiologia foi estabelecida com base na probabilidade suportada pelas melhores investigações disponíveis, uma vez que o tecido pulmonar não foi estudado por razões éticas. Analisamos os achados radiológicos do tórax apenas na admissão; mais observações durante a hospitalização poderiam apresentar resultados diferentes. A leitura da radiografia torácica foi realizada de forma independente por apenas um radiologista

pediátrico. No entanto, este observador era muito experiente e treinado. O estudo foi realizado em apenas um centro e a amplitude do IC95% poderia ser reduzida se tivéssemos uma amostra maior de pacientes.



## **IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO**

Avaliar a padronização dos métodos de diagnóstico etiológico da PAC para otimizar o valor epidemiológico dos resultados dos estudos sobre etiologia.

Avaliar um grupo maior de pacientes com PAC confirmada radiologicamente e etiologia estabelecida através de amplo painel de investigação.

## **X. CONCLUSÕES**

Crianças, menores de cinco anos de idade, hospitalizadas com PAC confirmada radiologicamente com infiltrado alveolar podem ter infecção bacteriana ou exclusivamente viral.

Nenhum dos achados radiológicos avaliados nesse estudo esteve associado à infecção bacteriana ou viral.

## XI. SUMMARY

RADIOLOGICAL ASPECTS AND AETIOLOGY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: A PROSPECTIVE STUDY. Background: community-acquired pneumonia (CAP) remains one of the main causes of death and a common cause of hospital admission in children under-5 years worldwide. Objective: to assess radiological findings among children with CAP with bacterial or exclusively viral infection. Methods: prospective cross-sectional study, conducted at the Paediatric Emergency Department of the Federal University of Bahia Hospital, in Salvador, Brazil. Children under-5 years hospitalized with radiologically-confirmed CAP were evaluated. Collection of nasopharyngeal aspirate, acute blood culture, buffy-coat and paired serum samples (2-4 weeks apart) to investigate aetiology (11 viruses, 8 bacteria). Chest radiograph (CXR) was obtained upon admission, when clinical data were collected. CXR was read by an independent paediatric radiologist blinded to clinical and aetiological information. Results: of 165 patients, 158 (95.8%) and 18 (10.9%) had pulmonary infiltrate and pleural effusion, respectively. Pulmonary infiltrate was classified as alveolar (n=152) or only interstitial (n=6). Patients with only interstitial infiltrate did not have pleural effusion. Hyperinflation (7.9%), atelectasis (7.3%), enlarged lymph nodes (3.6%), abscess (0.6%), and pneumatocele (0.6%) were described. Overall, median (IQR) age and length of disease were 18 (9-28) months and 7 (4-12.5) days, respectively and bacterial (n=86; 52.1%) and exclusively viral (n=79; 47.9%) infections were diagnosed. Among 152 patients with alveolar infiltrate, 53.3% and 46.7% had bacterial or exclusively viral infection, respectively. Among 6 patients with only interstitial infiltrate, 33.3% and 66.7% had bacterial or exclusively viral infection,

respectively. No significant difference was found when the frequency each radiological finding was compared between children with bacterial or exclusively viral infection.

Conclusion: no radiological finding is associated with bacterial or viral infection.

Key words: 1. Acute respiratory infection; 2. Child; 3. Lower respiratory tract infection; 4. Lung disease; 5. Pneumonia radiography.

## XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atkinson TP, Waites KB. *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J*, 33: 92-4, 2014.
2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson 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 Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 53: 25-76, 2011.
3. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, Kaiser L, Krahenbuhl JD, Gehri M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*, 168: 1429-36, 2009.
4. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, de Campo M, Greenberg D, Lagos R, Lucero M, Madhi SA, O'Brien KL, Obaro S, Steinhoff MC. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ*, 83: 353-9, 2005.
5. Chiappini E, Venturini E, Galli L, Novelli V, de Martino M. Diagnostic features of community-acquired pneumonia in children: what's new? *Acta Paediatr*, 102: 17-24, 2013.

6. Clark JE. Determining the microbiological cause of a chest infection. *Arch Dis Child*, 100: 193-7, 2015.
7. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int*, 51: 91-6, 2009.
8. Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acquired pneumonia - a prospective UK study. *Arch Dis Child*, 83: 408-12, 2000.
9. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child*, 91: 351-6, 2006.
10. Falup-Pecurariu OG, Diez-Domingo J, Esposito S, Finn A, Rodrigues F, Spoulou V, Syrogiannopoulos GA, Usonis V, Greenberg D, CAP-PRI. Clinical and laboratory features of children with community-acquired pneumonia are associated with distinct radiographic presentation. *Eur J Pediatr*, 177: 1111-20, 2018.
11. Fancourt N, Deloria Knoll M, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammitt LL, Howie SRC, Kotloff KL, Levine OS, Madhi SA, Murdoch DR, Scott JAG, Thea DM, Awori JO, Barger-Kamate B, Chipeta J, DeLuca AN, Diallo M, Driscoll AJ, Ebruke BE, Higdon MM, Jahan Y, Karron RA, Mahomed N, Moore DP, Nahar K, Naorat S, Ominde MS, Park DE, Prosperi C, Wa Somwe S, Thamthitawat S, Zaman SMA, Zeger SL, O'Brien KL; PERCH Study Group. Chest radiograph findings in childhood pneumonia cases from the multisite PERCH study. *Clin Infect Dis*, 64: S262-70, 2017.
12. Gilani Z, Kwong YD, Levine OS, Deloria-Knoll M, Scott JA, O'Brien KL, Feikin DR. A literature review and survey of childhood pneumonia etiology studies: 2000-2010. *Clin Infect Dis*, 54: 102-8, 2012.
13. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12. ed. Elsevier

- Saunders: Philadelphia, 2011.
14. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 66: ii1-23, 2011.
  15. Husain NA. The Lung. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (ed.), *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8. ed., Elsevier Saunders: Philadelphia, 677p., 2010.
  16. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ*, 156: 703-11, 1997.
  17. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*, 19: 293-8, 2000.
  18. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S. Comparison of radiological findings and microbial etiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr*, 82: 360-3, 1993.
  19. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr*, 97: 943-7, 2008.
  20. Korppi M, Jartti T, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Serologic diagnosis of human bocavirus infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 29: 387, 2010.
  21. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*, 385: 430-40, 2015.

22. Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, Blomqvist S, Hyypiä T, Arstila P. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol*, 36: 539-42, 1998.
23. Marostica PJC, Stein RT. Community-acquired bacterial pneumonia. In: Wilmott RW, Boat TF, Bush A, Chernick V, Deterding RR, Ratjen F (ed.), *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 8. ed., Elsevier Saunders: Philadelphia, 461-70p., 2012.
24. Morré SA, Munk C, Persson K, Krüger-Kjaer S, van Dijk R, Meijer CJ, van Den Brule AJ. Comparison of three commercially available peptide-based immunoglobulin G (IgG) and IgA assays to microimmunofluorescence assay for detection of *Chlamydia trachomatis* antibodies. *J Clin Microbiol*, 40: 584-7, 2002.
25. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, Feikin DR, Mackenzie GA, Moïsi JC, Roca A, Baggett HC, Zaman SM, Singleton RJ, Lucero MG, Chandran A, Gentile A, Cohen C, Krishnan A, Bhutta ZA, Arguedas A, Clara AW, Andrade AL, Ope M, Ruvinsky RO, Hortal M, McCracken JP, Madhi SA, Bruce N, Qazi SA, Morris SS, El Arifeen S, Weber MW, Scott JA, Brooks WA, Breiman RF, Campbell H; Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*, 381: 1380-90, 2013.
26. 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*, 32: 1281-2, 2013.



27. Nascimento-Carvalho CM, Araújo-Neto CA, Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. *Pediatr Infect Dis J*, 34: 490-3, 2015.
28. Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR, Sobral LS, Viriato D, Souza AL, Saukkoriipi A, Paldanius M, Vainionpää R, Leinonen M, Ruuskanen O. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J*, 27: 939-41, 2008.
29. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Paldanius M, Barral A, Araújo-Neto CA, Saukkoriipi A, Vainionpää R, Leinonen M, Ruuskanen O. *Simkania negevensis* infection among Brazilian children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Infect*, 58: 250-3, 2009.
30. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Ruuskanen O, Lappalainen M. Sole infection by human metapneumovirus among children with radiographically diagnosed community-acquired pneumonia in a tropical region. *Influenza Other Respir Viruses*, 5: 285-7, 2011.
31. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Meriluoto M, Kemppainen K, Kantola K, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus infection diagnosed serologically among children admitted to hospital with community-acquired pneumonia in a tropical region. *J Med Virol*, 84: 253-8, 2012.
32. Nohynek H, Eskola J, Kleemola M, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M. Bacterial antibody assays in the diagnosis of acute lower respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 14: 478-84, 1995.
33. O'Grady KA, Torzillo PJ, Frawley K, Chang AB. The radiological diagnosis of pneumonia in children. *pneumonia*, 5: 38-51, 2014.

34. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*, 377: 1264-75, 2011.
35. Saukkoriipi A, Palmu A, Kilpi T, Leinonen M. Real-time quantitative PCR for the detection of *Streptococcus pneumoniae* in the middle ear fluid of children with acute otitis media. *Mol Cell Probes*, 16: 385-90, 2002.
36. Stein RT, Marostica PJC. Community-acquired pneumonia: a review and recent advances. *Pediatr Pulmonol*, 42: 1095–103, 2007.
37. Swingler GH. Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review. *Clin Pediatr*, 39: 627-33, 2000.
38. Thea DM, Seidenberg P, Park DE, Mwananyanda L, Fu W, Shi Q, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Howie SRC, Knoll MD, Kotloff KL, Levine OS, Madhi SA, O'Brien KL, Scott JAG, Antonio M, Awori JO, Baillie VL, DeLuca AN, Driscoll AJ, Higdon MM, Hossain L, Jahan Y, Karron RA, Kazungu S, Li M, Moore DP, Morpeth SC, Ofordile O, Prosperi C, Sangwichian O, Sawatwong P, Sylla M, Tapia MD, Zeger SL, Murdoch DR, Hammitt LL; PERCH Study Group. Limited utility of polymerase chain reaction in induced sputum specimens for determining the causes of childhood pneumonia in resource-poor settings: findings from the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. *Clin Infect Dis*, 64: S289-300, 2017.
39. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*, 57: 438-41, 2002.
40. Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis*, 32: 715-

26, 2001.

41. World Health Organization. *Pocket Book of Hospital Care for Children*. Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2. ed. World Health Organization: Geneva, 412p., 2013. Disponível em: <[http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/child\\_hospital\\_care/en/index.html](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/index.html)>. Acesso em: 4 de junho de 2013.
42. Yamaguchi T, Yamazaki T, Inoue M, Mashida C, Kawagoe K, Ogawa M, Shiga S, Nakagawa Y, Kishimoto T, Kurane I, Ouchi K, Ohzeki T. Prevalence of antibodies against *Simkania negevensis* in a healthy Japanese population determined by the microimmunofluorescence test. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 43: 21-7, 2005.

### **XIII. APÊNDICES E ANEXOS**

APÊNDICE 1. Termo de consentimento livre e esclarecido

APÊNDICE 2. Formulário de avaliação clínica

ANEXO 1. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela Comissão Nacional  
de Ética em Pesquisa

## APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO:

Título do projeto de pesquisa: Estudo da Etiologia de Pneumonia Adquirida na Comunidade por Métodos Específicos e Não Invasivos em Crianças Brasileiras Hospitalizadas

A recusa à presente autorização em nada repercutirá sobre a assistência à saúde a ser prestada ao paciente.

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

Eu, ....., fui procurado(a) pela Profa. Cristiana Nascimento de Carvalho da Faculdade de Medicina do Estado da Bahia, CRM 9371, 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. Este estudo busca realizar esta investigação através da análise de duas amostras de 3,0ml de sangue venoso coletadas com intervalo de 2 semanas 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 quatro vales-transportes para o retorno duas semanas após a primeira avaliação.

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 independente da participação no estudo.

### CONSENTIMENTO

Autorizo a inclusão do menor \_\_\_\_\_ sob a minha responsabilidade no estudo intitulado Estudo da Etiologia de Pneumonia Adquirida na Comunidade por Métodos Específicos e Não Invasivos em Crianças Brasileiras Hospitalizadas.

---

Assinatura de um dos pais / guardiões

---

Assinatura do Médico

---

Assinatura da testemunha

---

Local e data

**DOCUMENTO EM DUAS VIAS, UMA PARA SER ENTREGUE A PESSOA  
OU AO RESPONSÁVEL QUE VAI PARTICIPAR DA PESQUISA.**



ID: \_\_\_\_

5. A criança tem? Há quanto tempo?

- 5.1. Tosse {CTOS} Sim: \_\_\_\_\_(00)Não (99)NS/NR
- 5.2. Febre {CFIEBRE} Sim: \_\_\_\_\_(00)Não (99)NS/NR
- 5.3. Dificuldade para respirar {CDIFRESP} Sim: \_\_\_\_\_(00)Não (99)NS/NR
- 5.4. Sibilos {CSILBI} Sim: \_\_\_\_\_(00)Não (99)NS/NR
- 5.5. Ausência de ingesta {CTOMALIQ} Sim: \_\_\_\_\_(00)Não (99)NS/NR
- 5.6. Vômitos {CVOMIT} Sim: \_\_\_\_\_(00)Não (99)NS/NR
- 5.7. Convulsões {CCONVUL} Sim: \_\_\_\_\_(00)Não (99)NS/NR
- 5.8. Outros {COTROS} Sim: \_\_\_\_\_(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<br>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<br>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,<br>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 últimas 2 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} 1a vez_____ (99)NS/NR<br>{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. Ausculta:

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: {CSOPLLOT}

(0)Não (1)Sim, onde: {CLOCALST} (9)NS/NR

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

20.7. Bulhas cadfacas: {CRUIDOS}

(0)Normais (1)Anormais, onde: {CLOCALR} (9)NS/NR

20.8. Sopro: {CSOPLO}

(0)Não (1)Sim, onde: {CLOCALSP} (9)NS/NR

21. Abdomen:

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: Cianose: {CCYANOSIS} (0)Não (1)Sim central (2)Sim periférica (9)NS/NR

**ANEXO 1. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA E PELA  
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA**



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

**PARECER Nº 1447/2003**

**Registro CONEP: 7129** (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto )

**Registro CEP: 050/02**

**Processo nº 25000.159018/2002-18**

**Projeto de Pesquisa:** "Estudo da etiologia de pneumonia adquirida na comunidade por métodos específicos e não invasivos em crianças brasileiras hospitalizadas".

**Pesquisador Responsável :** DRª. Cristina Maria Costa Nascimento de Carvalho

**Instituição:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos / UFBA

**Área Temática Especial :** Cooperação estrangeira

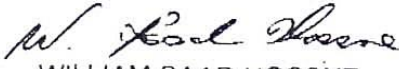
Ao se proceder à análise das respostas às considerações da CONEP no Parecer nº 257/2003, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a) foram atendidas as solicitações do referido parecer.;
- b) o projeto preenche, de modo geral, os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.;
- c) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada .

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

**Situação :** Projeto aprovado

Brasília, 10 de setembro de 2003

  
WILLIAM SAAD HOSSNE  
Coordenador da CONEP/CNS/MS



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP  
**FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**  
 (versão outubro/99) Para preencher o documento, use as indicações da página 2.

|  |                                      |  |  |
|--|--------------------------------------|--|--|
| 1. Projeto de Pesquisa: Estudo da Etiologia de Pneumonia Adquirida na Comunidade por Métodos Específicos e Não Invasivos em Crianças Brasileiras Hospitalizadas  |                                      |  |  |
| 2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso)<br>Ciências da Saúde - Medicina   |                                      | 3. Código:<br>4.01   | 4. Nível: ( Só áreas do conhecimento 4 )<br>D, E             |
| 5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso)  |                                      | 6. Código(s):  | 7. Fase: (Só área temática 3) I ( ) II ( )<br>III ( ) IV ( ) |
| 8. Unitermos: ( 3 opções )<br>Pneumonia, Etiologia, <i>Streptococcus pneumoniae</i>  |                                      |  |  |
| <b>SUJEITOS DA PESQUISA</b>  |                                      |  |  |
| 9. Número de sujeitos 300<br>No Centro : 300<br>Total: 300   |                                      | 10. Grupos Especiais : <18 anos ( x ) Portador de Deficiência Mental ( ) Embrião/Feto ( ) Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) ( ) Outros ( ) Não se aplica ( ) |  |
| <b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>   |                                      |  |  |
| 11. Nome:<br>Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho  |                                      |  |  |
| 12. Identidade:<br>1.771.521-09  | 13. CPF :<br>242.644.315-49          | 19. Endereço (Rua, n.º): Prof.<br>Aristides Novis  | No. 105/ apto. 1201B São Lázaro                              |
| 14. Nacionalidade:<br>Brasileira   | 15. Profissão:<br>Médica / Professor | 20. CEP:<br>40.210-630   | 21. Cidade:<br>Salvador                                      |
| 16. Maior Titulação:<br>Doutor   | 17. Cargo:<br>Professor Adjunto      | 23. Fone:<br>71.2357869  | 24. Fax:<br>71.2357869                                       |
| 18. Instituição a que pertence:<br>Universidade Federal da Bahia   |                                      | 25. Email:<br>nascimento-carvalho@hotmail.com  |  |
| <b>Termo de Compromisso:</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.<br>Data: <u>18/02/2002</u> |                                      |  |  |
| <b>INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO</b>   |                                      |  |  |
| 26. Nome:<br>Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira  |                                      | 29. Endereço (Rua, nº):<br>Rua Padre Feijó, s/n - Canela   |  |
| 27. Unidade/Orgão:<br>Pediatria  | 30. CEP:<br>40.110-160               | 31. Cidade:<br>Salvador  | 32. U.F.<br>Bahia  |
| 28. Participação Estrangeira: Sim ( x ) Não ( )  |                                      | 33. Fone: 71.3396102/6108  |  |
| 34. Fax: 71.3396100  |                                      | 35. Projeto Multicêntrico: Sim ( ) Não ( x ) Nacional ( ) Internacional ( ) (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)   |  |
| <b>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição):</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.<br>Nome: <u>VANDA MA MOTA DE MERANDA</u> Cargo: <u>Coordenadora do C.P.P.H.O.</u><br>Data: <u>18/02/2002</u>                      |                                      |  |  |
| <b>PATROCINADOR</b>  |                                      |  |  |
| Não se aplica (3) 229  |                                      |  |  |
| 36. Nome: PRODOC   |                                      | 39. Endereço<br>Rua Basílio da Gama, 6 - Canela  |  |
| 37. Responsável: Profa. Maria Hilda  |                                      | 40. CEP:<br>40.110-040   | 41. Cidade:<br>Salvador                                      |
| 38. Cargo/Função: Coordenador de Pesquisa  |                                      | 43. Fone: 71.3365151   | 42. UF:<br>Bahia   |
| 44. Fax: 71.3363563  |                                      | 48. Não Aprovado ( )   |  |
| <b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP</b>   |                                      |  |  |
| 45. Data de Entrada:<br><u>05/03/02</u>  | 46. Registro no CEP:<br>050/02       | 47. Conclusão: Aprovado (x)<br>Data: <u>05/06/02</u>   | 48. Não Aprovado ( )<br>Data: / /                            |
| 49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para:<br>Data: / / Data: / /   |                                      |  |  |
| Encaminhado a CONEP:<br>50. Os dados acima para registro ( ) 51. O projeto para apreciação ( )<br>52. Data: / /  |                                      | 53. Coordenador/Nome: <u>Maria Theresa de Medeiros</u><br>Assinatura: <u>Paulo Cesar</u><br>Anexo o parecer consubstanciado  |  |
| <b>COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP</b>  |                                      |  |  |
| 54. Nº Expediente : 56. Data Recebimento :   |                                      | 57. Registro na CONEP:   |  |
| 55. Processo :   |                                      |  |  |
| 58. Observações:   |                                      |  |  |

APROVADO pelo CEP.  
 HUPES/UFBA.  
 05/06/02