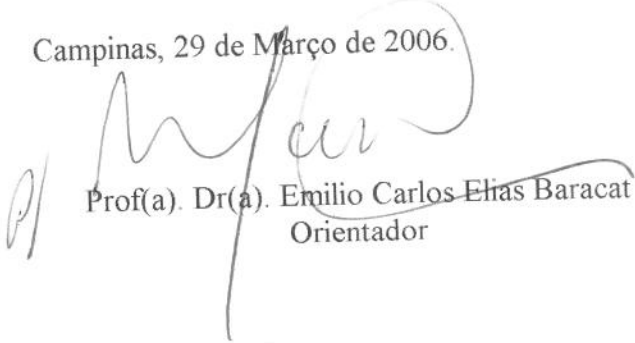


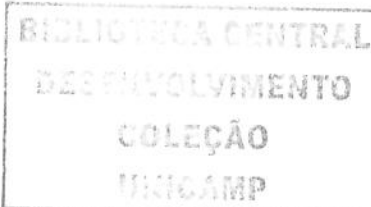
ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS
E LABORATORIAIS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS
SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM CRIANÇAS MENORES
DE UM ANO, INTERNADAS COM DOENÇA
RESPIRATÓRIA AGUDA**

Este exemplar corresponde à versão final do exemplar da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria.

Campinas, 29 de Março de 2006.


Prof(a). Dr(a). Emilio Carlos Elias Baracat
Orientador



ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS
E LABORATORIAIS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS
SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM CRIANÇAS MENORES
DE UM ANO, INTERNADAS COM DOENÇA
RESPIRATÓRIA AGUDA**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de
concentração em Saúde da Criança e do Adolescente*

ORIENTADOR: PROF. DR. EMÍLIO CARLOS ELIAS BARACAT

CO- ORIENTADORA: PROFA. DRA. CLARICE WEIS ARNS

CAMPINAS

2006

iii



UNIDADE BC
CHAMADA UNICAMP
R358a
EX
OMBO BC/ 70049
ROC 16.123-06
D X
REÇO 11.00
ATA 226966
CPD

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R358a Riccetto, Adriana Gut Lopes
Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de um ano, internadas com doença respiratória aguda / Adriana Gut Lopes Riccetto.
Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientadores : Emilio Carlos Elias Baracat, Clarice Weis Arns
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Respiração Artificial. 2. Infecções Respiratórias. 3. Vírus Sincicial Respiratório. 4. Fatores de risco. I. Baracat, Emilio Carlos Elias. II. Arns, Clarice Weis. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Sln/fcm

Título em ingles : Epidemiological, clinical and laboratorial aspects of respiratory syncytial virus infection in hospitalized infants

Keywords: • Respiration, Artificial
• Respiratory Tract Infections
• Respiratory Syncytial Viruses
• Risk factors

Área de concentração : Saúde da criança e do Adolescente

Titulação: Doutrado

Banca examinadora: Prof Dr Emilio Carlos Elias Baracat
Prof Dr José Dirceu Ribeiro
Profa. Dra. Antonia Tersinha Tresoldi
Prof Dr Eurico Arruda Neto
Profa. Dra. Sandra Elisabete Vieira

Data da defesa: 29/03/2006

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

ORIENTADOR: Prof. Dr. EMÍLIO CARLOS ELIAS BARACAT
CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. CLARICE WEIS ARNS

MEMBROS:

- 1. Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**
- 2. Profa. Dra. Antonia Teresinha Tresoldi**
- 3. Prof. Dr. Eurico Arruda Neto**
- 4. Profa. Dra. Sandra Elisabete Vieira**

**Curso de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas.**

DATA: 29/03/2006

DEDICATÓRIA

Para meus filhos Eduardo e Luisa

Ao meu orientador, Prof. Dr. Emilio Carlos Elias Baracat, que acreditou na viabilidade de um projeto totalmente novo para nós, e, sem nunca desanimar, conduziu-nos a resultados que superaram as expectativas iniciais. Agradeço particularmente sua disponibilidade para trabalhar ao meu lado na coleta dos exames e na avaliação dos pacientes, atuando como professor e como amigo, sempre tolerante com minha impaciência.

À minha co-orientadora Profa. Dra. Clarice Weis Arns, que com grande entusiasmo acolheu esta idéia e de forma muito carinhosa trabalhou conosco, disponibilizando recursos materiais e humanos para a realização da parte laboratorial deste estudo, na pessoa de Renata Servan de Almeida (aluna de pós-graduação que executou o teste de imunofluorescência) e dos demais funcionários do Laboratório de Virologia Animal do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), especialmente o Sr. Geneci, que me auxiliou na conservação do material colhido dos pequenos pacientes.

Ao diretor do Instituto de Química na época, Prof. Dr. Francisco Assis Machado Reis e aos funcionários Sebastião Pereira e Lourival Pimpim, por viabilizarem a obtenção do nitrogênio líquido utilizado na conservação das amostras laboratoriais.

À Profa. Dra. Roseli Calil, presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (Caism), que possibilitou contatos fundamentais para a realização desta tese.

Ao Prof. Dr. Eurico de Arruda Neto, responsável pelo Laboratório de Virologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, que abriu as portas de seu laboratório, e, na figura de sua funcionária Pitty, proporcionou-me conhecimentos práticos muito valiosos para o andamento inicial dos trabalhos.

Às equipes médica, de enfermagem e demais funcionários dos setores de apoio da Unidade de Emergência Referenciada, da Enfermaria de Pediatria, da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e do Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas da Unicamp, e da Unidade de Emergência Referenciada, Enfermaria de Pediatria e Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Estadual de Sumaré, onde foi realizada a parte clínica deste estudo.

Particularmente aos colegas médicos da Unidade de Emergência Referenciada em Pediatria do HC Unicamp, Dr. Marcelo Conrado dos Reis, Dra. Rachel Alvarenga Queiroz, Prof. Marcelo Barciella Brandão, Dra. Andréa Mello Fraga, Dr. Fernando Belluomini e Profa. Dra. Denise Barbieri Marmo, pela compreensão com os momentos de dedicação a esta tese.

À Profa. Dra. Mariana Porto Zambon, responsável pela Unidade de Emergência Referenciada em Pediatria, à Profa. Dra. Antonia Teresinha Tresoldi, chefe da Enfermaria de Pediatria do HC Unicamp, ao Dr. Carlos Eduardo Lopes, responsável pela Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, e ao Dr. Fernando Belluomini, responsável pela Área de Pediatria do Hospital Estadual de Sumaré, pelo estímulo e livre acesso aos pacientes destas unidades.

Ao superintendente do Hospital de Clínicas da Unicamp na época, Prof. Dr. Ivan Toro, e ao Prof. Dr. Lair Zambon, superintendente do Hospital Estadual de Sumaré, pelo livre acesso aos referidos hospitais e seus pacientes.

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, que desde o primeiro momento foi o maior entusiasta desta tese e, com seus inúmeros conhecimentos, foi de fundamental importância para a realização deste trabalho e para meu crescimento pessoal.

Ao Prof. Dr. Marcos Nolasco da Silva, que nos auxiliou na correção, tradução e apresentação dos artigos derivados desta tese, colocando a nossa disposição, sempre com muita boa vontade, os seus conhecimentos.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, que foi meu orientador de mestrado e que me ensinou muitas coisas, fundamentais para a realização desta tese de doutorado; que também nos auxiliou avaliando os dados estatísticos apresentados.

Aos demais professores da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas que me proporcionaram sólida formação.

À estatística Cleide Aparecida Moreira Silva, do Setor de Estatística da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pela realização e revisão da análise estatística desta tese.

À Câmara de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, especialmente às funcionárias Cidinha, Valéria e Elaine Corradello e aos demais funcionários da Diretoria de Apoio Didático, Científico e Computacional da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo auxílio na correção, tradução, organização e preparação do material de apresentação da tese.

À Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, na pessoa do Prof. Dr. Antonio de Azevedo Barros Filho e da secretária Simone Cristina Ferreira, pelo auxílio na condução dos trâmites necessários à defesa da tese.

Aos meus familiares, especialmente aos meus pais, Anésia e Antonio, que sempre me apoiaram mesmo contra todas as evidências em contrário. Ao meu esposo, Cássio, que me proporcionou a retarguarda necessária para que eu pudesse me dedicar a esta atividade científica e me auxiliou na revisão deste trabalho. Aos meus filhos Eduardo e Luísa, que com seus sorrisos, me incentivavam a não desanimar.

Às crianças e seus pais, que participaram deste estudo e contribuíram para a obtenção deste título.

E depois de todo o trabalho, agradeço a Deus, por colocar em meu caminho tantas pessoas boas, que em tudo me ajudaram.

*“Morre lentamente,
quem abandona um projeto antes de iniciá-lo,
não pergunta sobre um assunto que desconhece
ou não responde quando lhe indagam sobre algo que sabe.
Evitemos a morte em doses suaves,
recordando sempre que estar vivo exige um esforço muito maior
que o simples fato de respirar.
Somente a perseverança fará com que conquistemos um estágio
esplêndido de felicidade.”*

Pablo Neruda

	PÁG.
RESUMO	xxxv
ABSTRACT	xxxix
1- INTRODUÇÃO	43
1.1- Aspectos gerais	45
1.2- O vírus sincicial respiratório	47
1.2.1- Epidemiologia e sazonalidade.....	47
1.2.2- Características virais.....	48
1.2.3- Quadro clínico e evolução.....	50
1.2.4- Diagnóstico laboratorial.....	52
1.2.5- Resposta imunológica associada à infecção pelo vírus sincicial respiratório.....	53
1.2.6- Terapêutica e prevenção.....	54
1.3- Justificativa do estudo	56
2- OBJETIVOS	57
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS	61
3.1- Locais	63
3.2- Elaboração do projeto	63
3.2.1- Cálculo do tamanho amostral.....	63
3.2.2- Termo de consentimento e aprovação pelo Comitê de Ética.....	64
3.3- Critérios de inclusão	64
3.4- Critérios de exclusão	64

3.5- Questionário.....	65
3.6- Registro dos dados de exame físico.....	66
3.7- Pesquisa do vírus sincicial respiratório.....	66
3.7.1- Coleta da amostra de secreção nasofaríngea.....	66
3.7.2- Armazenagem.....	66
3.7.3- Análise laboratorial.....	67
3.8- Análise comparativa dos grupos, segundo necessidade de ventilação mecânica e pesquisa positiva para o vírus sincicial respiratório.....	67
3.9- Acompanhamento.....	67
3.10- Banco de dados.....	68
3.11- Análise estatística.....	69
4- RESULTADOS.....	71
4.1- Análise dos dados epidemiológicos.....	73
4.2- Análise dos dados clínicos e evolutivos.....	75
4.3- Pesquisa do vírus sincicial respiratório.....	75
4.4- Análise comparativa entre grupos de pacientes, segundo necessidade de ventilação pulmonar mecânica e resultado de pesquisa do vírus sincicial respiratório.....	76
4.5- Evolução clínica ambulatorial dos pacientes submetidos à ventilação mecânica e dos pacientes com pesquisa positiva para o vírus sincicial respiratório.....	81
5- DISCUSSÃO.....	85
5.1- Considerações iniciais.....	87
5.1.1- Incidência do VSR.....	87
5.1.2- Necessidade de ventilação pulmonar mecânica.....	88

5.2- Aspectos epidemiológicos.....	89
5.2.1- Idade e gênero.....	89
5.2.2- Idade gestacional, peso ao nascer e aleitamento materno.....	91
5.2.3- Idade materna e escolaridade materna.....	92
5.2.4- Renda per capita, aglomeração e tabagismo no domicílio.....	93
5.3- Exame físico e evolução durante a hospitalização.....	94
5.4- Retornos ambulatoriais e re-admissões hospitalares.....	96
5.5- Considerações finais.....	99
6- CONCLUSÃO.....	103
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107
8- ANEXOS.....	123
Anexo 1- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	125
Anexo 2- Questionário.....	126
Anexo 3- Dados do exame físico.....	127
Anexo 4- Valores normais dos sinais vitais na faixa etária pediátrica, segundo peso e idade.....	128
Anexo 5- Ficha de avaliação 7,15 e 30 dias após a avaliação inicial.....	129
Anexo 6- Carta de convocação.....	130
9- APÊNDICES.....	131
Tabelas.....	133

LISTA DE ABREVIATURAS

Caism	Centro de atenção integral à saúde da mulher
CCA	Chimpanzee coryza agent
CI	Confidence interval
DIF	Direct immunofluorescence assay
g	Gramas
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital de Clínicas
HES	Hospital Estadual de Sumaré
IC	Intervalo de confiança
IF	Imunofluorescência
IFD	Imunofluorescência direta
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
LVA	Laboratório de Virologia Animal
MPV	Mechanical pulmonary ventilation
OMS	Organização Mundial de Saúde
Opas	Organização Panamericana de Saúde
O ₂	Oxigênio
p	Probabilidade
PCR	Reação de polimerase em cadeia
RR	Risco relativo ou relative risk

RSV	Respiratory syncytial virus
VPM	Ventilação pulmonar mecânica
VRSH	Vírus respiratório sincicial humano
VSR	Vírus sincicial respiratório
TR-FIA	Imunofluorescência de resolução por tempo
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE NOTAÇÕES

$>$	Maior
$\geq$	Maior ou igual
$<$	Menor
$\leq$	Menor ou igual
$-$	Negativo
$\%$	Porcentagem
$+$	Positivo
$\times$	Versus

	<i>PÁG.</i>
Tabela I- Associação entre variáveis epidemiológicas e evolução para ventilação mecânica em 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa.....	77
Tabela II- Associação entre variáveis clínicas e evolução para ventilação mecânica em 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa...	78
Tabela III- Associação entre variáveis epidemiológicas e pesquisa de VSR por imunofluorescência direta (IFD) em secreção nasofaríngea de 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa.....	79
Tabela IV- Associação entre variáveis clínicas e pesquisa de VSR por imunofluorescência direta (IFD) em secreção nasofaríngea de 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa.....	80
Tabela V- Associação entre evolução para ventilação pulmonar mecânica (VPM) e pesquisa de VSR por imunofluorescência direta (IFD) em secreção nasofaríngea de 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa.....	81
Tabela VI- Análise comparativa entre lactentes não sibilantes e sibilantes intermitentes na evolução clínica tardia dos 26 pacientes submetidos à VPM e/ou com IFD positiva para VSR.....	82
Tabela VII- Análise comparativa entre lactentes não sibilantes e sibilantes persistentes leves e moderados na evolução clínica tardia dos 26 pacientes submetidos à VPM e/ou com IFD positiva para VSR.....	83

Tabela 1-	Distribuição, segundo idade em meses, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	133
Tabela 2-	Distribuição, segundo peso ao nascer, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	133
Tabela 3-	Distribuição, segundo idade gestacional, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	134
Tabela 4-	Distribuição, segundo tempo de aleitamento materno, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	134
Tabela 5-	Distribuição, segundo presença de doenças concomitantes, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	134
Tabela 6-	Distribuição, segundo renda per capita (em salário- mínimo), das famílias dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	135
Tabela 7-	Distribuição, segundo idade materna, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	135
Tabela 8-	Distribuição, segundo escolaridade materna, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	135
Tabela 9-	Distribuição, segundo achados do exame físico à admissão, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	136
Tabela 10-	Distribuição, segundo tempo de hospitalização, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa.....	136
Tabela 11-	Características clínicas e evolutivas no seguimento ambulatorial dos 26 pacientes que compareceram ao retorno tardio.....	137

	<i>PÁG.</i>
Figura 1- Distribuição dos lactentes com doença respiratória aguda, segundo mês de internação e resultado de imunofluorescência direta para vírus sincicial respiratório, no período de abril a setembro de 2004.....	73
Figura 2- Distribuição, segundo idade em meses, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa, no período de abril a setembro de 2004.....	74
Figura 3- Distribuição dos lactentes com doença respiratória aguda, segundo mês de internação e necessidade de ventilação mecânica (VM), no período de abril a setembro de 2004.....	76

RESUMO

Infecções respiratórias agudas são a causa mais comum de internação hospitalar em pediatria. O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é o principal agente destas infecções, com apresentação clínica de bronquiolite ou pneumonia. Os casos graves ocorrem principalmente em pacientes prematuros, com pneumopatias crônicas, cardiopatias e imunodeficiências. Uma proporção de pacientes internados necessita de ventilação pulmonar mecânica invasiva (VPMI). O acompanhamento após a fase aguda mostra frequentemente obstrução respiratória recorrente.

Objetivos: Descrever as características epidemiológicas e clínicas de lactentes menores de 12 meses, hospitalizados com doença respiratória aguda baixa, determinando fatores associados à ventilação mecânica e à infecção pelo VSR, e as características evolutivas tardias desta população.

Casuística e métodos: Estudo de coorte prospectivo, realizado de 01 de abril a 30 de setembro de 2004, em dois hospitais universitários da região de Campinas, São Paulo, Brasil. Foram avaliados 152 lactentes de 0 a 12 meses internados com diagnóstico inicial de doença respiratória aguda baixa. Realizou-se avaliação clínica e pesquisa do VSR, por imunofluorescência direta (IFD), em secreção nasofaríngea. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a necessidade de VPMI e presença do VSR, comparando-se os fatores prognósticos. Seis a 12 meses após a internação hospitalar, os pacientes com IFD positiva para VSR e os submetidos à VPMI foram convocados e avaliados quanto à presença de sibilância recorrente.

A associação entre fatores de risco e desfecho estudado foi analisada por Risco Relativo (RR) e intervalos de confiança (IC95%). Para comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado e teste Exato de Fischer. Para comparação das medidas contínuas entre dois grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

Resultados: A pesquisa de VSR foi realizada em 149 lactentes, com positividade de 17,4% (26 pacientes). Vinte e um pacientes (13,8%) foram submetidos à VPMI e os fatores significativamente associados à VPMI foram: idade menor de 3 meses (RR=2,35, IC95%:1,06-5,22) e tempo de aleitamento materno menor que um mês (RR=3,15, IC

95%:1,35-7,35). Na comparação dos grupos com e sem a presença de VSR, os fatores associados à infecção foram: idade gestacional abaixo de 35 semanas (RR=4,17, IC95%:2,21-7,87), peso ao nascer menor de 2500g (RR=2,69, IC95%:1,34-5,37) e escolaridade materna menor que 5 anos (RR=2,28, IC 95%:1,13-4,59). Na evolução clínica em seguimento ambulatorial, 26 de 41 convocados compareceram (63,4%); destes 19,2% eram não sibilantes, 57,7% eram sibilantes intermitentes e 23,1% sibilantes persistentes. Na comparação entre os grupos não sibilantes e sibilantes intermitentes, ocorreu diferença significativa na variável hospitalização após a alta, ocorrendo apenas no segundo grupo de pacientes. Na comparação entre os grupos não sibilantes e sibilantes persistentes leves/moderados, não ocorreram diferenças significativas nas variáveis analisadas.

Conclusões: A incidência do VSR foi de 17,5% entre os lactentes internados com doença respiratória aguda baixa. Os fatores associados à VPMI foram: idade menor que 3 meses e tempo de aleitamento materno menor que 1 mês. Os fatores associados à aquisição do VSR foram: idade gestacional abaixo de 35 semanas, peso ao nascer menor de 2500g e escolaridade materna menor que 5 anos. Na evolução clínica tardia, os lactentes com pesquisa positiva para VSR e os lactentes submetidos à VPMI apresentaram-se como sibilantes intermitentes, sem necessidade de corticoterapia inalatória e com maior número de hospitalizações após a alta.

Descritores: Infecção respiratória aguda, Vírus Sincicial Respiratório, ventilação pulmonar mecânica, fatores de risco.

ABSTRACT

In pediatrics, acute respiratory infections are the most common cause of hospitalization. The Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the main agent responsible for these infections that are clinically manifested as bronchiolitis or pneumonia. Severe cases occur mostly in premature patients who have chronic pneumopathies, cardiopathies and immunodeficiencies. Some of the hospitalized patients require invasive mechanical ventilation (IMV). Follow up after the acute phase often demonstrates recurring respiratory obstruction.

Objectives: to describe the epidemiological and clinical characteristics of infants under the age of 12 months hospitalized with acute lower respiratory tract infections, determine factors related to mechanical ventilation and RSV as well as delayed evolutionary characteristics of this population.

Methods and Cases: This was a prospective cohort study conducted from 01st April to 30th September at two university hospitals in the region of Campinas, Sao Paulo. An evaluation was performed of 152 infants aged 0 to 12 months, hospitalized with an initial diagnosis of acute lower respiratory tract diseases. Direct Immunofluorescence Assay (DFA) was used to perform a clinical research and assess RSV in the nasopharyngeal secretion. The patients were divided into two groups according to the need for IMV as well as the presence of RSV and their prognostic factors were compared.

Six to twelve months after hospitalization, patients with DFA positive for RSV as well as patients who were subjected to IMV were recalled and checked for the presence of recurrent wheezing.

The relation between risk factors and outcome was analyzed by applying Relative Risk (RR) and Confidence Intervals (CI 95%). The chi-square test and the Fisher Exact test were used for comparing proportions. Continuous measures were compared using the Mann Whitney test. The significance level adopted for statistical tests was 5%.

Results: RSV research was conducted on 149 infants, revealing 17.4% positivity (26 patients). Twenty-one patients (13.8%) were subjected to IMV and factors significantly associated were: age below three months (RR=2.35, IC 95%: 1.06-5.22) and breastfeeding

period less than one month (RR=3.15; IC95%: 1.35-7.35). When both groups were compared with and without the presence of RSV, the factors associated with infection were: gestational age less than 35 weeks (RR=4.17, IC95%: 2.21-7.87), birth weight less than 2,500g (RR=2.69, IC95%: 1.34 -5.37) and maternal education less than five years (RR=2.28, IC 95%: 1.13-4.59). Only 26 (63.4%) out of 41 patients reported for follow up of clinical evolution. Of these, 19.2% were non-sibilants, 57.7% were intermittent sibilants and 23.1% were persistent sibilants. When the non-sibilant groups were compared with the intermittent sibilants, a significant difference was observed in relation to the variable - hospitalization after discharge, which only occurred in the second group. No significant difference was observed regarding the variables analyzed when non-sibilant groups were compared with moderate/mild persistent sibilants.

Conclusions: The incidence of RSV was 17.5% in infants hospitalized with acute lower respiratory tract infections. Factors associated with IMV were age below three months and breastfeeding period less than one month. Factors associated with acquisition of RSV were: gestational age less than 35 weeks; birth weight below 2,500 gm; maternal education level less than five years. Delayed clinical evolution revealed that infants who were positive for RSV and infants subjected to IMV demonstrated intermittent wheezing with no need for inhalation corticotherapy and also a higher number of hospitalizations after discharge.

KEYWORDS: Acute lower respiratory tract infections; Respiratory Syncytial Virus; Invasive Mechanical Pulmonary Ventilation; Risk Factors.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Aspectos gerais

As infecções agudas do trato respiratório são as doenças mais comuns de crianças e adultos; ocorrem em todas as partes do mundo, com incidência semelhante em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nestes últimos, adquirem maior importância em razão dos índices mais elevados de mortalidade (251 óbitos/100.000 casos na Guatemala x 0,7 óbitos/100.000 casos na França). Na década de 1990, foram registrados mais de 100.000 óbitos/ano por infecções respiratórias agudas nos países latino-americanos, sendo mais de 90% por pneumonias (ANTUNAÑO, 1997; DENNY JR, 2001). No ano de 2000, a Organização Mundial de Saúde (OMS) registrou 1.900.000 de óbitos de crianças por doenças respiratórias agudas, sendo 70% na África e na Ásia. Mesmo com índices tão elevados, a mortalidade por infecções respiratórias agudas vem diminuindo nesta última década, assim como a taxa de mortalidade por esta causa em crianças menores de 5 anos (WHO, 2004).

Segundo dados da Organização Panamericana de Saúde (Opas), considerando os 37 países desta região, as infecções respiratórias agudas correspondem de 40-60% das consultas pediátricas, o que resulta em 4 a 6 consultas médicas por ano; a maior parte desta demanda é para infecções do trato respiratório superior, auto-limitadas e sem complicações. No Brasil, as doenças respiratórias são responsáveis por mais de 40% das consultas médicas e por cerca de 30% das admissões hospitalares; destas, 10% evoluem para óbito (ANTUNAÑO, 1997).

Em virtude da magnitude do problema representado pelas infecções respiratórias agudas, a OMS/Opas tem procurado implementar, desde a década de 1990, programas de controle, para avaliação, classificação e tratamento precoces, particularmente das infecções bacterianas, relacionadas ao maior número de óbitos nos países em desenvolvimento (BENGUIGUI, 1997).

Os principais agentes das infecções respiratórias são vírus e bactérias, que podem ocorrer isoladamente ou em associação. Entre os vírus, destacam-se como causadores de infecções respiratórias altas, coronavírus, enterovírus, rinovírus e vírus herpes simplex; os de infecções respiratórias baixas, adenovírus, vírus influenza, vírus

parinfluenza, vírus sincicial respiratório (VSR) e mais recentemente o metapneumovírus (WHO, 2004). Este último, da família *Paramyxoviridae*, subfamília *Pneumovirinae* foi descrito pela primeira vez em 2001, e tem como característica o acometimento pulmonar com padrão semelhante aquele causado pelo VSR, estando associado principalmente aos casos graves (GREENSILL et al., 2003).

Do total das infecções agudas envolvendo o trato respiratório, estima-se que cerca de 10% acometam as vias aéreas inferiores, ocorrendo principalmente em menores de um ano. Nesta faixa etária, cerca de uma em cada quatro ou cinco crianças/ano chega à consulta pediátrica com quadro de infecção de vias aéreas inferiores (DENNY, 1987). A apresentação e a evolução clínica destes pacientes são variáveis, de acordo com o agente causal e o tipo de doença. Os casos mais graves, com apresentação clínica de insuficiência respiratória, freqüentemente estão associados as bronquiolites e pneumonias (DENNY JR, 2001).

Dentre os fatores de risco para doença respiratória, destacam-se como mais importantes:

- Idade (lactentes jovens e idosos), pelas características nutricionais, presença de doenças concomitantes e particularidades do sistema imune;
- Aglomeração, por proporcionar contato com grande número de agentes infecciosos das vias aéreas, como ocorre em lares com maior número de irmãos, e especialmente em creches;
- Sexo masculino, pela maior probabilidade de evolução desfavorável em relação ao sexo feminino, dado o menor calibre das vias aéreas de condução;
- Poluição ambiental, relacionada ao tabagismo materno e em menor escala ao uso de lenha e gás dentro dos domicílios;
- Anormalidades anatômicas, metabólicas, imunológicas e genéticas, predispondo a maior incidência e maior gravidade das doenças respiratórias.

(DENNY et al. 1986; ANTUANAÑO, 1997; WEISSENBACHER e AVILA, 1997; DENNY JR, 2001).

Em relação à época do ano, as viroses respiratórias têm um forte padrão de sazonalidade, ocorrendo nos meses mais frios (inverno e início da primavera) em climas temperados, e nos meses chuvosos em regiões de clima tropical (SANT'ANNA e D'ELIA, 1997; STENSBALLE et al., 2003).

1.2- O Vírus sincicial respiratório (VSR)

1.2.1- Epidemiologia e sazonalidade

O VSR é o principal vírus causador de infecções respiratórias baixas em crianças, levando à hospitalização aproximadamente 120.000 crianças menores de 12 meses a cada ano nos Estados Unidos (SHAY et al., 1999). Em países em desenvolvimento, o VSR tem sido apontado como agente causal de 65% das infecções virais das vias aéreas inferiores na infância, com taxa de mortalidade alta (cerca de 7%), quando comparada à verificada em países desenvolvidos. Nestes, de todas as crianças com doença causada pelo VSR, estima-se que 0,5% a 2% delas são hospitalizadas e destas, 7% a 21% desenvolvem insuficiência respiratória e 0,% a 1,5% evoluem para óbito (BRANDENBURG et al., 1997; FLETCHER et al., 1997; LOSCERTALES et al., 2002; McNAMARA e SMYTH, 2002). Em estudo realizado em um hospital universitário brasileiro, CINTRA et al. (2001) encontraram a presença do VSR em 21,6% de 829 crianças com doença respiratória aguda, atendidas em serviço de urgência e emergência. Na mesma região do país, VIEIRA *et al.* (2002a), analisando 248 casos de crianças hospitalizadas com doença respiratória aguda, de 1995 a 1999, encontraram incidência do VSR de 15,8% a 32,2%.

A infecção pelo VSR costuma acontecer em surtos anuais que, na América do Sul, ocorrem no outono e inverno. Estudos realizados no Brasil mostraram que os meses de maior incidência da infecção foram de junho a agosto, no Rio Grande do Sul (FISCHER e MENDONÇA, 1991) e de março a julho nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro (NASCIMENTO et al., 1991; VIEIRA et al., 2001; STRALIOTTO et al., 2001).

Em um estudo desenvolvido em hospital universitário na cidade de São Paulo, a avaliação de 248 crianças com doença aguda do trato respiratório inferior, internadas no período de 1995 a 1999, mostrou que 90,4% dos casos decorrentes da infecção pelo VSR ocorreram de abril a julho (VIEIRA *et al.*, 2002a).

Os casos graves de infecção pelo VSR ocorrem principalmente em lactentes, pelas características próprias do desenvolvimento das vias aéreas nesta faixa etária, com baixa reserva pulmonar, além de uma resposta imune deficitária frente às agressões virais nesta idade e propensão à fadiga respiratória. Adicionalmente, pacientes prematuros, portadores de pneumopatias crônicas e de cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar, apresentam condições agravantes, e assim, constituem-se como os principais grupos de risco (WELLIVER, 2003; WEISSMAN, 2003; MEISSNER, 2003). Além dessas situações, pacientes portadores de imunodeficiências de diferentes causas também apresentam grande chance de evolução clínica desfavorável (MEISSNER, 2003).

SIMÕES (2003), por meio da análise de 76 artigos publicados no sistema Medline, encontrou descrições com grande porcentagem de casos graves da infecção pelo VSR ocorrendo em pacientes hígidos. Para estes pacientes, os fatores de risco foram: sexo masculino, idade menor de seis meses, nascimento na primeira metade da temporada anual de circulação do VSR e aglomeração (maior número de irmãos e frequência a creches). Nesta revisão, foram considerados como fatores não associados ao risco: etnia, baixa educação materna, nível socioeconômico, pouco tempo de aleitamento materno e desnutrição. Entretanto, outros autores consideram que estes e outros fatores, como fumo, poluição doméstica e história familiar de atopia constituem risco para o desenvolvimento de infecções graves pelo VSR (SANT'ANNA e D'ELLIA, 1997; DENNY JR, 2001; LANARI *et al.*, 2002).

1.2.2- Características virais

O VSR foi inicialmente chamado de agente da coriza do chimpanzé (*Chimpanzee coryza agent* - CCA), pois, em 1955, uma colônia de 20 chimpanzés nos Estados Unidos apresentou doença respiratória, caracterizada por tosse, espirro e secreção mucopurulenta, doença esta que acabou sendo transmitida a um dos tratadores. A presença

de anticorpos contra o CCA em adolescentes e adultos da população geral, à época, confirmou a possibilidade de infecção pelo CCA em humanos. O vírus passou a ser denominado Vírus Sincicial Respiratório Humano (VSRH), por formar sincícios em cultura de células e por apresentar tropismo pelo trato respiratório. Logo a seguir foi descrito em diferentes populações ao redor do mundo (BOTOSSO, 2002).

A classificação do VSR é feita por meio da sequência: ordem *Mononegavirales*, família *Paramyxoviridae*, subfamília *Pneumovirinae* e gênero *Pneumovirus*. O gênero *Pneumovirus* inclui, além do VSR, o *Vírus Sincicial Respiratório Bovino* e o *Vírus da Pneumonia do Camundongo (Murine Pneumonia Virus)*. O VSR tem um envelope viral de constituição lipoproteica, com origem na membrana citoplasmática da célula hospedeira. Em sua superfície existem glicoproteínas, envolvidas na aderência e penetração do vírus nas células. Nas células infectadas pelos vírus foram identificadas 11 proteínas, divididas em não-estruturais e estruturais.

As primeiras são chamadas NS1(1C) e NS2 (1B). As proteínas estruturais são divididas em proteínas de matriz (M e M2-1), nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteínas da nucleocápside viral (*Large* - polimerase L e M2-2) e glicoproteínas de superfície - G (adesão), F (fusão) e SH (*small hydrophobic*) (COLLINS et al., 1996; BOTOSSO, 2002; McNAMARA e SMYTH, 2002.).

O VSR pode ser classificado em dois grupos principais: A e B. Dentro de cada grupo podem-se distinguir diferentes subgrupos, de acordo com as glicoproteínas de sua superfície (F e G) e também de acordo com a sequência de seus nucleotídeos. O grupo A aparece com mais frequência nas epidemias, o que poderia ser explicado pela sua maior variabilidade genética. Neste grupo já foram identificados cinco genótipos e 22 subtipos, enquanto no grupo B foram identificados quatro genótipos e seis subtipos (SULLENDER, 2000).

Em relação às características de apresentação clínica, alguns autores não encontraram correlação entre a gravidade da doença e o subtipo do vírus (KNEYBER et al., 1996; CINTRA et al., 2001), enquanto outros observaram pior evolução clínica nos pacientes infectados com o grupo A (WALSH et al. 1997; FLETCHER et al. 1997).

Demonstrou-se, também, que genótipos diferentes do vírus predominam a cada ano, dificultando os estudos clínicos, pois a comparação se faz entre infecções causadas por vírus de grupos ou subgrupos diferentes a cada ano.

A epidemiologia do VSR parece ser semelhante ao do vírus influenza, com múltiplas linhagens que se modificam em resposta a pressões seletivas. Estudos futuros definindo a evolução molecular do VSR e os mecanismos pelos quais estes vírus escapam do sistema imunológico podem facilitar o desenvolvimento de vacinas contra o VSR (HALL et al., 1990; FLETCHER et al., 1997; WALSH et al., 1997; RAKES et al., 1999; SULLENDER, 2000; CINTRA et al., 2001; OPENSHAW, 2001).

1.2.3- Quadro clínico e evolução

A transmissão do VSR ocorre por contato direto com as secreções dos pacientes ou através de fômites contaminados. O vírus pode permanecer ativo por até 6 horas em superfícies externas do ambiente (HALL, 2000). Replica-se nas células do trato respiratório, causando um processo inflamatório, que inclui destruição do epitélio, edema e aumento de produção de muco. Após um período de incubação médio de 3-5 dias, o quadro clínico inicia-se com sintomas das vias aéreas superiores, e progride com o acometimento das vias aéreas inferiores (tosse, dispnéia, estertores e sibilância), sendo a bronquiolite a doença mais frequentemente descrita. Quadros clínicos mais graves, que cursam com apnéia ou insuficiência respiratória grave, predominantemente obstrutiva, ocorrem em crianças menores de 6 meses de idade, em prematuros e nos portadores de doenças prévias, como cardiopatias congênitas, pneumopatias e imunodeficiências (COLLINS et al., 1996).

Vários estudos têm tentado encontrar fatores prognósticos de evolução desfavorável nas crianças hospitalizadas por infecção pelo VSR. MOLLER e OHMIT (1999), estudando 802 lactentes internados por infecção pelo VSR, verificaram que o principal fator de risco para hospitalização prolongada foi a necessidade de ventilação mecânica à admissão. WANG et al. (1996) também descreveram a apnéia e a falência respiratória como os maiores fatores preditivos de gravidade nestes pacientes.

Estudo realizado no Canadá (OPAVSKY et al., 1995) com 686 crianças em sete hospitais diferentes mostrou que a adoção de modelos prognósticos de gravidade da infecção pelo VSR tem maior sucesso quando estes incluem variáveis epidemiológicas como idade, prematuridade e doenças anteriores, além dos fatores relacionados à dinâmica ventilatória, como oximetria de pulso, presença de hipercapnia e acidose respiratória. A preocupação com a evolução clínica e o prognóstico pode ser explicada pela quantidade de complicações que os pacientes costumam apresentar durante a hospitalização. WILLSON et al. (2003) observaram a presença de uma ou mais complicações em 79% de 684 crianças menores de um ano hospitalizadas por infecção pelo VSR, sendo 24% consideradas complicações graves. Esta característica de evolução foi um fator fundamental no aumento do tempo de hospitalização e na elevação dos custos hospitalares.

No acompanhamento ambulatorial de pacientes com história de infecção prévia pelo VSR, observa-se frequentemente a presença de quadros respiratórios obstrutivos recorrentes. No entanto, existem controvérsias na literatura sobre o papel do vírus no desenvolvimento de quadro clínico de sibilância de repetição, após o episódio agudo de infecção. SIGURS et al. (2000) acompanharam 47 crianças hospitalizadas por bronquiolite até sete anos de idade e constataram que a infecção pelo VSR foi fator de risco mais importante na evolução para asma, do que hereditariedade, sexo ou fatores ambientais e sociais.

STEIN et al. (1999), demonstraram que a infecção pelo VSR antes dos três anos de idade esteve associada a um aumento significativo do risco para sibilância, e que este risco diminui com a idade, sendo não significativo somente aos 13 anos. GOLD et al. (1999), estudando 499 crianças, notaram que o risco para a presença de dois ou mais episódios de sibilância no primeiro ano de vida era maior para aquelas crianças que apresentaram doença respiratória aguda prévia, clinicamente diagnosticada como crupe, bronquiolite, bronquite ou pneumonia ($RR=2,25$), do que para tabagismo materno durante a gravidez ($RR=1,83$) ou baixo peso ao nascer ($RR=1,28$).

Entretanto, em um estudo clássico, MARTINEZ et al. (1995), procurando verificar a correlação entre os fatores associados à sibilância antes dos 3 e aos 6 anos de idade, encontraram porcentagem significativa de quadros transitórios de bronco-obstrução

em lactentes. Esta situação clínica de hiperreatividade brônquica transitória nos lactentes não esteve associada à asma em crianças maiores. Nas 826 crianças avaliadas, os autores verificaram que somente 13,7% delas apresentavam sibilância antes dos 3 anos e também aos 6 anos de idade. Todavia, neste grupo de crianças havia a presença de outros indicadores clínicos de atopia, como antecedente familiar para asma, maiores níveis de imunoglobulina E sérica e teste de função pulmonar alterado. Os autores concluíram que a maioria dos lactentes com sibilância apresenta esta condição como transitória, associada às características da função pulmonar nesta idade.

O VSR e outros vírus estão também envolvidos como agentes etiológicos nas infecções nosocomiais. Quando adquiridos por pacientes internados por outras condições mórbidas, aumentam o tempo e o custo da hospitalização. Em um estudo realizado em 20 unidades pediátricas de oito países europeus, verificou-se que os vírus foram identificados como causadores de infecção nosocomial em 22% dos casos (RAYMOND e AUJAUD, 2000). Entretanto, esta incidência pode ser ainda maior, pois infecções nosocomiais leves são freqüentemente diagnosticadas como "febre sem foco" (NEELY e TOLTZIS, 2001), sem identificação do agente etiológico.

A adoção de medidas preventivas, como uso de máscaras e luvas, isolamento dos doentes e restrição às visitas foram bem-sucedidas, com redução do número destas infecções e, por conseguinte, dos gastos hospitalares (LECLAIR et al., 1987; MADGE et al., 1992; MACARTNEY et al., 2000). Em um estudo nos EUA, que acompanhou por oito anos epidemias do VSR, verificou-se que após a introdução das medidas de prevenção ao contato com as secreções potencialmente contaminadas, houve redução de 39% na taxas destas infecções e o custo para implementação destas medidas foi amplamente compensador, em relação aos gastos com os pacientes infectados, na proporção de 1:6 (MACARTNEY et al., 2000).

1.2.4- Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial das infecções virais realiza-se mediante a detecção do agente etiológico durante a enfermidade ou pela determinação de aumento de anticorpos contra o vírus entre a fase aguda e convalescença. Para a recuperação do vírus, a coleta de

amostra deve ser realizada nos primeiros dias da doença, já que a excreção viral ocorre por curto período. Para tanto, o aspirado nasofaríngeo é a amostra de eleição, por prover um número apropriado de células infectadas.

A identificação do vírus pode ser obtida em poucas horas (4 a 24 horas) através de métodos de diagnóstico direto, como imunofluorescência (IF) direta e indireta, imunoensaio enzimático (ELISA), imunofluoroensaio de resolução por tempo (TR-FIA), reação de polimerase em cadeia (PCR) e a hibridação dos ácidos nucleicos (WEISSENBACHER e AVILA, 1997). Destas, as técnicas mais utilizadas são as de imunofluorescência (sensibilidade de 80% e especificidade de 90%) e PCR (sensibilidade de até 94% em alguns estudos) (VIEIRA, 2004). Recomenda-se que esses métodos diagnósticos sejam associados à cultura celular (VIEIRA, 2004). Para a cultura do VSR geralmente são utilizados meios de células de origem humana e células de origem animal, como rins bovinos, os quais são menos sensíveis (STORCH, 1996; CHAUHAN e JOHNSTON, 2001; VIEIRA, 2004).

Os métodos sorológicos de detecção de anticorpos antivirais não são os preferenciais para o diagnóstico de infecções respiratórias, devido à baixa sensibilidade e pelo fato de que a resposta humoral a estes vírus é de baixa magnitude, já que os mesmos não produzem viremia. Outra dificuldade na utilização desses métodos é a necessidade de obtenção de duas amostras pareadas de soro (fase aguda e convalescença). No entanto, tais métodos podem ser utilizados em estudos epidemiológicos, para a avaliação de vacinas ou em ensaios clínicos de medicamentos antivirais (WEISSENBACHER e AVILA, 1997; VIEIRA, 2004).

1.2.5- Resposta imunológica associada à infecção pelo VSR

Os estudos mais recentes sobre o VSR procuram entender o papel do vírus na mudança da resposta imune do hospedeiro. Vários mediadores inflamatórios, como as interleucinas, imunoglobulinas e fatores quimiotáticos dos eosinófilos são liberados em resposta à agressão do vírus sobre a mucosa respiratória. Por outro lado, a participação da

imunidade celular ocorre principalmente por meio da ativação de neutrófilos, macrófagos, liberação de interferon gama (IFN) pelas células "*natural killer*" e depois pelas células CD4⁺ e CD8⁺ (HUSSELL e OPENSHAW, 1998). Este padrão de resposta imune, particular no VSR, é semelhante àquela presente na atopia e diversa da resposta usual nas infecções virais. Este fato suscitou hipóteses que tentaram estabelecer uma relação direta entre este vírus e a presença posterior de asma (GERN et al., 2001; HEGELE e HOGG, 2001).

As células CD4⁺ helper são divididas em linfócitos Th1 e Th2 de acordo com sua secreção de citocinas. As células Th1 secretam IFN-gama, IL (interleucina)-2 e TNF(fator de necrose tumoral)-alfa; as células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, em resposta à infecção pelo VSR. Estudos em humanos têm tentado identificar se há maior resposta tipo Th2 ou Th1 após a infecção pelo VSR, porém os resultados são controversos. Outros fatores do hospedeiro, como atopia, níveis de citocinas liberadas e presença de células imunomoduladoras teriam seu papel e influenciariam a resposta na relação Th1/Th2 diante da infecção viral (McNAMARA e SMYTH, 2002; OGRA, 2004).

Assim, parece que o papel do VSR seria o de apenas desencadear um quadro de sibilância recorrente em pacientes já predispostos para asma. Nos lactentes muito jovens, a infecção pelo vírus acarretaria hiperreatividade brônquica prolongada ligada principalmente à imaturidade pulmonar, e não a mudanças da resposta imune modulada pelo VSR (OPENSHAW et al., 2003).

1.2.6- Terapêutica e prevenção

O tratamento universal da infecção pelo VSR está baseado nas medidas de suporte, como a administração de oxigênio e hidratação cuidadosa, e uso de broncodilatadores. Em alguns casos, são utilizados corticosteróides sistêmicos e inalatórios e drogas antivirais (PANITCH, 2003). O agente antiviral mais utilizado, a ribavirina, está associada a benefícios clínicos limitados, que não são capazes de justificar seu uso, uma vez que há alto custo e dificuldades consideráveis na sua administração, principalmente nos

pacientes em ventilação mecânica (JAFRI, 2003). A terapêutica medicamentosa específica para o VSR atualmente se volta para a possibilidade de profilaxia da infecção, pelo uso de anticorpos monoclonais e vacinas.

A administração de gama globulina hiperimune e anticorpos monoclonais é utilizada como base para a profilaxia de lactentes com alto risco para a infecção, uma vez que os anticorpos contra as proteínas F e G do VSR protegem contra a ação do vírus nas vias aéreas inferiores (ANDERSON e HEILMAN, 1995; SIGURS et al., 1995; COLLINS et al., 1996; SMYTH et al., 1997; STEIN et al., 1999; PIEDRA, 2000; SIGURS et al., 2000; SULLENDER, 2000; OPENSHAW, 2001; McNAMARA e SMYTH, 2002). Estes produtos foram aprovados para uso em 1996 (imunoglobulina específica) e 1998 (anticorpo monoclonal).

A imunoglobulina específica é eficaz na prevenção da doença, deve ser administrada em doses mensais e tem alto custo. Apresenta, porém, os inconvenientes de risco de transmissão de doenças e interferência no esquema vacinal das crianças.

O uso de palivizumab, anticorpo monoclonal humanizado IgG 1, contra a proteína de fusão do VSR, já mostrou redução de 55% das internações em grupos de crianças de risco para aquisição de VSR (CARBONELL-ESTRANY, 2003). Nos Estados Unidos, até 2003, mais de 250.000 crianças já haviam recebido a profilaxia com anticorpo humanizado monoclonal anti-VSR (Palivizumab), desde a sua liberação. Na Espanha, em 21 centros de neonatologia, estão ainda sendo acompanhados os pacientes que receberam a profilaxia, para identificação da eficácia protetora, efeitos adversos sérios e risco de óbito associados ao medicamento (ROMERO, 2003; CARBONELL-ESTRANY, 2003). Estudos em outros centros têm encontrado bons resultados com a profilaxia pelo palivizumab (WU et al., 2004), embora haja fortes restrições quanto ao seu custo (WEGNER et al., 2004). Mesmo considerando o uso restrito para prematuros extremos (menores de 32 semanas para alguns autores e 26 semanas para outros) (KIMPEN, 2001; CARBONELL-ESTRANY, 2003; STRUTTON e STANG, 2003; ROMERO 2003), os custos parecem ser muito maiores do que os benefícios obtidos. Os serviços europeus têm recomendado, até o momento, seu uso somente para prematuros com doenças pulmonares graves, como broncodisplasia pulmonar (GRIMALDI et al., 2004; NAVARRO et al., 2004).

As vacinas contra o VSR têm uma longa história. De 1960 a 1980, vários tipos de vacinas falharam em proteger as crianças de maneira segura e eficaz, algumas levando até a resultados trágicos, como a vacina inativada de formalina. As vacinas em desenvolvimento são as de subunidades, combinadas ou não com adjuvantes imunes, vacinas com vírus vivo atenuado, vacinas com vírus vivo modificado por engenharia genética e vacinas de polipeptídeos. Há também pesquisas com vacinas intranasais, que vêm obtendo bons resultados em animais (PIEDRA, 2003; MOHAPATRA, 2003).

1.3- Justificativa do estudo

Considerando todos os aspectos abordados, a importância de identificar o agente viral VSR em quadro respiratório agudo em lactentes é fundamental e necessário. O isolamento do vírus em pacientes internados implica em cuidados na manipulação da criança, com o objetivo de minimizar o risco de transmissão, e uma vigilância dos potenciais agravos decorrentes da infecção aguda. Além disso, a partir da identificação do VSR em infecções respiratórias agudas, faz-se necessário o acompanhamento clínico e evolutivo da doença, particularmente no que diz respeito aos episódios recorrentes de doença pulmonar obstrutiva.

2- OBJETIVOS

Geral:

- Descrever as características epidemiológicas e clínicas de lactentes hospitalizados com doença respiratória aguda baixa.

Específicos:

- Determinar os fatores associados à ventilação mecânica nos lactentes menores de 12 meses hospitalizados com doença respiratória aguda baixa.
- Determinar a incidência e os fatores associados à infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) nos lactentes menores de 12 meses hospitalizados com doença respiratória aguda baixa.
- Descrever as características evolutivas tardias de lactentes menores de 12 meses hospitalizados por infecção respiratória baixa por VSR e dos lactentes submetidos à ventilação pulmonar mecânica.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Locais

Estudo tipo coorte prospectivo realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC Unicamp) e no Hospital Estadual Sumaré (HES). Os dois hospitais estão localizados na região metropolitana de Campinas, em área abrangendo população com características sócioeconômicas semelhantes (SEADE, 2004). O atendimento pediátrico é realizado nos níveis de complexidade secundária e terciária, inserido nas atividades de ensino para alunos de graduação em Medicina e Residência Médica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Os pacientes incluídos no estudo pertenciam à demanda das unidades de emergência referenciada, enfermarias de pediatria e terapia intensiva pediátrica dos dois hospitais. Os retornos ambulatoriais foram realizados nas Unidades de Emergência Referenciada do HC e HES, e no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HC Unicamp.

A análise laboratorial foi realizada no Laboratório de Virologia Animal (LVA), do Departamento de Microbiologia e Imunologia, do Instituto de Biologia da Unicamp.

3.2- Elaboração do projeto

3.2.1- Cálculo do tamanho amostral

Na fase de elaboração do projeto foi realizada pesquisa de todas as internações pediátricas de 0 a 12 meses de idade que ocorreram no ano de 2003 nos dois hospitais, destacando as crianças com doença respiratória aguda baixa. Baseando-se nestes valores, o cálculo do tamanho amostral foi realizado, considerando $d=0,1$ e $\alpha=0,05$, onde d refere-se ao valor do erro amostral e α ao nível de significância. Os números mínimos encontrados foram de 57 pacientes para o HC e 73 pacientes para o HES (HULLEY e CUMMINGS, 1998).

3.2.2- Termo de consentimento e aprovação pelo Comitê de Ética

Para o responsável de cada paciente foi elaborado e aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sob número 076/2003, em 15/04/2003.

3.3- Critérios de inclusão

Foram incluídas crianças de 0 a 12 meses hospitalizadas no HC Unicamp e no HES, no período de 1º de abril a 30 de setembro de 2004 e que receberam o diagnóstico inicial de doença respiratória aguda baixa, definida pela Organização Mundial de Saúde como a condição onde há um ou mais dos achados clínicos de roncos, sibilos ou crepitações e um ou mais dos achados radiológicos de hiperinsuflação, condensação ou infiltrado intersticial (WHO, 1995).

3.4- Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentavam:

- Doença respiratória com duração maior que sete dias.
- Instabilidade hemodinâmica à admissão (choque), definida como: “incapacidade do organismo em fornecer quantidades suficientes de oxigênio e outros nutrientes para suprir as demandas metabólicas dos tecidos, com a necessidade do uso de drogas vasoativas, reanimação hídrica e outras medidas de suporte” (CARVALHO et al., 1997).
- Doença pulmonar crônica comprovada.
- Malformações de caixa torácica.

3.5- Questionário

Para cada paciente foi aplicado um questionário (Anexo 2), para registro de dados epidemiológicos, a saber:

- Nome e registro hospitalar.
- Gênero (masculino/feminino)
- Nome do responsável e endereço
- Etnia (caucasóide/negróide/asiático)
- Data de nascimento (idade em meses)
- Data do exame físico
- Peso de nascimento (em gramas): indeterminado; < 2500; 2500- 3000; ≥ 3000 .
- Idade gestacional (em semanas): indeterminada; < 35; 35 a 37; > 37.
- Aleitamento materno (em meses): nenhum; até 1; 1 a 6; 6 a 12; > 12.
- Doenças concomitantes: nenhuma; cardiopatia; imunodeficiência; desnutrição; outras.
- Episódios anteriores de sibilância: nenhum; 1 a 3; > 3.
- Número de tabagistas no domicílio: nenhum; até 2; > 2.
- Número de pessoas no domicílio
- Renda familiar per capita (em salários mínimos): indeterminado; < 0,5; 0,5 a 1,0; 1,0 a 2,0; $\geq 2,0$.
- Idade da mãe (em anos): até 15; 15 a 20; 20 a 30; > 30.
- Escolaridade materna (em anos de frequência à escola): indeterminado; < 5; 5 a 8; 9 a 11; ≥ 12 .

3.6- Registro dos dados de exame físico

À admissão do paciente, foram coletados os dados do exame físico (Anexo 3), com registro dos seguintes parâmetros:

- Frequência cardíaca: classificada em normal, taquicardia ou bradicardia, baseando-se nos valores normais definidos por JORDEN (1982) (Anexo 4).
- Frequência respiratória: classificada em normal, taquipnéia ou brapnéia, baseando-se nos valores normais definidos por JORDEN (1982) (Anexo 4).
- Cianose: presente ou ausente
- Saturimetria (em %): classificada em < 90, 90 - 95, >95.

3.7- Pesquisa do vírus sincicial respiratório (VSR)

3.7.1- Coleta da amostra de secreção nasofaríngea

A pesquisa do VSR foi realizada em amostra obtida da secreção nasofaríngea dos pacientes. Para esta coleta foi utilizada sonda de aspiração traqueal número 6 da marca Sanobiol, conectada a uma seringa de 10 ml da marca BD Plastipak, com 3 ml de soro fisiológico. Após a passagem cuidadosa da sonda em uma das narinas do paciente, era feita a introdução até a nasofaringe, injetado soro fisiológico, e imediatamente realizada aspiração do lavado.

3.7.2- Armazenagem

A secreção obtida após a lavagem da nasofaringe com soro fisiológico era colocada em dois tubos criogênicos da marca Cryovial (Simport), que, após identificados, eram prontamente armazenados em dois botijões de nitrogênio líquido (Metalcriogênia e Sempercrio), à temperatura de 196°C graus negativos. Em cada hospital havia um botijão próximo às áreas de coleta. Periodicamente as amostras eram colocadas em uma caixa de

isopor com pequena quantidade de nitrogênio e levadas para armazenagem definitiva feita em freezer - 70 graus Celsius (Kelvimator) do Laboratório de Virologia Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.

3.7.3- Análise laboratorial

Para as amostras de aspirado nasofaríngeo, coletadas e armazenadas como descrito acima, foi realizada a pesquisa de VSR por meio da técnica de imunofluorescência direta (IFD) com o kit Chemicon. As amostras foram homogeneizadas, centrifugadas e filtradas e o sobrenadante foi colocado para leitura em lâminas próprias, preparadas com anticorpos. Na leitura ao microscópio, as células infectadas com o VSR mostraram fluorescência verde-maçã no citoplasma e associada com sincícios. O controle negativo mostrou células com coloração vermelha-escura (ou fraca).

3.8- Análise comparativa de grupos, segundo necessidade de ventilação mecânica e pesquisa positiva para vírus sincicial respiratório (VSR)

Após a evolução clínica no período de hospitalização e após os resultados da imunofluorescência direta (IFD) para VSR, os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com os parâmetros de necessidade ou não de ventilação pulmonar mecânica (VPM) e resultado positivo ou negativo do teste de IFD na secreção nasofaríngea. A comparação entre os grupos utilizou os dados obtidos dos pacientes nas variáveis epidemiológicas e clínicas, com o objetivo de avaliar a existência ou não de diferença significativa entre os grupos e o risco relativo (RR) para cada variável.

3.9- Acompanhamento

Para todos os pacientes foram programadas avaliação no sétimo, décimo quinto e trigésimo dia após a coleta da secreção nasofaríngea. Esta avaliação foi feita por exame físico e entrevista durante o período de hospitalização ou em consultas ambulatoriais programadas (Anexo 5).

Após o resultado das análises laboratoriais, foi enviada carta aos pacientes que foram submetidos à VPM e àqueles com resultado positivo na IFD para VSR (Anexo 6), convocando-os para retorno no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HC Unicamp, para avaliação clínica e evolutiva tardia, em um período de 6 a 12 meses após a internação.

Nesta avaliação ambulatorial, os pacientes foram classificados, de acordo com critérios adaptados do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (2002), em:

- Não sibilantes – não apresentaram nenhum episódio de sibilância desde o quadro inicial
- Sibilantes intermitentes – sibilância com intervalo ≥ 1 vez /semana
- Sibilantes persistentes – subdivididos em leves (intervalo ≤ 1 vez/semana e > 1 vez/dia), moderados (diária, mas não contínua) e graves (diária e contínua).

Para análise comparativa, os grupos de pacientes não sibilantes, sibilantes intermitentes e sibilantes persistentes foram correlacionados quanto aos parâmetros, presença de atopia familiar, necessidade de VPM, presença de VSR em aspirado de nasofaringe, necessidade de hospitalizações após a alta e uso de corticosteróide inalatório após a alta.

Na mesma ocasião da consulta ambulatorial, os pais ou responsáveis foram inquiridos sobre antecedentes familiares de atopia (asma, dermatite atópica, rinite), o uso de corticosteróide inalatório em algum momento após a alta e se houve necessidade de nova hospitalização por quadro respiratório com sibilância.

3.10- Banco de dados

Foram elaborados bancos com os dados obtidos utilizando os programas Windows 2.0, Excell e SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.2. SAS Institute INC, 1999-2001, Cary, NC, USA.

3.11- Análise estatística

A análise estatística foi realizada pela Câmara de Pesquisa, setor de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Os métodos utilizados foram: análise descritiva através de medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de frequência para variáveis categóricas. Para comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou o teste Exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de medidas contínuas ou ordenáveis entre dois grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Para todas as variáveis foi calculado o Risco Relativo. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% e o intervalo de confiança para o Risco Relativo de 95% (CONOVER, 1971; FLEISS, 1981).

4- RESULTADOS

4.1- Análise dos dados epidemiológicos

No período de abril a setembro de 2004, 152 pacientes de 0 a 12 meses hospitalizados por doença respiratória aguda baixa foram incluídos no estudo.

Na análise descritiva, 52% dos pacientes foram hospitalizados nos meses de maio e junho de 2004 e os lactentes com pesquisa positiva para VSR predominaram nos meses de abril e maio (Figura 1).

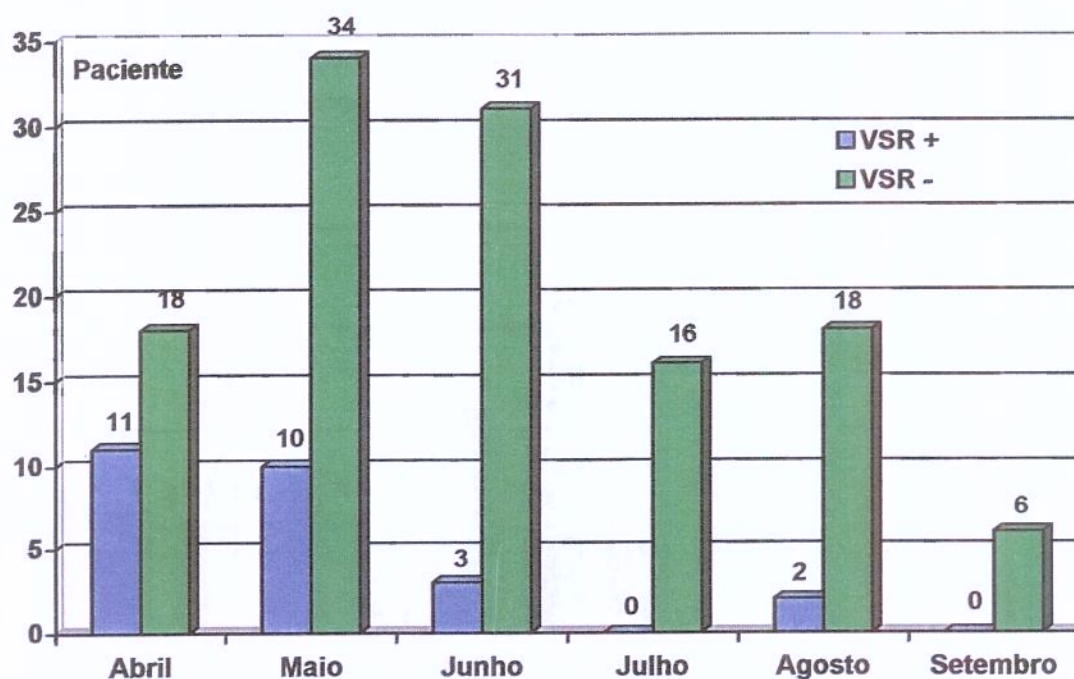


Figura 1- Distribuição dos lactentes com doença respiratória aguda, segundo mês de internação e resultado de imunofluorescência direta para vírus sincicial respiratório, no período de abril a setembro de 2004

A idade média dos 152 pacientes foi de 4,45 meses (mediana de 4 meses) (Figura 2) (Tabela 1), sendo 93 pacientes (61,2%) do gênero masculino e 59 (38,8%) do gênero feminino. Noventa e sete pacientes (63,8%) eram caucasóides e 55 (36,2%) negróides. A maior parte dos pacientes (55,9%) apresentou peso ao nascer maior que 3.000 gramas e idade gestacional maior de 37 semanas (73,7%) (Tabelas 2 e 3).

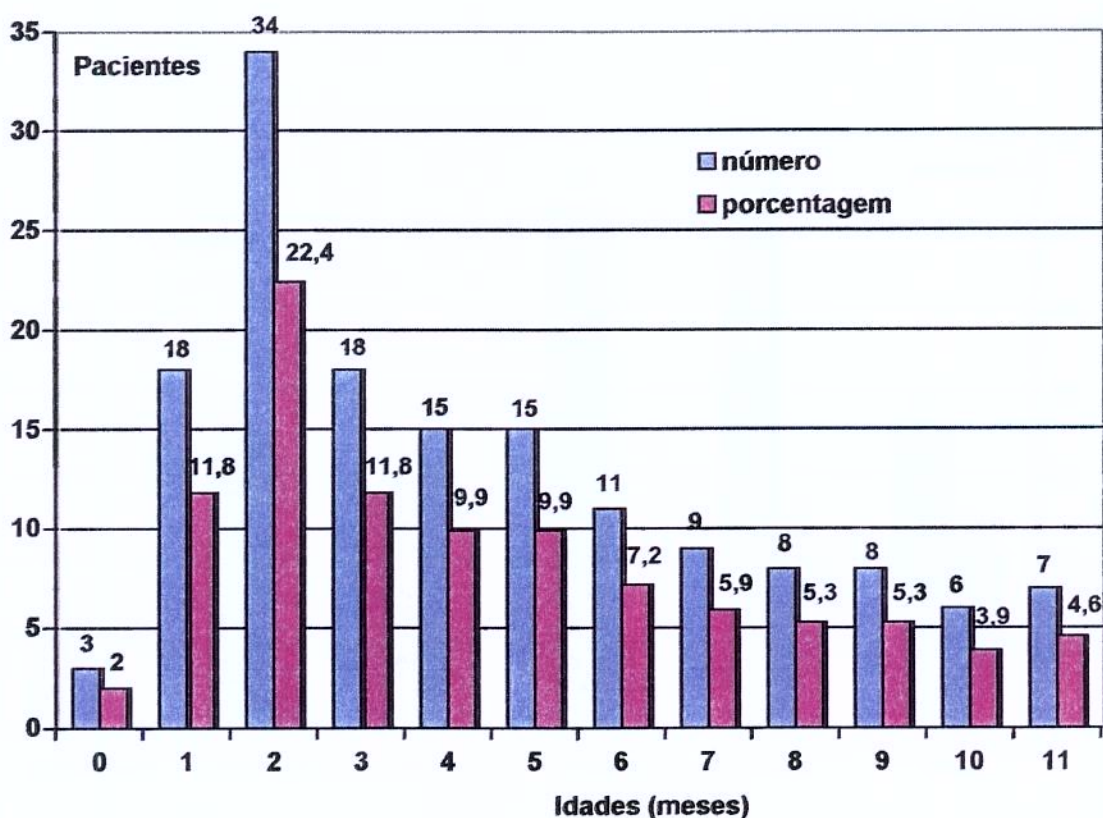


Figura 2- Distribuição, segundo idade em meses, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa, no período de abril a setembro de 2004

No tempo de aleitamento materno, observou-se que 59 pacientes (38,8%) foram amamentados por menos de um mês e 93 (61,2%) por um mês ou mais (Tabela 4).

A maior parte dos pacientes (73,7%) era previamente hígida. A distribuição das doenças anteriores é apresentada na Tabela 5. Do total de pacientes, 109 (71,7%) nunca haviam apresentado sibilos.

A média de pessoas por domicílio foi de 4,85 e a maior parte dos pacientes (94/62,3%) não apresentava contato com tabagistas. Trinta e três por cento das famílias dos pacientes apresentavam *renda per capita* menor de meio salário mínimo; contudo, este dado não foi obtido em 41 casos (Tabela 6).

A maior parte das mães (72,4%) apresentava idade de 20 anos ou mais à época do estudo (Tabela 7); 75% delas freqüentaram a escola por cinco anos ou mais (Tabela 8).

4.2- Análise dos dados clínicos e evolutivos

À admissão, a maior parte das crianças (61,84%) apresentou freqüência cardíaca normal para a idade; 54,6% apresentaram taquipnéia e 44,7% apresentaram freqüência respiratória normal para a idade. Apenas um dos pacientes apresentou bradipnéia e cianose. Do total de pacientes avaliados, 21,7% apresentavam saturação de hemoglobina menor que 90% em ar ambiente, à admissão (Tabela 9).

Quarenta e dois por cento dos pacientes permaneceu no hospital por tempo menor que cinco dias; 57,9% dos pacientes apresentaram necessidade de hospitalização de cinco dias ou mais (Tabela 10); 65,1% não utilizaram antibióticos e 85,5% não utilizaram corticoterapia durante sua hospitalização. Dos 152 pacientes avaliados, 2,0% necessitaram re-hospitalização nos primeiros 30 dias após o diagnóstico.

4.3- Pesquisa do vírus sincicial respiratório (VSR)

A pesquisa de VSR foi realizada em 149 pacientes. Destes, a IFD foi positiva em 26 pacientes (17,4%) e negativa em 123 pacientes (82,6%).

4.4- Análise comparativa entre grupos de pacientes, segundo necessidade de ventilação pulmonar mecânica e resultado de pesquisa do vírus sincicial respiratório (VSR)

Dos 152 pacientes incluídos no estudo, 21 (13,8%) foram submetidos à VPM. As hospitalizações de 85,7% dos pacientes que necessitaram de VPM ocorreram entre os meses de maio e agosto (Figura 3).

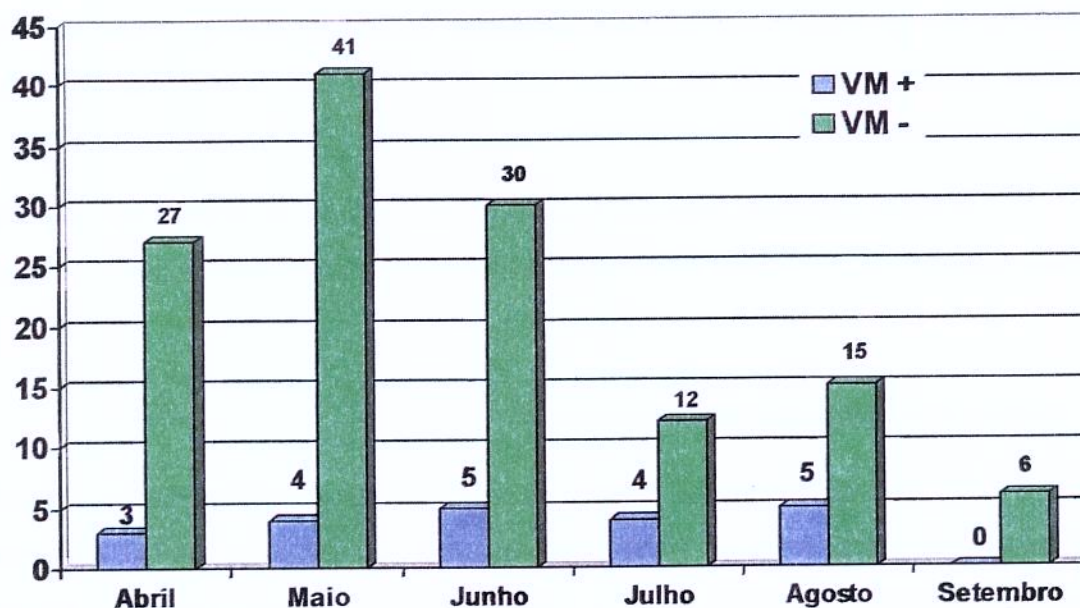


Figura 3- Distribuição dos lactentes com doença respiratória aguda, segundo mês de internação e necessidade de ventilação mecânica (VM), no período de abril a setembro de 2004

Entre as variáveis epidemiológicas, ocorreu associação com significância estatística no tempo de aleitamento materno, com risco maior de evolução para ventilação mecânica no grupo dos lactentes com tempo de aleitamento materno menor que um mês ($p=0,0048$; $RR=3,15$, $IC\ 95\%:1,35-7,35$) (Tabela I).

Tabela I- Associação entre variáveis epidemiológicas e evolução para ventilação mecânica em 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa

Variável	Grupo Ventilação Mecânica (presença / ausência)	Grupo sem Ventilação Mecânica (presença / ausência)	Risco Relativo (IC 95%)	Valor de p (método)*
Idade < 3 meses/>3meses	9 / 12	43 / 88	2,35 (1,06-5,22)	0,0809 ^{MW}
Sexo masculino/feminino	14 / 7	79 / 52	1,26 (0,54-2,96)	0,5787 ^{QQ}
Etnia caucasóide	16 / 5	81 / 50	1,81 (0,70-4,68)	0,2037 ^{QQ}
Idade gestacional < 35 semanas ao nascer	3 / 17	9 / 122	2,04 (0,69-5,99)	0,3824 ^F
Peso de nascimento < 2500 g	4 / 16	17 / 114	1,55 (0,57-4,18)	0,6778 ^{QQ}
Aleitamento materno < 1 mês	14 / 7	45 / 86	3,15 (1,35-7,35)	0,0048 ^{QQ}
Doenças prévias	7 / 14	33 / 98	1,40 (0,61-3,22)	0,4315 ^{QQ}
Sibilo anterior	3 / 18	40 / 91	0,42 (0,13-1,36)	0,1248 ^{QQ}
Idade materna < 20 anos	3 / 17	38 / 93	0,47 (0,15-1,32)	0,1895 ^{QQ}
Escolaridade materna < 5 anos	3 / 17	32 / 97	0,57 (0,18-1,85)	0,4092 ^F
Tabagismo em familiar	4 / 17	54 / 77	0,38 (0,12-1,08)	0,0567 ^{QQ}
Mais de 5 moradores no domicílio	8 / 13	64 / 67	1,46 (0,64-3,32)	0,1945 ^{MW}

* Onde: MW = Mann-Whitney; QQ= Qui-quadrado; F= Teste exato de Fisher.

Na variável idade, houve tendência de significância estatística ($p=0,0809$), com risco maior de VPM entre os lactentes menores de 3 meses ($p=0,0809$; $RR=2,35$, $IC95\%:1,06-5,22$) (Tabela I). Nas demais variáveis analisadas (gênero, etnia, idade gestacional, peso de nascimento, doenças prévias, sibilância anterior, idade e escolaridade materna, tabagismo em familiar e número de pessoas no domicílio), não ocorreram diferenças entre os grupos com e sem VPM (Tabela I).

Entre as variáveis clínicas, apenas um paciente apresentou cianose à admissão e evoluiu para VPM. As demais variáveis com diferença significativa entre os grupos com e sem VPM estiveram relacionadas às condições de gravidade dos pacientes intubados, a saber, tempo de hospitalização, tempo de oxigenioterapia, uso de antimicrobianos e reinternação (Tabela II).

Tabela II- Associação entre variáveis clínicas e evolução para ventilação mecânica em 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa

Variável	Grupo Ventilação Mecânica (presença / ausência)	Grupo sem Ventilação Mecânica (presença / ausência)	Risco Relativo (IC 95%)	Valor de p (método)*
Taquipnéia	11 / 9	72 / 59	1,00 (0,44-2,27)	0,9975 ^{QQ}
Taquicardia	12 / 9	46 / 85	2,16 (0,97-4,81)	0,0537 ^{QQ}
Saturação de O ₂ < 90%	8 / 13	25 / 106	2,22 (1,00-4,90)	0,0825 ^F
Internação > 10 dias	17 / 4	19 / 112	13,69 (4,92-38,09)	<0,0001^F
Oxigenioterapia > 10 dias	16 / 5	13 / 118	13,57 (5,42-34,03)	<0,0001^F
Uso de antimicrobianos	13 / 8	40 / 91	3,03 (1,34-6,86)	0,051^{QQ}
Corticoterapia	5 / 16	17 / 114	1,85 (0,74-4,53)	0,1918 ^F
Re-internação	2 / 19	1 / 130	5,23 (2,12-12,91)	0,0503^F

Onde: QQ= Qui-quadrado; F=Teste exato de Fisher.

Na correlação dos dados epidemiológicos e presença de VSR no teste de IFD, foram encontrados resultados com diferenças significantes nas variáveis: idade gestacional, com maior risco nos lactentes nascidos abaixo de 35 semanas ($p < 0,001$; $RR = 4,17$, $IC_{95\%}: 2,21-7,87$), peso ao nascer menor de 2500g ($p = 0,0052$; $RR = 2,69$, $IC_{95\%}: 1,34-5,37$) e escolaridade materna menor que cinco anos ($p = 0,0223$; $RR = 2,28$, $IC_{95\%}: 1,13-4,59$) (Tabela III). Nas demais variáveis analisadas (idade, gênero, etnia, aleitamento materno, doenças prévias, sibilância anterior, idade materna, tabagismo em familiar e número de pessoas no domicílio), não ocorreram diferenças entre os grupos IFD+ e IFD- (Tabela III).

Tabela III- Associação entre variáveis epidemiológicas e pesquisa de VSR por imunofluorescência direta (IFD) em secreção nasofaríngea de 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa

Variável	Grupo IFD positiva (presença / ausência)	Grupo IFD negativa (presença / ausência)	Risco Relativo (IC 95%)	Valor de p (método)*
Idade < 3 meses/>3meses	9 / 17	46 / 77	0,90 (0,43-1,89)	0,6789 ^{MW}
Sexo masculino/feminino	16 / 10	76 / 47	0,99 (0,48-2,03)	0,9810 ^{QQ}
Etnia caucasóide	14 / 12	83 / 40	0,62 (0,31-1,25)	0,1851 ^{QQ}
Idade gestacional < 35 semanas ao nascer	7 / 19	5 / 117	4,17 (2,21-7,87)	<0,001^F
Peso de nascimento < 2500 g	8 / 18	13 / 109	2,69 (1,34-5,37)	0,0052^{QQ}
Aleitamento materno < 1 mês	13 / 13	46 / 77	1,52 (0,76-3,05)	0,2326 ^{QQ}
Doenças prévias	7 / 19	31 / 92	1,08 (0,49-2,36)	0,8550 ^{QQ}
Sibilo anterior	8 / 18	33 / 90	1,17 (0,55-2,48)	0,0936 ^F
Idade materna < 20 anos	10/16	30 / 92	1,68 (0,84-3,40)	0,1482 ^F
Escolaridade materna < 5 anos	10 / 15	23 / 98	2,28 (1,13-4,59)	0,0223^{QQ}
Tabagismo em familiar	11/ 15	45 / 77	1,20 (0,59-2,43)	0,6047 ^{QQ}
Mais de 5 moradores no domicílio	18 / 8	82 / 39	0,94 (0,44-2,01)	0,8847 ^{MW}

* Onde: MW = Mann-Whitney; QQ= Qui-quadrado; F=Fisher.

Entre as variáveis clínicas, o único paciente que apresentou cianose à admissão apresentava pesquisa positiva para VSR. A presença de saturação de oxigênio menor que 90% à admissão ($p=0,027$; $RR=2,19$, $IC95\%:1,10-4,37$) e o uso de corticoterapia ($p=0,0584$; $RR= 2,24$, $IC95\%:1,07-4,67$) estiveram associadas à presença de VSR (Tabela IV).

As demais variáveis, taquipnéia à admissão, internação prolongada, uso de oxigenioterapia por mais de 10 dias, uso de antimicrobianos e reinternação não apresentaram resultados com diferença com significância estatística entre os grupos IFD+ e IFD-. Na variável taquicardia, os lactentes com resultado IFD negativo apresentaram valores mais altos de frequência cardíaca que o grupo IFD+ ($p=0,0335$; $RR=0,39$, $IC95\%:0,16-0,99$) (Tabela IV).

Tabela IV- Associação entre variáveis clínicas e pesquisa de VSR por imunofluorescência direta (IFD) em secreção nasofaríngea de 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa

Variável	Grupo IFD positiva (presença / ausência)	Grupo IFD negativa (presença / ausência)	Risco Relativo (IC 95%)	Valor de p (métodos)*
Taquipnéia	12 / 13	69 / 54	0,76 (0,37-1,56)	0,4584 ^{QQ}
Taquicardia	5 / 21	51 / 72	0,39 (0,16-0,99)	0,0335^F
Saturação de O ₂ < 90%	10 / 16	23 / 100	2,19 (1,10-4,37)	0,027^{QQ}
Internação > 10 dias	7 / 19	29 / 94	1,16 (0,53-2,52)	0,7173 ^{QQ}
Oxigenioterapia > 10 dias	6 / 20	23 / 100	1,24 (0,55-2,81)	0,6085 ^F
Uso de antimicrobianos	8 / 18	45 / 78	0,80 (0,37-1,72)	0,5373 ^{QQ}
Corticoterapia	7 / 19	14 / 109	2,24 (1,07-4,67)	0,0584^{QQ}
Re-internação	1 / 25	2 / 121	1,94 (0,38-10,03)	0,4399 ^F

* Onde: QQ= Qui-quadrado; F=Teste exato de Fisher.

Dos pacientes submetidos à VPM, 6 em 21 apresentaram IFD positiva para VSR. Comparando os grupos de pacientes com IFD positiva e IFD negativa, não houve maior risco de evolução para VPM entre os pacientes com pesquisa positiva para VSR ($p=0,2097$ – Fischer) ($RR=1,83$; $IC95\%-0,83 - 4,02$) (Tabela V). Não foram encontradas diferenças no tempo de VPM nos pacientes IFD + (média = 6,5 dias, mediana = 6 dias) e IFD – (média = 7,07 dias, mediana = 6 dias).

Tabela V- Associação entre evolução para ventilação pulmonar mecânica (VPM) e pesquisa de VSR por imunofluorescência direta (IFD) em secreção nasofaríngea de 152 lactentes com doença respiratória aguda baixa

Característica	Com VPM	Sem VPM
VSR +	6	20
VSR -	15	108

$p=0,2097$ e $RR=1,83$ ($IC95\%:0,83-4,02$)

4.5- Evolução clínica ambulatorial dos pacientes submetidos à ventilação mecânica e dos pacientes com pesquisa positiva para VSR

Na evolução clínica em seguimento ambulatorial, 21 pacientes submetidos à ventilação mecânica e 26 pacientes com IFD positiva para VSR foram convocados para avaliação evolutiva. Dos 41 pacientes convocados (6 pacientes submetidos à VPM eram IFD positivos), 26 compareceram (63,4%) e foram avaliados quanto à intensidade e recorrência dos sintomas de sibilância. Cinco pacientes eram não-sibilantes, 15 sibilantes intermitentes e 6 sibilantes persistentes, sendo dois leves e quatro moderados. Não foram observados sibilantes persistentes graves (Tabela 11).

Dez pacientes em 26 apresentavam história familiar de atopia e cinco em 26 necessitaram de corticosteróide inalatório em algum momento após o episódio inicial. Onze em 26 pacientes foram novamente hospitalizados, sendo que o número de hospitalizações variou de um a cinco (média de dois).

Na comparação entre os grupos não sibilantes e sibilantes intermitentes, ocorreu diferença significativa apenas na variável hospitalização após a alta, estando presente apenas no segundo grupo de pacientes (Tabela VI).

Tabela VI- Análise comparativa entre lactentes não sibilantes e sibilantes intermitentes na evolução clínica tardia dos 26 pacientes submetidos à VPM e/ou com IFD positiva para VSR

Variável	Grupo Não Sibilante	Grupo Sibilante intermitente	Risco Relativo (IC 95%)	Valor de P (método)*
Atopia familiar (presença/ausência)	3 / 2	4 / 7	0,73 (0,35-1,52)	0,5962 ^F
VPM (presença/ausência)	4 / 1	8 / 7	0,76 (0,47-1,23)	0,6067 ^F
IFD positiva para VSR (presença/ausência)	1 / 4	11 / 4	1,83 (0,90-3,74)	0,1089 ^F
Hospitalização após alta (presença/ausência)	0 / 5	8 / 7	1,71 (1,06-2,76)	0,0547^F
Uso de corticosteróide inalatório após alta (presença/ausência)	0 / 5	3 / 12	0,71 (0,52-0,96)	0,5395 ^F

*Onde: F = Teste exato de Fisher

Na comparação entre os grupos não sibilantes e sibilantes persistentes leves/moderados, não ocorreram diferenças significativas nas variáveis analisadas (Tabela VII).

Tabela VII- Análise comparativa entre lactentes não sibilantes e sibilantes persistentes leves e moderados na evolução clínica tardia dos 26 pacientes submetidos à VPM e/ou com IFD positiva para VSR

Variável	Grupo Não Sibilante	Grupo Sibilante Persistente	Risco Relativo (IC 95%)	Valor de P (método)*
Atopia familiar (presença/ausência)	3 / 2	3 / 1	1,50 (0,25-8,98)	1,000 ^F
VPM (presença/ausência)	4 / 1	2 / 4	0,42 (0,12-1,40)	0,2424 ^F
IFD positiva para VSR (presença/ausência)	1 / 4	4 / 2	2,40 (0,71-8,08)	0,2424 ^F
Hospitalização após alta (presença/ausência)	0 / 5	3 / 3	2,67 (1,09-6,52)	0,1818 ^F
Uso de corticosteroide inalatório após alta (presença/ausência)	0 / 5	2 / 4	0,21 (0,21-0,92)	0,4545 ^F

Onde: F = Teste exato de Fisher

5- DISCUSSÃO

5.1- Considerações iniciais

5.1.1- Incidência do VSR

Na coorte de pacientes do presente estudo, 17,4% das crianças apresentaram positividade na pesquisa de VSR em secreção nasofaríngea. Trabalhos semelhantes, que utilizaram imunofluorescência indireta como método diagnóstico para determinação viral, obtiveram resultados próximos a este. Em um estudo realizado na cidade de São Paulo no período de 1995 a 1999, em 248 crianças hospitalizadas com doença respiratória aguda, houve identificação do VSR em 15,8% a 32,2% dos pacientes (VIEIRA et al., 2002a). Outros estudos recentes demonstraram uma taxa de positividade para o VSR entre 19,2% a 47,1% em crianças com infecção respiratória aguda baixa (ROSSI et al., 2005; D'ELIA et al., 2005). A incidência de resultados positivos é maior nos estudos que analisam crianças atendidas em setores de emergência, hospitalizadas posteriormente ou não. MOURA et al. (2003), estudando 482 crianças atendidas com infecção respiratória aguda em sala de emergência e em enfermaria pediátrica de um hospital em Salvador (BA), encontraram presença de vírus em 31,9%, sendo o VSR o mais freqüente (55,2%). STRALIOTTO et al. (2002), avaliaram 862 crianças menores de cinco anos com infecção respiratória aguda em Porto Alegre (RS) e encontraram vírus em 36,6%; destes, 26,2% eram VSR.

Nestes estudos, as incidências maiores podem ser explicadas pelo fato de incluírem crianças em faixas etárias acima de 12 meses, a maioria com a forma leve da doença, que não requer hospitalização (COLLINS et al., 1996). Este achado foi demonstrado por COX et al. (1998), que avaliaram a positividade sorológica para VSR em crianças de até cinco anos no Estado de São Paulo e verificaram que, aos três anos de idade, mais de 90% apresentavam sorologia positiva e aos cinco anos, 100%.

Na presente casuística, a distribuição dos casos ao longo do período estudado mostrou maior número de casos nos meses de abril e maio, achado semelhante ao observado por VIEIRA et al. (2002a), na cidade de São Paulo entre 1995 e 1999, onde 90,4% dos casos de infecção pelo VSR ocorreram de abril a julho. Outros estudos realizados na região Sudeste do país mostraram distribuição semelhante (VIEIRA et al, 2001; STRALIOTTO et al., 2001). O maior número de casos nos meses de

outono e inverno na América do Sul já foi reportado por outros autores (STENSBALLE et al., 2003; VIEIRA 2004), assim como ocorre nos países do hemisfério norte, fato relacionado às temperaturas mais baixas nesta época do ano. A associação entre frio e infecção pelo VSR ainda não está completamente elucidada; especula-se que a infecção assintomática das mães, a infecção comunitária de pacientes com pneumopatia crônica e imunodepressão, associada à maior aglomeração verificada no período, sejam os principais fatores responsáveis pelo aumento de casos nestes meses (SIMOES, 2003; STENSBALLE et al., 2003).

5.1.2- Necessidade de ventilação pulmonar mecânica

Entre as crianças infectadas pelo VSR, a necessidade de ventilação mecânica varia entre os diferentes estudos, na dependência dos critérios utilizados para indicação do procedimento, das características das unidades de internação e da população atendida. PURCELL e FERGIE (2004), nos EUA, em trabalho que incluiu 3308 crianças infectadas pelo VSR encontraram necessidade de VPM em 6,4% dos casos, uma taxa próxima da encontrada no presente trabalho (13,8%) e por outros autores em serviços médicos do hemisfério norte, onde a VPM foi indicada em 7,3% a 15,8% dos pacientes (BRANDENBURG et al, 1997; KNEYBER et al, 1996; WILLSON, 2003).

Entretanto, um trabalho desenvolvido no Uruguai por BELLO PEDROSA et al. (2001), em 61 crianças menores de 90 dias admitidas à UTIP com insuficiência respiratória, encontrou a presença do VSR em 56% dos pacientes, 39% evoluindo para necessidade de VPM. Provavelmente a baixa idade dos pacientes pode ter sido o fator determinante da elevada indicação do procedimento neste estudo.

Observa-se também que dos 21 pacientes que necessitaram de VPM, 6 eram VSR positivos (28,5%) e 15 eram VSR negativos (71,5%). O VSR não representou risco para VPM na coorte estudada.

Provavelmente outros agentes virais não identificados, como metapneumovírus e vírus influenza, poderiam estar presentes e envolvidos na necessidade de VPM, como vem sendo descrito em estudos recentes que relacionam estes agentes à maior gravidade na

apresentação clínica da doença respiratória obstrutiva aguda (SEMPLE et al, 2005; GAROFALLO et al, 2005; AROSTEGI KAREAGA et al, 2005; BOSIS et al, 2005).

5.2- Aspectos epidemiológicos

5.2.1- Idade e gênero

Nos pacientes abaixo dos três meses de idade houve risco significativo de evolução para insuficiência respiratória e necessidade de VPM, mas esta faixa etária não constituiu risco maior para aquisição do VSR. SIMOES (2003), em revisão de 33 anos de artigos publicados (MEDLINE), observou que 10% a 28% das crianças hospitalizadas por infecção pelo VSR tinham até 6 semanas de idade; 49% a 70% até 6 meses de idade e 66% a 100% até um ano de idade. Portanto, há risco de infecção pelo VSR e evolução para hospitalização durante todo o primeiro ano de vida, especialmente até os 6 primeiros meses, e a maior gravidade se observa no primeiro trimestre.

A mortalidade pela infecção pelo VSR está associada à prematuridade, baixo peso ao nascer e presença de co-morbidades (LEADER e KOHLHASE, 2003). Em nossa coorte, houve prevalência de pacientes hígidos, o que resultou em mortalidade zero. Tal achado foi semelhante ao encontrado por BELLO PEDROSA et al (2001), na avaliação de 31 pacientes menores de 90 dias sem fatores de risco para infecção grave pelo VSR e também por BROOKS et al (1999), na avaliação de 542 crianças hígidas, menores de um ano, com infecção pelo VSR.

A idade, como fator de risco para doença respiratória grave, tem sido estudada por diferentes autores, que apontam como mecanismos principais de risco, algumas características fisiológicas presentes no início da vida (MULLER e BRYAN, 1979; WOHL e MEAD, 1983; ROSENTHAL e BUSH, 2002), a saber:

- A energia dispendida para a demanda ventilatória no lactente dobra em situações de esforço, enquanto, no adulto, esta energia pode ser aumentada em até 15 vezes.

- As vias aéreas estão em crescimento; seu epitélio possui maior número de glândulas mucosas que do indivíduo adulto, e a constituição deste muco apresenta mudanças durante a infância. A musculatura lisa está presente principalmente nas vias aéreas centrais e a cartilagem também está em crescimento, contribuindo para a maior elasticidade do tórax nos lactentes.
- Os alvéolos estão em multiplicação; estima-se que ao nascer, um bebê a termo possua cerca de 50 milhões de alvéolos, e nos dois primeiros anos de sua vida são formados cerca de outros 300 milhões. Além disto, a comunicação entre os alvéolos (poros de Kohn) é ineficiente nesta fase, predispondo a atelectasias.
- A conformação da caixa torácica e do diafragma nos lactentes tende a horizontalidade, o que os torna menos eficientes do que nos adultos. A composição da musculatura intercostal e diafragmática também se modifica neste período; a porcentagem de fibras tipo I (contração lenta, fibras oxidativas, com maior resistência à fadiga) passa de 25% no recém-nascido a termo para 55% aos 8 meses de idade, composição semelhante ao do adulto.

A predominância dos meninos nas casuísticas de doenças respiratórias agudas baixas é bem conhecida; estudos representativos dos últimos 30 anos encontraram risco relativo de 1,425:1 (IC95%; 1,40-1,45; SIMOES, 2003). Não há ainda explicação definida para este fato; especula-se que as vias aéreas dos meninos possuam menor calibre, maior resistência e maior tônus quando em repouso, favorecendo a instalação de quadros obstrutivos (VICTORA, 1997; DENNY JR, 2001; KABESCH e VON MUITIUS, 2001; ROSENTHAL e BUSH, 2002).

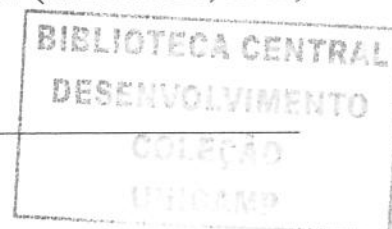
Na presente casuística, apesar da predominância do gênero masculino, não houve diferença significativa entre os gêneros quanto à infecção pelo VSR e necessidade de ventilação mecânica; provavelmente maior casuística levaria ao encontro **deste** achado.

5.2.2- Idade gestacional, peso ao nascer e aleitamento materno

Com relação aos fatores relacionados ao parto e à lactação, notou-se que, apesar da predominância de pacientes nascidos a termo, os prematuros abaixo de 35 semanas de idade gestacional e os pacientes com peso ao nascimento menor que 2.500 gramas, apresentaram maior risco para aquisição da infecção pelo VSR. O mesmo não foi observado com relação à necessidade de ventilação mecânica.

A susceptibilidade dos prematuros e das crianças com baixo peso ao nascer às infecções respiratórias agudas, particularmente à infecção pelo VSR, vem sendo objeto de estudo já há algum tempo. LANARI et al. (2002), avaliando 1.232 lactentes com doença respiratória aguda baixa, encontrou maior incidência de infecção pelo VSR em crianças com idade gestacional menor de 35 semanas em comparação aquelas de 36 semanas ou mais ($p<0,04$) e também para crianças com menos de 2.500 gramas ao nascer ($p<0,001$). Em estudo realizado nos Estados Unidos por quase duas décadas, verificou-se que a taxa de admissão hospitalar nos primeiros 6 meses de vida, por infecção pelo VSR, foi de 8,0 para cada 100 crianças/ano para lactentes com idade gestacional entre 33 e 35 semanas e de 4,4 hospitalizações/100 crianças/ano, em lactentes nascidos com mais de 36 semanas (WELLIVER, 2003). Outro grande estudo americano (LEADER e KOHLHASE, 2003) com mais de 718.000 avaliações realizadas entre 1997 e 2000 em crianças com doença respiratória aguda pelo VSR, também encontrou risco significativo de mortalidade entre os nascidos com menos de 35 semanas de idade gestacional ou peso ao nascer menor de 2.500 gramas.

A maior susceptibilidade dos prematuros à doença causada pelo VSR tem como explicações principais o fato de que, no terceiro trimestre de gestação se dá a passagem trans-placentária da imunoglobulina G (IgG) materna, o que acredita-se, confere proteção parcial à esta infecção. Neste período, também há grande aumento no diâmetro dos bronquíolos e dos alvéolos, e assim, um prematuro, com infecção, nesta condição desfavorável, pode ter um dano permanente nas áreas terminais de crescimento das vias aéreas, determinando menor calibre destas na infância e vida adulta (WELLIVER, 2003; WEISMAN, 2003).



Na presente casuística encontramos risco significativo de necessidade de VPM em pacientes com aleitamento materno menor de 1 mês; entretanto, não houve risco maior para aquisição do VSR nesta condição. O aleitamento materno é considerado fator primordial à boa saúde dos lactentes, tendo contribuído na diminuição da mortalidade por doenças infecto-contagiosas, em tempos recentes (WOLF, 2003). Entretanto, seu papel protetor contra as infecções respiratórias agudas, especialmente pelo VSR, é ainda controverso.

Em recente estudo brasileiro, ALBERNAZ et al. (2003) observaram que crianças com tempo de aleitamento materno menor de um mês apresentavam risco de hospitalização para bronquiolite viral aguda 7 vezes maior nos três primeiros meses de vida, do que as crianças amamentadas. Estudo multicêntrico americano, com 8.261 crianças avaliadas na década de 1990, demonstrou que o aleitamento materno protegeu as crianças da ocorrência de sibilância e asma dos dois aos 71 meses de idade, mesmo se expostas ao cigarro (CHULADA et al., 2003).

Por outro lado, um grande estudo prospectivo realizado em Tucson (EUA) por WRIGTH et al. (1989), com 1.179 crianças, revelou que, na análise multivariada que incluía aleitamento materno, educação da mãe, condição sócioeconômica, aglomeração e etnia, o aleitamento materno não foi considerado como fator protetor para a infecção pelo VSR. Outras coortes, em Atlanta e Rochester (EUA), na Malásia e Gâmbia (África) encontraram resultados semelhantes (SIMOES, 2003).

5.2.3- Idade materna e escolaridade materna

A avaliação da presente coorte mostrou que a idade materna menor de 20 anos à época da doença não foi fator de risco para aquisição da infecção pelo VSR, nem tampouco para necessidade de ventilação mecânica. Com relação à escolaridade materna, encontramos risco 2,28 vezes maior para a aquisição do VSR em filhos de mães menos instruídas; entretanto essas crianças não apresentaram maior risco para ventilação mecânica. Na literatura há controvérsias sobre a ação destes fatores, em estudos com grande número de pacientes.

Enquanto alguns autores encontraram correlação entre maior mortalidade e idade materna menor de 20 anos ou menor escolaridade das mães (LEADER e KOHLHASE, 2003), a avaliação de 30 anos de artigos publicados no Medline por SIMOES (2003), mostrou que na maioria dos estudos não se estabeleceu esta correlação, mesmo quando os fatores idade e escolaridade materna eram analisados separadamente de outros fatores socioeconômicos, como baixa renda e aglomeração.

5.2.4- Renda per capita, aglomeração e tabagismo no domicílio

Nos dois hospitais universitários do estudo, a população atendida é basicamente de indivíduos pobres e de classe média-baixa. A avaliação dos 152 pacientes mostrou que 81% das famílias possuíam renda *per capita* de até 1 salário mínimo (240 reais à época do estudo); esta característica impossibilitou a comparação entre grupos de pior e melhor situação econômica, para definição de risco.

Entretanto, a importância de fatores socioeconômicos desfavoráveis na aquisição da infecção pelo VSR vem sendo há muito citada na literatura. Dentre eles, a renda *per capita* é o fator de mais difícil interpretação, pois há de se considerar as condições de cada local e a relação com outros indicadores desfavoráveis, como desnutrição, ausência de aleitamento materno e pouca escolaridade materna. Sabe-se que, apesar das taxas de infecção pelo VSR serem menos expressivas nos países em desenvolvimento (provavelmente pela maior proporção de infecções bacterianas) (STENBALLE et al., 2003), a maior mortalidade por doenças respiratórias ocorre nestes países, onde há mais pobreza e menor acesso aos recursos médicos (VICTORA, 1997). Mesmo em países desenvolvidos, como a Suécia, há relato de risco quatro vezes maior para hospitalização por bronquiolite viral aguda em pacientes mais pobres, quando se considera pacientes provenientes de áreas de diferentes rendas *per capita* (JANSSON et al., 2002).

A presença de tabagistas no domicílio e número de moradores maior do que cinco, não se constituíram em fatores de risco para VPM ou aquisição do VSR nesta nossa coorte. Com relação à aglomeração no domicílio, quatro estudos norte-americanos, analisados por SIMOES (2003), mostraram risco relativo para aquisição da infecção pelo VSR entre 1,93 a 4, em domicílios onde havia maior número de pessoas.

LANARI et al.(2002), na avaliação de 1.232 crianças, observou também que, em domicílios onde havia maior número de irmãos, ocorreu maior risco de aquisição da infecção pelo VSR, mesmo resultado encontrado por BULKOW et al. (2002).

A ação deletéria do fumo passivo sobre o sistema respiratório das crianças já foi demonstrada por órgãos nacionais de saúde norte americanos na década de 1980. Estes documentos atestam que o fumo passivo leva a maior risco de aquisição de infecções respiratórias, redução da função pulmonar, sibilância e asma (KABESCH e VON MUTIUS, 2001). Estudo realizado em Tucson, Arizona, mostrou que o risco de infecção respiratória baixa foi significativamente maior entre os filhos de mães fumantes, principalmente daquelas que fumavam mais de 20 cigarros por dia, e que continuavam a fumar após o parto (WRIGHT et al, 1991).

Os achados conflitantes do presente estudo com os citados na literatura, onde a influência do tabagismo e aglomeração no desencadeamento da doença respiratória aguda já está estabelecida, mostra que deveria ter sido realizada uma abordagem mais aprofundada das condições de moradia da população do estudo, possivelmente por meio de visitas domiciliares ou entrevistas repetidas com os familiares dos pacientes.

A ausência de risco relacionado a estes fatores, na evolução para VPM, poderia ser explicada pelo fácil acesso aos serviços de saúde primário, secundário e terciário na área do estudo, característica de uma região que serve de campo de estágio estratégico para a área médica da universidade, permitindo avaliação e tratamento precoce na maioria dos casos.

5.3- Exame físico e evolução durante a hospitalização

Na avaliação do exame físico dos pacientes à admissão hospitalar, a presença de taquicardia apresentou uma tendência de maior risco de evolução para ventilação mecânica. Nos pacientes com IFD positiva para VSR, observou-se predomínio de hipoxemia à admissão hospitalar, determinada pela medida transcutânea de oxigênio menor que 90%.

A utilização de escores para avaliação da piora clínica de pacientes com infecção respiratória baixa, particularmente pelo VSR, tem suscitado discussões e controvérsias. Enquanto alguns autores, como WEBER et al. (1997), consideram que a avaliação clínica do desconforto respiratório, presença de cianose e comprometimento do estado geral são capazes de prever adequadamente a hipóxia tecidual, outros autores, como BROOKS et al. (1999), acreditam que a avaliação destes parâmetros tem valor limitado, principalmente em crianças previamente híginas, onde a possibilidade de ventilação mecânica é pequena.

Estudo realizado por KNEYBER et al. (2002), com 185 crianças holandesas hospitalizadas com infecção pelo VSR, aplicando escore clínico com as mesmas variáveis do utilizado com sucesso por MOLLER e OHMIT (1999), mostrou que não houve diferença entre tempo menor ou maior de hospitalização para os critérios apnéia, frequência cardíaca, frequência respiratória e medida transcutânea de oxigênio.

Estes autores, e outros como OPAVSKY et al. (1995), chegaram à conclusão de que os fatores de risco identificados em um local não podem ser considerados em outro, pelas diferenças nos critérios de admissão e alta hospitalar.

Nos dois hospitais universitários onde foi realizado o presente estudo são utilizados basicamente critérios clínicos para hospitalização e indicação de VPM (RICCETTO, 2004), padronizados segundo consenso na literatura; assim, os achados clínicos à admissão devem ser considerados consistentes para definição de risco para VPM e presença de VSR nesta determinada população.

De forma esperada, os pacientes que necessitaram de VPM cursaram com maior tempo de hospitalização, maior tempo de oxigenioterapia e uso maior de antimicrobianos. Não houve diferenças significativas entre os pacientes VSR positivos e negativos com relação a estas três variáveis, o que infere que a gravidade e não a etiologia da infecção é o fator determinante no tempo de hospitalização e no uso de antimicrobianos. Com relação ao uso de corticoterapia não houve diferença entre os grupos submetidos ou não a VPM e tendência à maior uso no grupo VSR positivo.

Na atual coorte, 34,9% dos pacientes utilizaram antimicrobianos e 14,5% fizeram uso de corticóides.

CHRISTAKIS et al. (2005), avaliando 17.397 pacientes menores de 1 ano de idade, hospitalizadas por bronquiolite viral aguda em 30 hospitais americanos, notaram que 45% receberam antimicrobianos e 25% corticoterapia; o maior tempo de hospitalização esteve associado a maior gravidade do quadro clínico e ao uso destas medicações.

ACUÑA et al. (2003), estudando 729 crianças chilenas hospitalizadas por infecção respiratória pelo VSR, verificaram que 49,7% delas receberam antimicrobianos e este fato esteve associado a maior tempo de hospitalização e necessidade de ventilação mecânica.

5.4- Retornos ambulatoriais e re-admissões hospitalares

Foram convocados para avaliação tardia (6 a 12 meses após o início do estudo) os pacientes que apresentaram IFD positiva para VSR ou que foram submetidos à VPM. Dos 41 pacientes convocados, 26 (63,4%) compareceram. Tal fato já era esperado; outros pesquisadores relatavam informalmente experiências semelhantes em estudos de seguimento para pacientes ambulatoriais. Na literatura, há pouquíssimos relatos deste fenômeno. PESSOA et al. (1996) avaliaram 53 crianças atendidas em um pronto-socorro da cidade de São Paulo e constataram que no quinto dia após a consulta, 43,3% das crianças já não recebiam a medicação prescrita. As causas apontadas foram: falta de dinheiro para a compra da medicação (39,1%) e falta de um adulto responsável para ministrá-la (21,7%). Além disso, 38,9% dos responsáveis não ministraram a medicação ou alteraram a dose prescrita.

Tal estudo reflete a influência das condições socioeconômicas desfavoráveis na relação médico-paciente e no seguimento ambulatorial adequado. Neste trabalho não se pôde avaliar amplamente este aspecto; entretanto, a análise dos resultados mostrou que a população estudada era constituída predominantemente por mães com escolaridade entre cinco e 8 anos de estudo e 49,9% das famílias tinham renda *per capita* menor de meio salário mínimo. Assim, é compreensível que dificuldades de transporte e de entendimento tenham causado o baixo comparecimento aos retornos.

Entre os pacientes que compareceram, verificou-se que 80,8% haviam apresentado algum episódio de sibilância após a hospitalização; 57,7% apresentaram-se como sibilantes intermitentes, 7,7% como sibilantes persistentes leves e 15,4% como sibilantes persistentes moderados. Nesta coorte, não foram observados pacientes sibilantes persistentes graves.

Na literatura, BONT et al. (2000), avaliando 53 crianças hospitalizadas por bronquiolite viral aguda, encontraram 58% de sibilância no primeiro ano após a infecção. CALVO REY et al. (2001), em estudo com 170 crianças espanholas menores de dois anos, hospitalizadas por bronquiolite viral aguda, encontraram que 66,5% desenvolveram sibilância até o quinto ano de idade. A bronquiolite obliterante pós-infecciosa, caracterizada como doença pulmonar crônica com sibilância e “*air trapping*”, bronquiectasias e padrão de mosaico à tomografia computadorizada de tórax (TEPER et al., 2002; YALCIN et al. (2003), não foi verificada em nenhum dos pacientes deste estudo.

A análise comparativa dos grupos não sibilante/sibilante intermitente e não sibilante/sibilante persistente mostrou que VPM não foi fator determinante de evolução para sibilância no primeiro ano após a infecção. Achado semelhante ocorreu em estudo francês com 135 crianças com bronquiolite submetidas à VPM. CHEVRET et al. (2005) observaram que somente 40,4% destas crianças cursaram com sintomas de asma e concluíram que, à exceção dos prematuros (que apresentaram maior mortalidade), a bronquiolite viral aguda que cursa com necessidade de VPM tem evolução favorável na maioria dos casos, devendo ser considerado o uso da ventilação não-invasiva sempre que possível.

Nesta coorte, a presença do VSR não foi considerada fator de risco para sibilância no primeiro ano após a infecção aguda. Entretanto, na literatura encontra-se grande número de trabalhos mostrando o contrário. SCHAUER et al. (2002), estudando 42 crianças menores de um ano hospitalizadas por bronquiolite viral aguda e 84 controles (não hospitalizadas), observaram que o VSR foi fator de risco para sibilância de 6 a 9 meses após a hospitalização (RR=12,1). CIFUENTES et al. (2003), estudando 77 crianças hospitalizadas por bronquiolite viral aguda, notaram que durante o primeiro ano após a infecção, a presença de VSR representou maior risco para sibilância (RR 1,41) e para nova

hospitalização ($p<0,005$). Os resultados conflitantes com os da literatura podem ser explicados pelo pequeno número de retornos avaliados.

Entretanto, o fator que mais provavelmente pode ter interferido nos resultados foi o pequeno número de pacientes que compareceu aos retornos tardios, diminuindo a amostra e comprometendo uma avaliação mais consistente dos dados.

A presença de atopia familiar não constituiu fator de risco para sibilância intermitente ou persistente na coorte estudada. No entanto, só foi possível avaliar 26 crianças das 41 convocadas para o retorno tardio, constituindo uma amostra pequena para inferências do papel da alergia familiar no desencadeamento de hiperreatividade brônquica nestes pacientes. O papel das infecções respiratórias na evolução para asma em indivíduos geneticamente predispostos ainda é controverso (WENNERGREN e KRISTJÁNSSON, 2002). CALVO REY et al. (2001), observaram que lactentes com mais de 1% de eosinófilos na fase aguda da bronquiolite viral têm maior risco para sibilância até o quinto ano de vida. SCHAUER et al. (2002), avaliando 42 crianças hospitalizadas por bronquiolite viral aguda, notaram que aquelas com pesquisa positiva para VSR apresentaram aumento de IgE sérica em relação aos controles ($p<0,001$), 6 a 9 meses após a hospitalização. Outros estudos demonstraram que crianças com sibilância no primeiro ano após infecção pelo VSR apresentam maiores níveis de interleucina 10 (IL10) (BONT et al, 2000) e leucotrienos (BISGARD, 2003). A avaliação tardia dos pacientes infectados pelo VSR tem mostrado que há na literatura relatos da associação desta infecção com asma e episódios recorrentes de sibilância até a adolescência.

Recentemente, SIGURS et al (2005) avaliaram 47 crianças hospitalizadas por infecção pelo VSR no primeiro ano de vida e 93 controles. Na reavaliação, 13 anos após, os autores observaram que a ocorrência de sintomas nos 12 meses anteriores foi muito maior no grupo VSR do que nos controles (43% x 8% para asma e sibilos recorrentes e 39% x 15% para rinoconjuntivite alérgica). A sensibilização para alérgenos inalatórios comuns, avaliados pelo teste cutâneo e a dosagem de anticorpos IgE foi também maior para o grupo VSR ($p=0,022$ e $p=0,038$, respectivamente). Comparado ao grupo controle, o grupo VSR mostrou maior reatividade brônquica. Estudos de longo prazo indicam que o VSR seja capaz de desviar a resposta imune para o tipo Th2, provocando hiper-reatividade brônquica.

Entretanto, a sibilância é na maioria das vezes transitória (WENNERGREN e KRISTJÁNSSON, 2002).

Nos países em desenvolvimento, a relação entre doença respiratória aguda viral e a evolução para hiper-reatividade brônquica também vêm sendo estudada. MALLOL et al (2000), estudando mais de 80.000 crianças e adolescentes em nove países latino-americanos, encontraram prevalência de asma e sibilância em até 32% da população, sendo os maiores índices encontrados em regiões onde havia maiores taxas de infecções respiratórias e parasitoses no início da vida.

Na presente casuística não houve maior uso de corticoterapia inalatória contínua entre os sibilantes, provavelmente porque a maioria dos pacientes apresentou uma característica intermitente nos episódios de bronco-obstrução.

5.5- Considerações finais

Os estudos mais recentes têm procurado demonstrar a associação entre infecção pelo VSR, insuficiência respiratória e sibilância persistente, à luz de fenômenos imunológicos e químicos. Tal linha de pensamento visa determinar a inter-relação entre a infecção e a resposta imune do hospedeiro, que parece ser o principal determinante de gravidade na fase aguda e seqüelas a longo prazo.

Artigos recentes na literatura citam o papel dos mediadores inflamatórios e outras substâncias na patogênese da infecção pelo VSR. RICHARDSON et al. (2005), em experimento com ratos infectados pelo VSR, demonstrou que o vírus induziu a formação da ciclooxigenase COX- 2, seguida da produção de prostaglandinas, e que a administração de indometacina a estes animais reduziu de maneira significativa a lesão pulmonar causada pelo vírus. STARK et al. (2005), em outro estudo com ratos infectados pelo VSR, demonstrou a produção de óxido nítrico pulmonar e que o tratamento com inibidores desta substância aumentava os títulos de VSR, mas reduzia a inflamação e a hiper-responsividade desencadeada pelo vírus.

Também há novidades no estudo da predisposição genética. WILSON et al (2005), estudando o perfil genético de 580 crianças com bronquiolite viral aguda e 580 controles, observou que nas crianças que necessitaram de VPM estavam presentes os genes IL10-1117 e IL10-3585 (OR:1,7; p=0,04), demonstrando que a produção da IL-10 determinada por esses genes exerce papel na gravidade da doença. Como a prevalência das doenças alérgicas vem crescendo, é fundamental reconhecer os fatores de risco para o desencadeamento de hiper-reatividade brônquica em crianças geneticamente susceptíveis. Medidas preventivas instituídas em idade precoce podem modificar a história de asma e outras doenças alérgicas (ARRUDA et al, 2005).

Neste sentido e com o objetivo de evitar a infecção pelo VSR, vêm sendo adotado e recomendado o uso dos anticorpos monoclonais em algumas situações e novas vacinas estão sendo testadas. Recentemente, VAUGHAN et al. (2005) testaram uma vacina feita com partículas do DNA do VSR bovino em macacos jovens, que se mostrou capaz de desencadear respostas celulares e humorais à infecção e diminuir a quantidade de partículas virais nos pulmões dos animais.

O uso do Palivizumab (PVZ), anticorpo monoclonal para VSR, tem mostrado resultados positivos. PEDRAZ et al. (2003) estudando pacientes prematuros (< 32 semanas) que fizeram uso ou não de profilaxia com PVZ, observaram que houve risco maior de hospitalização pelo VSR após os 6 meses de idade entre aqueles que não receberam a medicação (OR:3,86; IC95%:2,83-5,25).

Outros estudos recentes têm apoiado o uso do PVZ em prematuros, especialmente naqueles com broncodisplasia pulmonar (WU et al., 2004; GRIMALDI et al, 2004). Entretanto, o uso desta medicação esbarra no preço proibitivo e não se aplica à grande maioria dos serviços hospitalares nacionais. Tal preocupação econômica também existe em países ricos, onde estas medicações têm indicação restrita à pacientes de alto risco. NAVER et al (2004), em estudo nacional na Suécia, chegaram à conclusão de que o uso do PVZ em prematuros deve se restringir somente àqueles que apresentam doença respiratória crônica. Além do alto custo, devem ser considerados outros aspectos no uso desta medicação. ZHAO e SULLENDER (2005) estudaram ratos imunossuprimidos com ciclofosfamida, que receberam PVZ e depois foram infectados pelo VSR. Doze semanas

após, constataram que uma parte desses animais possuía células pulmonares contendo VSR com proteína F resistente ao PVZ, mostrando o risco da ocorrência de resistência do VSR ao anticorpo. Não há ainda descrições de comportamento semelhante do vírus em seres humanos.

Atualmente, tem-se demonstrado na literatura que a bronquiolite viral aguda e outras doenças respiratórias agudas virais também podem ser igualmente graves quando causadas por outros vírus que não o VSR. GAROFALO et al. (2005), estudando crianças hospitalizadas por bronquiolite causada pelo VSR e pelo vírus Influenza, encontraram semelhanças clínicas e imunológicas, sugerindo que fatores do hospedeiro são mais importantes do que a natureza da infecção pelo vírus no desenvolvimento de quadros graves da doença.

Achados semelhantes foram encontrados por AROSTEGI KAREAGA et al. (2005) estudando crianças espanholas menores de 24 meses, com doença respiratória aguda causada por Influenza.

Outro aspecto a ser considerado é a co-infecção viral, que vem sendo descrita com bastante frequência na literatura. BOSIS et al. (2005), estudando 1.505 crianças, encontraram a presença de metapneumovírus em 2,8%, VSR em 9,5% e vírus Influenza em 15,3% dos pacientes, e uma taxa de co-infecção de 16,7%. SEMPLE et al. (2005), estudando crianças menores de dois anos de idade hospitalizadas por doença respiratória aguda viral, observaram que a infecção conjunta pelo metapneumovírus e VSR aumentou em 10 vezes o risco relativo de admissão à UTIP para ventilação mecânica (RR=10,99; IC 95%; 5,0- 24,12; $p<0,001$ pelo teste de Fisher).

A importância da identificação do paciente portador de VSR reside também na possibilidade de instituir cuidados adequados na manipulação do doente, evitando a infecção hospitalar. Tal situação é ainda pouco estudada no Brasil. VIEIRA et al (2002b), avaliando 429 pacientes pediátricos hospitalizados em um hospital universitário da cidade de São Paulo, encontraram taxa de infecção noscomial pelo VSR de 7,6%. DINIZ et al. (2005), avaliando 78 recém-nascidos prematuros com infecção respiratória nosocomial, encontraram vírus em 29,5% dos casos e destes, 14,1% pelo VSR. As infecções

nosocomiais pelo VSR já são constatadas há tempos em outros países, onde medidas para seu controle levaram à considerável economia nos custos hospitalares (MACARTNEY et al., 2000).

Acreditamos que este trabalho conseguiu alcançar os objetivos propostos. Sugerimos que medidas educativas devem ser dirigidas à população em geral, com relação ao impacto das infecções respiratórias baixas nos lactentes jovens, reforçando ainda mais o papel protetor do aleitamento materno. Estas informações devem ser especialmente destacadas para as mães com baixa escolaridade, com filhos prematuros, com menos de três meses de vida, a fim de diminuir a infecção pelo VSR e necessidade de VPM. Por sua vez, os médicos devem estar atentos para lactentes jovens com infecção respiratória baixa e sinais de insuficiência respiratória, que predizem a necessidade de ventilação mecânica. Para estes últimos, deve-se atentar para o uso criterioso de antimicrobianos e para o melhor atendimento possível ao paciente, a fim de diminuir o tempo de hospitalização. Os serviços de saúde devem oferecer atendimento adequado ao pacientes após a fase aguda da doença respiratória baixa, especialmente naqueles que se mantêm sintomáticos, com o objetivo de minimizar ou evitar futuras seqüelas.

Recomendamos também a instituição dos testes diagnósticos de rotina para o VSR e outros vírus respiratórios, o que pode possibilitar o conhecimento do seu perfil em nosso meio e seu papel nas infecções nosocomiais, permitindo a adoção de medidas mais eficientes de controle. Por fim, o conhecimento das interações entre infecção viral e sistema imune constitui um olhar para o futuro, e meta necessária a ser atingida para uma inserção efetiva dos serviços nacionais nos centros de pesquisa do primeiro mundo.

6- CONCLUSÃO

- Os pacientes internados com doença respiratória aguda baixa foram lactentes jovens, sem antecedentes mórbidos e doenças neonatais, com condições socioeconômicas desfavoráveis, e apresentação clínica de taquipnéia e tempo de internação menor de 10 dias. Predominaram as internações nos meses da estação do outono.
- Os fatores associados à ventilação mecânica foram: idade menor que três meses e tempo de aleitamento materno menor que um mês.
- A incidência do vírus sincicial respiratório (VSR) nos pacientes internados com doença respiratória aguda baixa foi de 17,5%. Os fatores associados à aquisição do VSR foram: idade gestacional abaixo de 35 semanas, peso ao nascer menor de 2.500g e escolaridade materna menor que cinco anos. A presença de saturação de oxigênio menor que 90% à admissão e o uso de corticoterapia também estiveram associadas à presença de VSR.
- Na evolução clínica tardia, os lactentes com pesquisa positiva para VSR e os lactentes submetidos à ventilação pulmonar mecânica apresentaram-se como sibilantes intermitentes, sem necessidade de corticoterapia inalatória e com maior número de hospitalizações após a alta.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACUÑA, A.P.; VILLAGRA, M.S.; LEDEZMA, R.; PALMA, C.; MIRA, M. Infant respiratory syncytial virus: is the antibiotic used in excess? **Pediatría (Santiago de Chile)**, 46:79-85, 2003.
- ALBERNAZ, E.P.; MENEZES, M.B.; CESAR, J.Á.; VICTORA, C.G.; BARROS, F.C.; HALPERN, R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. **Rev Saúde Pública**, 37(4):485-93, 2003.
- ANDERSON, L.J.; HEILMAN, C.A. Protective and disease-enhancing immune responses to respiratory syncytial virus. **J Infect Dis**, 171:1-7, 1995.
- ANTUÑANO, F.J.L. Epidemiologia de las infecciones respiratorias agudas em niños: panorama regional. In: BENGUIGUI, Y.; ANTUÑO, F.J.L.; SCHMUNIS, G.; YUNES, J. (eds). **Infecciones respiratorias em niños**. Organización Panamericana de la Salud, NY, 1997. pp 3-23.
- AROSTEGI KAREAGA, N.; MONTES, M.; PEREZ-YARZA, E.G.; SARDON, O.; VICENTE, D.; CILLA, G. Clinical Characteristics of children hospitalized for influenza virus infection. **An Pediatr (Barc.)**, 62(1):5-12, 2005.
- ARRUDA, L.K.; SOLE, D.; BAENA- CAGNANI, C.E.; NASPITZ, C.K. Risk factors for asthma and atopy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, 5(2):153-9, 2005.
- BELLO PEDROSA, O.; LANGENHIN, M.; PUJADAS FERRER, M.A.; MATEOS ALVAREZ, S.; CHIAPARELLI, H. Severe infections due to respiratory syncytial virus in infants under three months of age. Incidence in patients without common risk factors. **Arch Pediatr Urug**, 72(supl):20-5, 2001.
- BENGUIGUI, Y. Magnitud y control de las IRA en función de las metas de la Cumbre Mundial de la Infancia. In: BENGUIGUI, Y.; ANTUÑO, F.J.L.; SCHMUNIS, G.; YUNES, J. (eds). **Infecciones respiratorias em niños**. Organización Panamericana de la Salud, NY, 1997. pp 25-43.
- BISGARD, H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. **Am J Respir Crit Care Med**, 167: 379-33, 2003.

BONT, L.; HEISNEN, C.B.; KAVELAARJ, A.; VAN AALDEREN, V.M.C.; BRUS, F.; DRAAISM, J.T., *et al.* Monocyte IL10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in one year follow up study. **Am J Respir Crit Care Med**, 161:1518-23, 2000.

BOSIS, S.; ESPOSITO, S.; NIESTERS, H.G.; CROVARI, P.; OSTERHAUS, A.D.; PRINCIPI, N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparision with respiratory syncytial virus and influenza viruses. **J Med Virol**, 75(1):101-4, 2005.

BOTOSSO, V.F. **Diversidade genética da glicoproteína G do vírus respiartório sincicial humano (HRSV) entre amostras isoladas na cidade de São Paulo, 1995-1998.** São Paulo, Brasil, 2002.(Tese-Doutorado-Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo).

BRANDENBURG, A.H.; JEANNET, P.Y.; STEENSEL-MOLL, H.A.; OTT, A.; ROTHBARTH, P.; WUNDERLY, W. *et al.* Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. **Arch Dis Child** 77: 410-14, 1997.

BROOKS, A.M.; McBRIDE, J.T.; McCONNOCHIE, K.M.; AVIRAM, M.; LONG, C.; HALL, C.B. Predicting deterioration in previously heathy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. **Pediatrics**, 104(3): 463-7, 1999.

BULKOW, L.R.; SINGLETON, R.J.; KARRON, R.A.; HARRISON, L.H. ALASKA RSV STUDY GROUP. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection among Alaska Native children. **Pediatrics**, 109:210-6, 2002.

CALVO REY, C.; GARCIA GARCIA, M.; ALBANIC BALLESTEROS, M. Bronchiolitis and persistent wheezing. Is eosinophilia a risk factor? **An Esp Pediatr**, 55(6):511-6, 2001.

CARBONELL-ESTRANY, X. Palivizumab outcomes registry data from Spain: Infección Respiratoria infantil por virus respiratorio sincitial (IRIS) stydy group. **Pediatr Infect Dis J**, 22(2):S55-7, 2003.

CARVALHO, W.B.; ALMEIDA, N.M.; LOPES, C.E.; CORDEIRO, A.M.G. Choque. In: HIRSCHHEIMER, M.; MATSUMOTO, T.; CARVALHO, W.B.; (eds). **Terapia Intensiva Pediátrica.** São Paulo, Editora Atheneu, 1997. pp 166-97.

- CHAUHAN, A.J.; JOHNSTON, S.L. Advances in the diagnosis of respiratory virus infection. In: SKONER DP (Ed). **Asthma and respiratory infections**. New York, Marcel Dekker, 2001. Pp. 221-43.
- CHEVRET, L.; MBIELEU, B.; ESSOURI, S.; DURAND, P.; CHEVRET, S.; DEVICTOR, D. Bronchiolitis treated with mechanical ventilation: prognosis factors and outcome in a series of 135 children. **Arch Pediatr**, 12(4):385-90, 2005.
- CHRISTAKIS, D.A.; COWAN, C.A.; GARRISON, M.M.; MOLTENI, R.; MARCUSE, E.; ZERR, D.M. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. **Pediatrics**, 115(4): 878-84, 2005.
- CHULADA, P.C.; ARBES, S.S.; DUNSON, D.; ZELDIN, D.C. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: Analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **J Allergy Clin Immunol**, 111:328-36, 2003.
- CIFUENTES, L.; CAUSSADE, S.; VILLAGRAN, C.; DARRIGRANDE, P.; BEDREGAL, P.; VALDIVIA, G.; *et al.* Risk factors for recurrent wheezing following acute bronchiolitis: a 12 months follow-up. **Pediatr Pulmonol**, 36(4): 316-21, 2003.
- CINTRA, O.A.L.; OWA, M.A.; MACHADO, A.A.; CERVI, M.C.; FIGUEIREDO, L.T.M.; ROCHA, G.M.; SIQUEIRA, M.M.; ARRUDA, E. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. **J Med Virol**, 65:408-12, 2001.
- COLLINS, P. L.; MCINTOSH, K.; CHANOCK, R. M. Respiratory syncytial virus. In: **Virology**. Fields, B.N. (ed.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. p. 1313-51.
- CONOVER, W.J. **Practical Nonparametric Statistics**. John Wiley & Sons Inc. NY, 1971.
- CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, III (2002). **J Pneumol**; 28 (Supl 1):S1-S28, 2002.
- COX, M.J.; AZEVEDO, R.S.; CANE, P.A.; MASSAD, E.; MEDLEY, G.F. Seroepidemiological study of respiratory syncytial virus in São Paulo state, Brazil. **J Med Virol**, 55(3):234-9, 1998.

- D'ELIA, C.; SIQUEIRA, M.M.; PORTES, A.S.; SANT'ANNA, C.C. Respiratory syncytial virus- associated lower respiratory tract infections in hospitalized infants. **Rev Soc Bras Med Trop**, 38(1):7-10, 2005.
- DENNY, F.W.; COLLIER, A.M.; HENDERSON, F.W. Acute respiratory infections in day care. **Rev Infect Dis**, 8:527-32, 1986.
- DENNY, F.W. Acute respiratory infections in children: etiology and epidemiology (review). **Pediatr Rev**, 9:135-46, 1987.
- DENNY JR, F.W. The impact of respiratory virus infections on the world's children. In: SKONER, D.P. (Ed). **Asthma and respiratory infections**. New York, Marcel Dekker, 2001.pp. 1-22.
- DINIZ, E.M.; VIEIRA, R.A.; CECCON, M.E.; ISHIDA, M.A.; VAZ, F.A. Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 47(1):37-44, 2005.
- FISCHER, G.B.; MENDONÇA, P.J.C. Bronquiolite viral aguda. In: FERREIRA, O. **Pneumologia, Cadernos de terapêutica**, 2ª ed, Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica, 1991.
- FLEISS, J.L. **Statistical Methods for Rates and Proportions**. 2ed; John Wiley & Sons Inc. New York, 1981.
- FLETCHER, J.N.; SMYTH, R.L.; THOMAS, H.M.; ASHBY, D.; HART, C.A. Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. **Arch Dis Child**, 77:508-11, 1997.
- GAROFALO, R.P.; HINTZ, K.H.; HILL, V.; PATTI, J.; OGRA, P.L.; WELLIVER, R.C. A comparison of epidemiologic and immunologic features of bronchiolitis caused by influenza virus and respiratory syncytial virus. **J Med Virol**, 75 (2);282-9, 2005.
- GERN, J.E.; LEMANSKE, R.F.; BUSSE, W.W. Role of allergy and airway hyperresponsiveness in virus-induced asthma. In: SKONER, D.P (Ed). **Asthma and respiratory infections**. New York, Marcel Dekker, 2001.pp. 175-81.

GOLD, D.R.; BURGE, H.A.; CAREY, V.; MILTON, D.K.; PLATTS-MILSS, T.; WEISS, S.T. Predictors of repeated wheeze in the first year of life. **Am J Resp Crit Care Med**, 160(1): 227-36, 1999.

GREENSILL, J.; McNAMARA, P.S.; DOVE, W.; FLANAGAN, B.; SMYTH, R.L.; HART, C.A. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. **Emerg Infect Dis** [serial online] 2003 Mar [date cited]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no3/02-0289.htm>

GRIMALDI, M.; GOUYON, B.; MICHAUT, F.; HUET, F.; GOUYON, J.B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis; epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severe premature infants with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Infect Dis J**, 23(12):1081-5, 2004.

HALL, C.B.; WALSH, E.E.; SCHNABEL, K.C.; LONG, C.E.; MCCONNOCHIE, K.M.; HILDRETH, S.W. *et al.* Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. **J Infect Dis**, 162:1283-90, 1990.

HALL, C.B. Nosocomial Respiratory Syncytial Viral Infections: The "Cold War" Has Not Ended. **Clin Infect Dis**, 31:590-6, 2000.

HEGELE, R.G.; HOGG, J.C. Mechanisms of virus-induced asthma. In: SKONER D.P. (ed). **Asthma and respiratory infections**. New York, Marcel Dekker, 2001. Pp. 89-102.

HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R. **Designing clinical research**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998. P 220.

HUSSELL, T.; OPENSHAW, P.J.M. Intracellular IFN-gamma expression in natural killer cells precedes lung CD8 T cell recruitment during respiratory syncytial virus infection. **J Gen Virol**, 79:2593-601, 1998.

JAFRI, H.S. Treatment of respiratory syncytial virus: antiviral therapies. **Pediatr Infect Dis J**, 22:S89-93, 2003.

JANSSON, L.; NILSSON, P.; OLSSON, M. Socioeconomic environmental factors and hospitalization for acute bronchiolitis during infancy. **Acta Paediatr**, 91:335-8, 2002.

- JORDEN, R.C. "Multiple Trauma" in **Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice**. 3rd ed.; ROSEN, P.; BARKIN, R. (eds). Mosby-Year Book, Inc, 1982. p281-82.
- KABESCH, M.; VON MUTIUS, E. Risk factors for wheezing with viral upper respiratory tract infections in children. In: SKONER, D.P. (Ed). **Asthma and respiratory infections**. New York, Marcel Dekker, 2001. Pp 63-88.
- KIMPEN, J.L.L. Management of respiratory syncytial virus infection. **Curr Opin Infect Dis**, 14:323-28, 2001.
- KNEYBER, M.C.J.; BRANDERBURG, A.H.; ROTHBARTH, P.H.; DE GROOT, R.; OTT, A.; VAN STEENSEL-MOLL, H.A. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. **Arch Dis Child**, 75:137-40, 1996.
- KNEYBER, M.C.J.; MOONS, K.G.M.; DE GROOT, R.; MOLL, H.Á. Prediction of duration of hospitalization in respiratory syncytial virus infection. **Pediatric Pulmonol**, 33:453-57, 2002.
- LANARI, M.; GIOVANNINI, M.; GIUFFRÉ, L.; MARINI, A.; RONDINI, G.; ROSSI, G.A. *et al*. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. **Pediatr Pulmonol**, 33: 458-65, 2002.
- LEADER, S.; KOHLHASE, K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997-2000. **J Pediatr**, 143:S127-S132, 2003.
- LECLAIR, J.M.; FREEMAN, J.; SULLIVAN, B.F.; CROWLEY, C.M.; GOLDMANN, D.A. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. **N Engl J Méd**, 317(6):329-34, 1987.
- LOSCERTALES, M.P.; ROCA, A.; VENTURA, P.J.; ABACASSAMO, F.; SANTOS, F.; SITAUBE, M. *et al*. Epidemiology and clinical presentation of respiratory syncytial virus infection in a rural area of southern Mozambique. **Pediatr Infect Dis J**, 21:148-55, 2002.
- MACARTNEY, K.K.; GORELICK, M.H.; MANNING, M.L.; HODINKA, R.L.; BELL, L.M. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost benefit of infection control. **Pediatrics**, 106:520-6, 2000.

MADGE, P.; PATON, J.Y.; McCOLL, J.H.; MACKIE, P.L. Prospective controlled study of four infection-control procedure prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. **Lancet**, 340(8827):1079-83, 1992.

MALLOL, J.; SOLE, D.; ASHER, I.; CLAYTON, T.; STEIN, R.; SOTO-QUIROZ, M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and allergies in childhood (ISSAC). **Pediatr Pulmonol**, 30(6):439-44, 2000.

MARTINEZ, F.D.; WRIGHT, A.L.; TAUSSIG, L.M.; HOLBERG, C.J.; HALONEN, M.; MORGAN, W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life. **N Engl J Med**, 332(3): 133-8, 1995.

McNAMARA, P.S.; SMYTH, R.L. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. **Br Med Bull**, 61:13-28, 2002.

MEISSNER, H.C. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. **Pediatr Infect Dis J**, 22(2):S40-5, 2003

MOHAPATRA, S.S. Mucosal gene expression vaccine: a novel vaccine strategy for respiratory syncytial virus. **Pediatr Infect Dis J**, 22(2):S100-4, 2003.

MOLLER, F.W.; OHMIT, S.E. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalization. **Am J Resp Crit Care Med**, 159: 1234-1240, 1999.

MOURA, F.E.A.; BORGES, L.C.; SOUZA, L.S.F.; RIBEIRO, D.H.; SIQUEIRA, M.M.; RAMOS, E.A.G. Hospital study of acute respiratory infections in children of Northeast Brazil. **J Bras Patol Med Lab**, 39(4):275-82, 2003.

MULLER, N.L.; BRYAN, A.C. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. **Pediatr Clin N Am**, 26(3): 503-16, 1979.

NASCIMENTO, J.P.; SIQUEIRA, M.M.; SUTMOLLER, F.; KRAWCZUK, M.M.; FARIAS, V.; FERREIRA, V. *et al.* Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutives years. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 33:279-87, 1991.

- NAVER, L.; ERIKSSON, M.; EWALD, U.; LINDE, A.; LINDROTH, M.; SCHOLLIN, J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. **Acta Paediatr**, 93(11):1470-3, 2004.
- NEELY, M.; TOLTZIS, P. Infection control in pediatric hospitals. **Curr Opin Infect Dis** 14: 449-453, 2001.
- OGRA, P.L. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. **Paediatr Resp Rev**, 5 Suppl A: S119-26, 2004.
- OPAVSKY, M.A.; STEPHENS, D.; WANG, E.E.L. Testing models predicting severity of respiratory syncytial virus infection on the PICNIC RSV Database. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 149: 1217-1220, 1995.
- OPENSHAW, P.J. Potential mechanisms causing delayed effects of respiratory syncytial virus infection. **Am J Resp Crit Care Med**, 163: S10-13, 2001.
- OPENSHAW, P.J.M.; DEAN, G.S.; CULLEY, F.J. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. **Pediatr Infect Dis**, 22:S58-65, 2003.
- PANITCH, H.B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. **Pediatr Infect Dis J**, 22:S83-8, 2003.
- PEDRAZ, C.; CARBONELL-ESTRANY, X.; FIGUEIRAS-ALOY, J.; QUERO, J.; IRIS STUDY GROUP. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in prematura infants. **Pediatr Infect Dis J**, 22(9):823-7, 2003.
- PESSOA, J.H.L.; BALIKJIAN, P.; FRITELLA, S.; NASCIMENTO, R.; RIBEIRO, L. Noncompliance with prescribed medication in pediatric emergency room. **Rev Paul Pediatr**, 14(2):73-7, 1996.
- PIEDRA, P.A. Respiratory syncytial virus vaccines: recent developments. **Pediatr Infect Dis J**, 19:805-8, 2000.
- PIEDRA, P.A. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. **Pediatr Infect Dis J**, 22:S94-9, 2003.

PURCELL, K.; FERGIE, J. Driscoll Children's Hospital Respiratory Syncytial Database. Risk factors treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. **Pediatr Infect Dis J**, 23:418-23, 2004.

RAKES, G.P.; ARRUDA, E.; INGRAM, J.M.; HOOVER, G.E.; ZAMBRANO, J.C.; HAYDEN, F.G. *et al.* Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. **Am J Resp Crit Care Med**, 159 (3): 785-90, 1999.

RAYMOND, J.; AUJAURD, Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicentric prospective study. European Study Group. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 21(4): 260-3, 2000.

RICCETTO, A.G.L. Insuficiência Respiratória. In: RICCETTO, A.G.L.; ZAMBON, M.P. (eds). **Manual de Urgências e Emergências Pediátricas- FCM/UNICAMP**. Rio de Janeiro, Ed. Revinter, 2004. pp 98-103.

RICHARDSON, J.Y.; OTTOLINI, M.G.; PLETNEVA, L.; BOUKHVALOVA, M.; ZHANG, S.; VOGEL, S.N. *et al.* Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection induces cyclooxygenase 2: a potential target for RSV therapy. **J Immunol**, 174(7): 4356-64, 2005.

ROMERO, J.R. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. **Pediatr Infect Dis J**, 22: S46-54, 2003.

ROSENTHAL, M.; BUSH, A. The growing lung: normal development, and the long-term effects of pre and postnatal insults. **Eur Respir Mon**, 19:1-24, 2002.

ROSSI, G.A.; MEDICI, M.C.; MEROLLA, R.; OSSERVATORIO VSR STUDY GROUP. Incidence of respiratory syncytial virus positivity in young Italian children referred to the emergency departments for lower respiratory tract infection over two consecutive epidemic seasons. **Infection**, 33(1):18-24, 2005.

SANT'ANNA, C.C.; D'ELIA, C. Bronquiolitis. In: BENGUIGUI, Y.; ANTUÑANO, F.J.L.; SCHMUNIS, G.; YUNES, J. (eds). **Infecciones respiratorias en niños**. Organización Panamericana de la salud, Washington, 1997. P. 261-80.

SCHAUER, V.; HOFFJEN, S.; BITTSCHIEDT, J.; KÖCLALING, A.; HEMMIS, S.; BONGARTZ, S. *et al.* RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitization in the first year of life. **Eur Respir J**, 20:1277-83,2002.

SEADE – Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados – disponível em: <http://www.seade.gov.br>, 2004

SEMPLE, M.G.; COWELL, A.; DOVE, W.; GREENSILL, J.; MCNAMARA, P.S.; HALFHIDE, C. *et al.* Dual infections of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. **J Infect Dis**, 191(3):382-6, 2005.

SHAY, D.K.; HOLMAN, R.C.; NEWMAN, D.; LIU, L.L.; STOUT, J.W.; ANDERSON, L.J. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. **JAMA**, 282: 1440-6, 1999.

SIGURS, N.; BJARNASON, R.; SIGURBERGSSON, F.; KJELLMAN, B.; BJÖRKSTÉN, B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. **Pediatrics**, 95(4): 500-5, 1995.

SIGURS, N.; BJARNASON, R.; SIGURBREGSSON, F.; KJELLMAN, B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is na important risk factor for asthma and allergy at age 7. **Am J Resp Crit Care Med**, 161: 1501-07, 2000.

SIGURS, N.; GUSTAFSSON, P.M.; BJARNASON, R.; LUNDBERG, F.; SCHMIDT, S.; SIGURBERGSSON, F. *et al.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. **Am J Respir Crit Care Med**, 171(2): 137-41, 2005.

SIMÕES, E.A. Environmental and demographic risk factor for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. **J Pediatr**, 143:S118-26, 2003.

SMYTH, R.L.; FLETCHER, J.N.; THOMAS, H.M.; HART, C.A. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. **Arch Dis Child**, 76: 210-14, 1997.

STARK, J.M.; KHAN, A.M.; CHIAPPETTA, C.L.; XUE, H.; ALCORN, J.L.; COLASURDO, G.N. Immune and functional role of nitric oxide in a mouse model of respiratory syncytial virus infection. **J Infect Dis**, 191(3): 387-95, 2005.

- STEIN, R.T.; SHERRILL, D.; MORGAN, W.J.; HOLBERG, C.J.; HALONEN, M.; TAUSSIG, L.M. *et al.* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. **Lancet**, 154: 541-45, 1999.
- STENSALLE, L.G.; DEVASUNDARAM, J.K.; SIMOES, E.A.F. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. **Pediatr Infect Dis J**, 22 (2):S21-32, 2003.
- STORCH, G.A. Diagnostic virology. In: FIELDS, B.N. (ed). **Virology**. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp 43-49.
- STRALIOTTO, S.M.; NESTOR, S.M.; SIQUEIRA, M.M. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 96:155-8, 2001.
- STRALIOTTO, S.M.; SIQUEIRA, M.M.; MULLER, R.L.; FISCHER, G.B.; CUNHA, M.L.T.; NESTOR, S.M. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 35(4): 283-91, 2002.
- STRUTTON, D.R.; STANG, P.E. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: economic-based decision-making. **J Pediatr**, 43:S157-62, 2003.
- SULLENDER, W.M. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. **Clin Microb Rev**, 139 (1): 1-15, 2000.
- TEPER, A.; FISCHER, G.B.; JONES, M.H. Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment. **J Ped (Rio J)**, 78 Suppl 2: S187-94, 2002.
- VAUGHAN, K.; RHODES, G.H.; GERSHWIN, L.J. DNA immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants rhesus monkeys. **Vaccine**, 23(22):2928-42, 2005.
- VICTORA, C.G. Factores de riesgo en las IRA bajas. In: BENGUIGUI, Y.; ANTUÑANO, F.J.L.; SCHMUNIS, G.; YUNES, J. (eds). **Infecciones respiratorias en niños**. Organización Panamericana de la salud, Washington, 1997. P. 45-64.

- VIEIRA, S.E.; STEWIEN, K.E.; QUEIROZ, D.A.; DURIGON, E.L.; TOROK, T.J.; ANDERSON, L.I. *et al.* Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 43:125-31, 2001.
- VIEIRA, S.E.; GILIO, A.E.; MIYAO, C.R.; HEIN, N.; BETTA, S.L.; LOTUFO, J.P.B. *et al.* Sazonalidade do vírus respiratório sincicial na cidade de São Paulo, SP. **Pediatrics (São Paulo)**, 24 (1/2): 73-4, 2002a.
- VIEIRA, S.E.; GILIO, A.E.; MIYAO, C.R.; PAHL, M.M.C.; LOTUFO, J.P.B.; HEIN, N. *et al.* Infecção nosocomial pelo vírus respiratório sincicial em enfermaria de pediatria. **Pediatrics (São Paulo)** 2002: 24(1/2):17-24, 2002b.
- VIEIRA, S.E. **Características do lactente hospitalizado com infecção do aparelho respiratório inferior por vírus sincicial respiratório: tipos e genótipos do vírus e anticorpos séricos específicos.** São Paulo, Brasil, 2004 (Tese – Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- YALCIN, E.; DOGRU, D.; HALILOGLU, M.; OZCELIK, U.; KIPER, N.; GOCMEN, A. Posinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. **Respiration**, 70(4): 371-5, 2003.
- WALSH, E.E.; MCCONNOCHI, E.; LONG, C.E.; HALL, C.B. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. **J Infect Dis**, 175:814-20, 1997.
- WANG, E.E.L.; LAW, B.J.; STEPHENS, D.; LANGLEY, J.M.; MACDONALD, N.E.; ROBINSON, J.L. *et al.* Study of interobserver reliability in clinical assesment of RSV lower respiratory illness: a pediatric investigators collaborative network for infections in Canada (PICNIC) study. **Pediatr Pulmonol**, 22:23-7, 1996.
- WEBER, M.W.; USEN, S.; PALMER, C.; JAFFAR, S.; MULHOLLAND, E.K. Predictors of hypoxaemia in hospital admissions with acute lower respiratory tract infection in developing country. **Arch Dis Child**, 76:310-4, 1997.
- WEGNER, S.; VANN, J.J.; LIU, G.; BYRNS, P.; CYPRA, C.; CAMPBELL, W. *et al.* Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children:evidence from the North Carolina Medicaid Program. **Pediatrics**, 114(6):1612-9, 2004.

WEISMAN, L. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. **Pediatr Infect Dis J**, 22:S33-9, 2003.

WEISSENBACHER, M.C.; AVILA, M.M. Los virus como causa de Ira alta Y baja en niños: características generales Y diagnóstico. In: BENGUIGUI, Y.; ANTUÑANO, F.J.L.; SCHMUNIS, G.; YUNES, J., (eds). **Infecciones respiratorias en niños**. Organización Panamericana de la salud, Washington, 1997. P.89-106.

WELLIVER, R. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. **J Pediatr**, 143:S112-7,2003.

WENNERGREN, G.; KRISTJÁNSSON, S. Wheezing in infancy and its long-term consequences. **Eur Respir Mon**, 19: 116-30, 2002.

WHO- World Health Organization – Management of childhood illness. Geneva. World Health Organization, 1995.

WHO - World Health Organization - Initiative for Vaccine Research (IVR). Acute respiratory infections. Disponível em: www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en. (23/08/2004).

WILLSON, D.F.; LANDRIGAN, C.P.; HORN, S.D.; SMOUT, R.J. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. **J Pediatr**, 143:s142-9, 2003.

WILSON, J.; ROWLANDS, K.; ROCKETT, K.; MOORE, C.; LOCKHART, E.; SHARLAND, M. *et al*. Genetic variation at the IL10 gene locus is associated with severity syncytial virus bronchiolitis. **J Infect Dis**, 191(10):1705-9, 2005.

WOLF, J.H. Low breastfeeding rates and public health in the United States. **Am J Public Health**, 93: 2000-10, 2003.

WOHL, M.E.B.; MEAD, J. Age as a factor in respiratory disease. In: KENDIG, E.L.; CHERNICK, V, (eds). **Pediatric respiratory diseases**. Washington, W.B. Saunders, 1983. Pp135-41.

WRIGHT, A.L.; HOLBERG, C.J.; MARTINEZ, F.D.; MORGAN J.W.; TAUSSIG, L.M. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life: Group Health Medical Associates. **BMJ**, 299:946-9, 1989.

WRIGHT, A.L.; HOLBERG, C.; MARTINEZ, F.D.; TAUSSIG, L.M. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. Group Health Medical Associates. **J Pediatr**, 118:207-14, 1991.

WU, S.Y.; BONAPARTE, J.; PYATI, S. Palivizumab use in very premature infants in the neonatal intensive care unit. **Pediatrics**, 114(5):e554-6, 2004.

ZHAO, X.; SULLENDER, W.M. In vivo selection of respiratory syncytial viruses resistant to palivizumab. **J Virol**, 79(7):3962-8, 2005.

8- ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos realizando um estudo para avaliar o efeito de infecções por vírus que provocam chiado em crianças menores de um ano atendidas neste pronto-socorro. Este estudo pode ajudar a identificar as crianças que têm chance de ter pior evolução e que, portanto, necessitarão de um acompanhamento mais rigoroso no futuro. Precisamos de sua autorização para colher a secreção do nariz de sua criança e para realização de raio X do tórax. Essa coleta será feita no próprio Pronto-Socorro e não causará qualquer complicação para a criança. Haverá acompanhamento pelos médicos especialistas envolvidos no estudo durante o atendimento hospitalar da criança e no primeiro mês após este, quando a criança passará por no mínimo três consultas médicas até que seu quadro clínico esteja completamente resolvido. O consentimento ou não para esse estudo não vai alterar o tratamento da criança, visto que serão utilizados os mesmos medicamentos já definidos como eficazes para esse tipo de caso. O resultado desse estudo será publicado em revista científica com garantia de sigilo absoluto sobre a identificação dos pacientes. Todo participante do estudo tem a liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer tempo sem ter sua assistência médica comprometida.

Qualquer dúvida poderá ser esclarecida pela médica responsável por esse estudo, Dra. Adriana G. L. Riccetto, pelo telefone 7888768 ou no Comitê de Ética deste Hospital, pelo telefone 37888936.

ANEXO 2

Questionário

1. Nome: _____
2. HC/HES: _____ - _____ ou Pré Matrícula: _____
3. Sexo (0). Masculino (1). Feminino
4. Etnia (0). Caucasóide (1). Negróide (2). Asiático
5. Data de Nascimento: __/__/__ Idade em meses: _____
6. Data do Exame: __/__/__
7. Nome do pai ou responsável: _____
8. Endereço: _____
9. Peso ao nascimento: definido em gramas : (0).Indeterminado; (1).<2500 ; (2).2500 – 3000; (3)≥3000
10. Idade gestacional: (0).Indeterminado; (1). < 35 semanas; (2). 35 semanas a 37 semanas; (3) > 37 semanas
11. Aleitamento materno: (0) Nenhum; (1) Até 1 mês; (2) 1 a 6 meses; (3) 6 meses a 12 meses; (4) > de 12 meses
12. Doenças concomitantes (0)Nenhuma; (1) Cardiopatia; (2) Imunodeficiência; (3) Desnutrição; (4) Outras
13. Episódios anteriores de sibilância: (0) Nenhum; (1) 1 a 3; (2) > de 3.
14. Número de tabagistas no domicílio: (0) Nenhum; (1) Até 2; (2) Mais de 2.
15. Número de pessoas na casa: _____
16. Total mensal percebido (incluindo todas as pessoas que colaboram com a receita) e expressos em valores de moeda corrente: __. __, __
17. Número de pessoas que usufruem da receita acima: __
18. Renda familiar per capita em salários mínimos (16/17):(0) Indeterminado (1) <0,5 (2) 0,5 – 1,0 (3) 1,0 – 2,0 (4) ≥2,0
19. Idade da mãe: (0) Até 15 anos; (1) 15 a 20 anos; (2) 20 a 30 anos ; (3) > 30 anos.
20. Número de anos que a mãe frequentou a escola: (0) Indeterminado (1) <5 (2) 5– 8 (3) 9 – 11 (4) ≥12

ANEXO 3
Dados de exame físico

1) Exame Físico:

Frequência cardíaca:

Frequência respiratória:

Cianose:

Saturimetria:

Retração subcostal:

Sibilos:

Estertores:

Diminuição do murmúrio vesicular/assimetria:

Outros positivos:

2) Radiografia de tórax:

Hiperinsuflação:

Opacidade: segmentar, lobar, mais de um lobo

Atelectasia:

Outros:

3) Hemograma:

4) Gasometria:

5) Outros:

ANEXO 4

Valores normais dos sinais vitais na faixa etária pediátrica, segundo peso e idade

Sinais Vitais em Pediatria					
IDADE	PESO (KG)	PULSO	RESP	SIST BP	DIAS BP
Prematuro	1	145	< 40	42 +/- 10	21 +/- 8
Prematuro	1 a 2	135	--	50 +/- 10	28 +/- 8
RN	2 a 3	125	--	60 +/- 10	37 +/- 8
1 mês	4	120	24 a 35	80 +/- 16	46 +/- 16
6 mês	7	130	--	89 +/- 29	60 +/- 10
1 ano	10	120	20 a 30	96 +/- 30	66 +/- 25
2-3 anos	12 a 14	115	--	99 +/- 25	64 +/- 25
4-5 anos	16 a 18	100	--	99 +/- 20	65 +/- 20
6-9 anos	20 a 26	100	12 a 25	100 +/- 20	65 +/- 15
10-12 anos	32 a 42	75	--	112 +/- 20	68 +/- 15
>14 anos	> 50	70	12 a 18	120 +/- 20	75 +/- 15

Adaptado de: Jorden RC: "Multiple Trauma" in Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice 3rd ed.; Rosen P, Barkin R et al. (eds). 1982 Mosby-Year Book, Inc. p281-282. Typical vital signs in the pediatric population

ANEXO 5

Ficha de Avaliação 7, 15 e 30 dias após a avaliação inicial

- 1) Data da avaliação:
- 2) Tempo após a avaliação inicial: (0) 7 dias; (1) 15 dias; (2) 30 dias
- 3) Local da avaliação: (0) Ambulatório; (1) Enfermaria; (2) UTI, (3) Domicílio-telefone, (4) Domicílio - carta, (5) Domicílio- visita.
- 4) Histórico desde a avaliação inicial: (0) Assintomático; (1) 1 episódio de sibilância; (2) 1 a 3 episódios de sibilância; (3) mais que 3 episódios; (4) Mantém sibilância desde o diagnóstico.
- 5) Necessidade de hospitalização: (0) Nenhuma; (1) 1; (2) 1 a 3; (3) >3; (4) Mantém-se internado desde o diagnóstico.
- 6) Quando hospitalizado, tempo de hospitalização: (0) até 5 dias; (1) > 5 dias
- 7) Necessidade de ventilação mecânica (dias): (0) Nenhum; (1) até 5 dias; (2) >5 dias
- 8) Exame físico:
Frequência cardíaca:
Frequência respiratória:
Cianose:
Saturimetria:
Outros positivos:

ANEXO 6
Carta de convocação

Campinas,..... de.....de 2004.

Prezado(a) Sr(a).

Durante a internação de seu filho.....(nome) no(HC/HES), no mês de, foi colhida secreção nasal para pesquisa do Vírus Sincicial Respiratório. O resultado deste exame foi(positivo/negativo).

Estamos convocando todas as crianças que colheram este exame para uma nova avaliação; caso existam problemas pulmonares persistentes, será oferecido atendimento em ambulatório especializado no HC UNICAMP.

Esperamos vocês para esta consulta no dia .../.../.....,(dia da semana), às (horas), no Ambulatório Geral de Pediatria, 3º andar, HC UNICAMP.

Caso não possam comparecer, favor entrar em contato com a Dra. Adriana G. L. Riccetto, no telefone (19)37888768, às quartas-feiras, das 8 às 15 horas.

Atenciosamente

Dra. Adriana G.L.Riccetto

9- APÊNDICES

Tabela 1- Distribuição, segundo idade em meses, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Idade (meses)	Frequência /Porcentagem	Porcentagem cumulativa
0	3 (2%)	2%
1	18 (11,8%)	13,8%
2	34 (22,4%)	36,2%
3	18 (11,8%)	48%
4	15 (9,9%)	57,9%
5	15 (9,9%)	67,8%
6	11 (7,2%)	75%
7	9 (5,9%)	80,9%
8	8 (5,3%)	86,2%
9	8 (5,3%)	91,4%
10	6 (3,9%)	95,4%
11	7 (4,6%)	100%
Total	152 (100%)	

Tabela 2- Distribuição, segundo peso ao nascer, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Peso ao nascer	Frequência/ Porcentagem
< 2500 g	21 (13,8%)
2500 a 3000 g	45 (29,6%)
≥ 3000 g	85 (55,9%)
Indeterminado	1 (0,7%)
Total	152 (100%)

Tabela 3- Distribuição, segundo idade gestacional, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Idade gestacional	Frequência/Porcentagem
< 35 semanas	12 (7,8%)
35 a 37 semanas	27 (17,8%)
> 37 semanas	112 (73,7%)
Indeterminado	1 (0,7%)
Total	152 (100%)

Tabela 4- Distribuição, segundo tempo de aleitamento materno, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Tempo de aleitamento	Frequência /Porcentagem
< 1 mês	59 (38,8%)
≥ 1 mês	93 (61,2%)
Total	152 (100%)

Tabela 5- Distribuição, segundo presença de doenças concomitantes, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Doenças concomitantes	Frequência/ Porcentagem
Nenhuma	112 (73,7%)
Cardiopatias	3 (1,9%)
Desnutrição	2 (1,3%)
Outras	35 (23,1%)
Total	152 (100%)

Tabela 6- Distribuição, segundo renda per capita (em salário- mínimo), das famílias dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Renda per capita (salário-mínimo)	Frequência/Porcentagem
< 0,5	51 (33,6%)
0,5 a 1,0	39 (25,7%)
1,0 a 2,0	15 (9,9%)
≥ 2,0	6 (3,9%)
Indeterminado	41 (26,9%)
Total	152 (100%)

Tabela 7- Distribuição, segundo idade materna, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Idade materna	Frequência/Porcentagem
< 20 anos	41 (27%)
≥ 20 anos	110 (72,4%)
Indeterminado	1 (0,6%)
Total	152

Tabela 8- Distribuição, segundo escolaridade materna, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Escolaridade materna	Total
< 5anos	35 (23%)
≥ 5 anos	114 (75%)
Indeterminado	3 (2%)
Total	152 (100%)

Tabela 9- Distribuição, segundo achados do exame físico à admissão, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Achados do exame físico	Frequência/Porcentagem
Frequência cardíaca normal/idade	94 (61,84%)
Taquicardia	58 (38,16%)
Frequência respiratória normal/idade	68 (44,74%)
Taquipnéia	83 (54,6%)
Bradipnéia e cianose	1 (0,66%)
Saturação de Hb < 90%/ar	33 (21,71%)
Saturação de Hb > 90%/ar	119 (78,29%)

Tabela 10- Distribuição, segundo tempo de hospitalização, dos 152 lactentes internados com doença respiratória aguda baixa

Tempo de hospitalização (dias)	Frequência/Porcentagem
< 5 dias	64 (42,11%)
5 a 10 dias	52 (34,2%)
10 a 20 dias	28 (18,42%)
> 20 dias	8 (5,27%)
Total	152 (100%)

Tabela 11- Características clínicas e evolutivas no seguimento ambulatorial dos 26 pacientes que compareceram ao retorno tardio.

Característica	Frequência / Porcentagem
Não sibilantes	5 (19,2%)
Sibilantes intermitentes	15 (57,7%)
Sibilantes persistentes leves	2 (7,7%)
Sibilantes persistentes moderados	4 (15,4%)
Atopia na família positiva	10 (38,5%)
Atopia na família negativa	10 (38,5%)
Atopia na família desconhecida	6 (23%)
Uso corticóide inalatório positivo	5 (19,2%)
Uso corticóide inalatório negativo	21 (80,8%)
Necessidade nova hospitalização positiva	11 (42,3%)
Necessidade nova hospitalização negativa	15 (57,7%)