
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA / PEDIATRIA E

SAÚDE DA CRIANÇA

MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

**VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA CO-
INFEÇÃO POR VIRUS RESPIRATÓRIOS NA GRAVIDADE
DA BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA EM LACTENTES**

DIONÉIA ALVES HOFFMANN SPARREMBERGER

Porto Alegre

2011

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA / PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA CO-INFECÇÃO POR
VIRUS RESPIRATÓRIO NA GRAVIDADE DA BRONQUIOLITE VIRAL
AGUDA EM LACTENTES

DIONÉIA ALVES HOFFMANN SPARREMBERGER

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestrado em Medicina, área de concentração em Pediatria/Saúde da Criança, pelo programa de Pós-graduação em pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein
Co-orientador: Prof. Dr. Leonardo A. Pinto

Porto Alegre, 2011.

Dionéia Alves Hoffmann Sparremberger

ENDEREÇO: Dr. Enio Amoretty Gomes, 190

Porto Alegre/RS - CEP: 90840-620

E-MAIL: dioneia2002@yahoo.com.br

TELEFONE: (51) 32663624/ (51) 98381994

ÓRGÃO FINANCIADOR: CAPES

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

S737v Sparremberger, Dionéia Alves Hoffmann Sparremberger

Vigilância epidemiológica e influência da co-infecção por vírus respiratório na gravidade da bronquiolite viral aguda em lactentes / Dionéia Alves Hoffmann Sparremberger. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

78 f.: gráf. tab. Inclui um artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein.

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. BRONQUIOLITE VIRAL/virologia. 2. REAÇÃO DE FASE AGUDA. 3. COMORBIDADE. 4. INFECÇÕES POR VIRUS RESPIRATÓRIO SINCIAL. 5. CRIANÇA HOSPITALIZADA. 6. LACTENTE. 7. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. 8. ESTUDOS TRANSVERSIAS. I. Stein, Renato Tetelbom. II. Pinto, Leonardo Araújo.

C.D.D. 616.23

C.D.U. 616.233-053.31:578.7(043.3)

N.L.M. PW 168.5.P2

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por te iluminado meu caminho, por ter me dado saúde, serenidade, força e persistência para ir atrás de meus objetivos.

Aos meus Pais, Celívio e Delaidia, que me deram toda a estrutura para que me tornasse a pessoa que sou hoje. Pela confiança e pelo amor que me fortalecem todos os dias.

Ao meu esposo Lonir, e filhos André e Arthur ofereço um agradecimento mais do que especial, por terem mostrado com seu amor carinho vivenciaram todos os momentos de estresse, tristeza e felicidade.

A minha amiga e colega Lucia Helena pelo apoio e ajuda nos momentos difíceis.

A minha colega Fernanda Luise pelo carinho, paciência, motivação e apoio.

Aos acadêmicos de medicina Adriana V. Azevedo, Ana Eliza T. Ribeiro, Anastácia F. W. Wiemann, Bruna F. Conto, Bruna Z. Munhoz, Elisa F. M. Morais, Gabriela A. Bergmann, Gabriela R. Gomes, Laura C. Maróstica, Letícia S. Valiati, Luís F. Spinelli, Luís A. O. Sussela, Marcela R. Nunes, Rebeca Regert, Sílvia L. Lardi e os professores Paulo Márcio C. Pitrez, Marcus H. Jones, pela ajuda no trabalho de campo.

Aos professores, que com suas experiências e dedicações, souberam passar seus conhecimentos para que assim eu pudesse elaborar minha pesquisa com mais tranquilidade, tornando-se estes grandes amigos.

A toda equipe de Pneumologia Pediátrica da PUCRS, que esclareceram muitas de minhas dúvidas nestes anos.

A secretária do curso, Carla Rothmann, pela competência em sua função e pela amizade demonstrada.

Aos colegas do IPB/PUCRS, que de uma forma ou de outra tornaram esta pesquisa possível.

A todos os meus amigos pelo apoio, confiança e paciência neste período.

A meu Orientador, Renato Stein, que me deu a oportunidade da realização deste Mestrado e confiança no meu trabalho, embora não me conhecesse, e o co-orientador Leonardo Pinto que através de seus conhecimentos soube esclarecer sempre minhas dúvidas, sempre com muita paciência e competência.

Às crianças e seus familiares que permitiram a realização deste estudo e a utilização dos dados.

Aos funcionários do Hospital, por me abrirem portas para a realização deste estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela disponibilização de bolsa de pesquisa.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que passaram pela minha vida nesses anos de faculdade, dividindo as alegrias e as tristezas. Ficarão sempre guardados na memória.

“Mais do que esta viagem que fazemos,
É a mensagem que colhemos,
Em cada dia que vivemos.”

Lica Veríssimo

SUMÁRIO

LIST DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS	11
RESUMO	13
ABSTRACT	14

CAPITULO I

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	16
REFERÊNCIAS.....	21

CAPÍTULO II

ARTIGO DE REVISÃO

FOLHA DE ROSTO	24
INTRODUÇÃO.....	26
BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA.....	28
REFERÊNCIAS.....	40

CAPITULO III
ARTIGO ORIGINAL

FOLHA DE ROSTO	45
RESUMO.....	46
ABSTRACT.....	47
INTRODUÇÃO	48
MÉTODOLOGIA.....	50
RESULTADOS.....	54
DISCUSSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	66
ANEXOS.....	70

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

TABELA 1- Dados de internação hospitalar por Bronquiolite Viral Aguda no período de maio de 2009 á abril de 2010, banco de dados Data SUS.....	27
---	-----------

CAPÍTULO III

FIGURA 1- Fluxo de inclusão de pacientes.....	64
FIGURA 2 – Comparativo dos Vírus.....	65

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO III

Tabela 1. Características descritivas dos pacientes incluídos no estudo: variáveis clínicas.....	60
Tabela 2. Prevalência de vírus respiratórios e co-infecção na amostra estudada	61
Tabela 3. Relação entre co-infecção e gravidade da bronquiolite.....	62
Tabela 4: Relação entre co-infecção e gravidade da bronquiolite.....	63

ANEXOS

Anexo 1. Questionário.....	71
Anexo 2. Termo de consentimento livre esclarecido.....	77

LISTA DE ABREVEATURAS

BVA:	Bronquiolite viral aguda
IARI:	Infecção do aparelho respiratórias inferiores
VSR:	Vírus Sincicial Respiratório
MPV-h:	Metapneumovírus Humano
PIV:	Parainfluenza Virus
ADV:	Adenovirus
RV:	Rhinovírus
VI A:	Vírus Influenza A
VPI:	Vírus Parainfluenza
OMS:	Organização Mundial de Saúde
SaO2:	Saturação periférica de oxigénio
IU :	Infecção única
CI:	Co-infecção
IFD:	ImunoFluorescência Direta
TRI:	Trato respiratório inferior
IRA:	Insuficiência respiratória aguda
RNA:	Ácido Ribonucléico
OPAS:	Organização Pan-Americana da saúde
UTIP:	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
IFD:	Imunofluorescência direta

PCR:	Polymerse Chain Reaction
UCE:	Unidade de Cuidados Especiais
SUS:	Sistema Único de Saúde
IPB:	Instituto de Pesquisa Biomédica
DNA:	Ácido desoxirribonucléico
TCLE:	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
AME:	Amamentação Exclusiva

RESUMO

INTRODUÇÃO: A bronquiolite viral aguda (BVA) é uma das principais causas de internação hospitalar em lactentes. Estudos prévios descreveram associação positiva entre co-infecção por mais de um vírus e gravidade da BVA. O objetivo do estudo foi estudar as características epidemiológicas da BVA em uma amostra de lactentes de Porto Alegre, e comparar a gravidade da doença entre pacientes com um ou mais vírus.

MÉTODOS: Foram coletadas amostras de secreção nasofaríngeas para pesquisa de vírus respiratórios por imunofluorescência direta, no período 09/2009 e 09/2010, de pacientes que internaram no Hospital São Lucas da PUCRS com diagnóstico de BVA.

RESULTADOS: Foram incluídos 73 pacientes com média de idade de 3,3 meses, e 61,97% do total das amostras coletadas (45/71) foi positiva. Destes, 68,88% das amostras (31/45) foram positivas para apenas 1 vírus; 28,88% (13/45) para 2 ou mais vírus. O VSR foi o patógeno mais comum (84,44%), seguido por parainfluenza (22,22%). Utilizando os desfechos tempo de internação, uso de O₂, não foi observada associação entre a presença de co-infecção e gravidade da BVA ($p > 0,05$).

CONCLUSÕES: O estudo demonstrou uma positividade geral elevada para vírus, com a predominância do VSR, e demonstrou índice significativo de co-infecção. Não houve efeito adicional em relação a gravidade da bronquiolite. Não se pode excluir a possibilidade de que a associação entre VSR e vírus não identificados neste estudo possa influenciar a gravidade a BVA.

DESCRITORES: Bronquiolite, vírus respiratório sincicial; lactentes; hospitalização; co-infecção.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Viral acute bronchiolite (VBA) is a frequent diagnosis of hospital acceptance in pediatric area. Previous studies have shown an association between coinfection and VBA severity. The objective of the study was to evaluate the epidemiologic characteristics and to compare the seriousness of the infection between one or more viral agents in children hospitalized with VBA.

METHODS: samples of nasofaringeal secretion were collected for the research of respiratory viruses by direct immunofluorescence, in the period from 09/2009 to 09/2010, of patients who were admitted in the Hospital São Lucas PUCRS, Porto Alegre, presenting VBA.

RESULTS: 73 patients with mean age of 3.3 months were included and 61, 97% of the samples were positive (45/71). From the positive samples, 68, 88% (31/45) were positive for only one virus; and 28, 88% (13/45) for two ou more viruses. RSV was the most common viral agent (84,44%), followed by parainfluenza (22,22%). Using duration of hospitalization and need of O2 as outcomes, no association between coinfection and BVA severity has been observed ($p > 0, 05$).

CONCLUSIONS: The study demonstrated a higher general positivity for viruses, with the predominance of VSR, and showed a high score of co-infection. There was not an additional effect of coinfection in relation to the seriousness of bronchiolitis. We can not exclude that association between RSV and other virus not studied here may influence BVA severity.

KEY WORDS: Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, infants, hospitalization, coinfection;

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As infecções respiratórias são as principais causas de morbidade e mortalidade na infância, principalmente em países em desenvolvimento. A bronquiolite viral aguda (BVA) é a síndrome ventilatória mais frequente que acomete as crianças nos dois primeiros anos de vida, sendo que a maior incidência ocorre entre 2 e os 6 meses de idade.^{1,2} A maioria das crianças com bronquiolite viral aguda podem ser tratadas no domicílio, e apenas 1 a 3% necessitam de internação hospitalar. A idade inferior a 12 semanas, antecedentes de prematuridade, doença cardiopulmonar subjacente ou imunodeficiência são fatores de risco associados á doença mais grave e a uma maior necessidade de internação.¹⁻³

A bronquiolite viral aguda é uma doença infecciosa aguda do trato respiratório inferior, resultando em obstrução das vias aéreas de pequeno calibre. É definida clinicamente como o primeiro episódio de sibilância aguda do lactente.⁴ Por apresentar durante o primeiro trimestre de vida, uma respiração eminentemente nasal.

A bronquiolite é uma das situações clínicas mais comumente causadas por vírus respiratórios e apresenta uma distribuição sazonal com um pico de prevalência nos meses de inverno e primavera, quando os vírus estão disseminados na comunidade. O vírus sincicial respiratório (VSR) é o agente etiológico mais frequente sendo responsável por 50-80% das infecções respiratórias do trato respiratório inferior.¹⁻³⁻⁵

Embora o vírus sincicial respiratório seja o agente etiológico na maioria dos casos, outros vírus também são descritos como patógenos associados a bronquiolite. Os vírus parainfluenza, influenza e adenovírus também têm um importante papel na

etiologia da BVA. A evidência atual sugere que a infecção por VSR resulta em doença mais grave comparativamente à infecção por outros vírus. Em contrapartida alguns estudos demonstram que a ocorrência de infecção concomitante com dois vírus respiratórios levanta a questão de um potencial efeito patogênico cumulativo e as infecções pelo VSR podem causar quadros graves necessitando de hospitalização por hipoxemia, e até suporte de ventilação com internação em unidade de tratamento intensivo.⁶⁻⁷

A infecção por vírus respiratórios produz significativa morbidade em lactentes pequenos e, especialmente, em pacientes portadores de doenças crônicas. Além disto, podem estar associados à sintomatologia respiratória de evolução lenta ou recorrente.⁸ A infecção viral provoca uma inflamação dos bronquíolos, sendo as principais características patológicas a necrose das células epiteliais ciliadas, infiltração peribronquial por células inflamatórias de predomínio linfocítico, edema da mucosa e submucosa, aumento da secreção de muco e, segundo alguns autores, algum grau de broncoespasmo que resultam em obstrução do lúmen dos bronquíolos.¹⁻⁹ Desde 1980, a prevalência de hospitalizações de crianças com BVA aumentou mais de 20%.¹⁰

As epidemias são anuais e os surtos epidêmicos se estendem por aproximadamente cinco meses. Dados epidemiológicos de países em desenvolvimento mostram que o VSR é uma importante causa de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças, responsável por aproximadamente 70% de todos os casos. Provavelmente devido à presença de fatores agravantes, como superpopulação, poluição do ar, presença de fumantes na casa e umidade, baixa condição sócio econômico familiar como a pobreza, falta de acesso a cuidados médicos, condições de nascimento e

circunstâncias como desnutrição, prematuridade e doenças pulmonares crônicas a taxa de mortalidade após ITRI por VSR pode chegar a 7% nas crianças menores de dois anos de idade. Essa taxa é consideravelmente maior que a dos países desenvolvidos (0,5 – 2,0%), o que torna essa infecção viral um importante problema de saúde pública nessas regiões.⁹⁻¹⁰

Diagnóstico

Atualmente considera-se que o diagnóstico de bronquiolite deve ser baseado na história clínica típica e no exame objetivo.¹⁻³ A evidência atual não sustenta o recurso a exames complementares de diagnóstico para reconhecer esta doença comum.¹¹⁻¹² No entanto a radiografia do tórax, o hemograma, a realização de estudo de identificação viral de PCR e a realização de testes específicos para detecção do agente etiológico são frequentemente solicitados.¹³⁻¹⁴

A pesquisa de vírus respiratórios em secreção de nasofaringe pode ser útil na confirmação diagnóstica.¹⁴⁻¹⁵

No Rio Grande do Sul, poucos estudos avaliaram a prevalência das infecções respiratórias virais de vias aéreas inferiores na infância, demonstrando que as infecções iniciam em abril com um pico em julho e agosto, com predomínio do VSR.¹⁶⁻¹⁷

Este padrão sazonal é semelhante ao de países latino-americanos, como Chile, Argentina e Uruguai.⁴ Dados de maio de 2009 a abril 2010 referem que no Rio Grande de Sul foram registrados 4.214 casos de bronquiolite no primeiro ano de vida, desses 2.490 eram do sexo masculino e 1.724 do sexo feminino, já em Porto Alegre os dados foram de 1.658 casos, desses 979 do sexo masculino e 679 do sexo feminino.¹⁹

Em outros Estados do sul do Brasil, estudos como esses são escassos.²⁰

Devido a todos os aspectos mencionados sobre BVA, existe justificativa, intensa e constante pesquisa nessa área em todo o mundo, principalmente na região sul do Brasil para que seja descrito o padrão epidemiológico e a avaliação da co-infecção por dois ou mais vírus respiratórios que é uma ocorrência freqüente em lactentes hospitalizados e pode ter evolução clínica e gravidade diferentes quando infectado por um ou mais agentes virais. Com uma visão ampla, acredita-se que pesquisas deste tipo são importantes para proporcionar potenciais descobertas que reduza a prevalência, mortalidade e contágio da doença que representa um dos problemas de saúde pública no mundo.

Concluindo, ao longo desta dissertação a autora apresenta um artigo de revisão sobre a doença bronquiolite viral aguda, baseado em importantes artigos da área. Após o primeiro artigo, é apresentado o artigo original, mencionado anteriormente, que deu nome a essa dissertação. Nesta segunda parte encontram-se detalhados a pergunta do estudo, bem como seus objetivos e resultados mais importantes, discutidos com base na literatura vigente. A autora desta dissertação é primeira autora do mesmo, tendo atuado como colaboradora durante a pesquisa e redação científica deste.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis: clinical practice guideline. *Pediatrics* 2006 Oct;118:1774-93.
 2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149:818-24.
 3. Bronchiolitis in children. A national guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). [Online]. 2006 Nov. Available from: URL:<http://www.SIGN.AC:UK>
 4. Calegari T, Queiroz DAO, Yokosawa J, et al. Clinical epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attend in a public hospital in Midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005;9:156-61.
 5. Krilov LR. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. *Emedicine* 2006. Available from URL: <http://emedicine.medscape.com>
 6. Schildgen O, Muller A, Allander T, Mackay IM, Volz S, Kupfer B, Simon A. Human Bocavirus: Passenger or Pathogen in Acute Respiratory Tract Infections? *Clinical Microbiology Reviews* 2008 Apr;21(2):291-304
 7. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, et al. (2009) In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. *PLoS ONE* 4(2):1-6.
 8. Fischer GB in Rosov T. *Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Atheneu, 1999.
-

9. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM *et al.* Human Metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004 Jan 29;350(5):443-450
 10. Rubin FM, Características clínicas e da saturação transcutânea de oxigênio em lactentes hospitalizados com bronquiolite viral aguda. *J Pediatría (Rio J)* 2003;79(5):435- 42.
 11. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Streling L *et al.* Diagnosis and testing in bronchiolitis. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:119-26
 12. Costa S, Rocha R, Tavares M, Bonito-Vítor A, Guedes-Vaz L. Proteína Creativa e gravidade da bronquiolite aguda. *Rev Port Pneumol* 2009;XV(1):55-65
 13. Tarini BA, Garrison MM, Christakis DA. Institutional variation in ordering complete blood counts for children hospitalized with bronchiolitis. *J Hosp Med.* 2007 Mar;2(2):69-73.
 14. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005 Apr;115(4):878-84.
 15. Worrall G. Bronchiolitis. *Canadian Family Physician* 2008 May;54:742-3.
 16. Bastien N, Ward D, Van Caesele P, Brandt K, Lee SHS, McNabb G, Klisko B *et al.* Human Metapneumovirus Infection in the Canadian Population. *J Clin Microbiol* 2003 Oct;41(10): 4642–46
-

17. Stralioatto SM, Siqueira MM, Muller RL, et al. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35:283-91.

18. Stralioatto SM, Siqueira MM, Machado V, et al. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004; 99:883-7

20. Tsuchiya LR, Costa LM, Raboni SM, et al. Viral respiratory infection in Curitiba, Southern Brazil. *J Infect*. 2005;51:401-7

CAPÍTULO II

ARTIGO DE REVISÃO

**Bronquiolite Viral Aguda e Infecções por Vírus Respiratório em
Lactentes no 1º Ano de Vida**

DIONÉIA ALVES HOFFMANN SPARREMBERGER

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein

Co-orientador: Prof. Dr. Leonardo A. Pinto

INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a doença infecciosa do aparelho respiratório que mais acomete crianças no primeiro ano de vida, sendo mais grave nos primeiros seis meses de vida e especialmente em prematuros é definida clinicamente como o primeiro episódio de sibilância aguda do lactente.¹ A BVA é uma infecção respiratória aguda, de etiologia viral que compromete as vias aéreas de pequeno calibre (bronquíolos). A incidência de bronquiolite no 1º ano de vida é de 11%, caindo para 6% durante o 2º ano de vida¹, com um pico de incidência entre 2 e 6 meses de idade é uma causa significativa de doença respiratória.^{2,3}

A bronquiolite é uma das situações clínicas mais comumente causadas por vírus respiratórios e apresenta uma distribuição sazonal com surtos nos meses de outono-inverno, quando os vírus estão disseminados na comunidade.^{4,5} O número de hospitalizações por bronquiolite ocorre mais frequentemente em meninos do que em meninas e mais na área urbana comparada à rural.⁴ No Rio Grande do Sul e em Porto Alegre, dados do DATASUS sobre internações por bronquiolite no período de 2009 a 2010 estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados de internação hospitalar por Bronquiolite Viral Aguda no período de maio de 2009 a abril de 2010, banco de dados Data SUS.

DATA	RGS	Masculino	Feminino	POA	Masculino	Feminino
mai/09	150	98	52	35	23	12
jun/09	229	139	90	79	54	25
jul/09	614	363	251	211	128	83
ago/09	765	456	309	290	167	123
set/09	625	355	270	268	146	122
out/09	518	295	223	236	137	99
nov/09	361	227	134	168	103	65
dez/09	258	145	113	109	58	51
jan/10	148	81	67	66	34	32
fev/10	126	87	39	67	48	19
mar/10	148	81	59	44	26	18
abr/10	140	163	117	85	55	30
TOTAL	4214	2490	1724	1658	979	679

Vários agentes foram associados a essa doença, dentre os quais podemos destacar: o vírus sincicial respiratório, o adenovirus 3,7 e 21, o rinovírus e o parainfluenza 1 e 3.⁷ Dos vírus citados, o mais prevalente associado à patologia é o vírus sincicial respiratório. A Bronquiolite viral aguda é uma doença do tipo sazonal, de evolução benigna na maioria dos lactentes, que se caracteriza pela obstrução bronquiolar com edema de mucosa e acúmulo de muco e células ciliares necrosadas.⁸ O vírus sincicial respiratório é o agente mais comum em diversos estudos epidemiológicos. Vírus parainfluenza, metapneumovírus humano, virus influenza, adenovírus, coronavírus são causas menos comuns de sibilância.^{7,8,9}

As infecções respiratórias são as principais causas de morbidade e mortalidade na infância, principalmente em países em desenvolvimento. Sendo atribuídas à infecção pelo vírus sincicial respiratório a mais comprometedora para lactentes menores de três meses e também para crianças portadoras de fatores de risco conhecidos, como baixo peso, prematuridade, doença crônica pulmonar e cardiopatia congênita.^{8,9} Além disso, as condições ambientais desfavoráveis podem contribuir para a doença, assim como o fato de a criança estar exposta ao fumo de modo passivo.⁴ Clinicamente, a bronquiolite inicia-se por uma fase de coriza e tosse, com ou sem febre. À medida que a doença progride podem surgir dispnéia e com o agravamento do quadro respiratório tornam-se evidentes sinais de dificuldade respiratória como a taquipnéia, tiragem, batimento de asa de nariz, sibilos expiratório e, menos frequentemente, cianose⁵.

Ao exame objetivo o tórax pode estar visivelmente expandido e é frequente detectar a auscultação pulmonar um prolongamento do tempo expiratório, ferveores, sibilos e por vezes roncos bilaterais. Pequenos lactentes, crianças com antecedentes de

prematuridade e/ou de baixo peso ao nascimento podem apresentar-se com episódios de apneia⁶.

O tratamento da bronquiolite viral aguda é basicamente de suporte, no entanto, pode haver intervenções e internação, quando necessário. A Bronquiolite Viral Aguda é uma das principais causas de hospitalização e a síndrome ventilatória mais frequente e grave que acomete as crianças jovens nos dois primeiros anos de vida, sendo que a maior incidência encontrada em crianças até 2-3 anos de idade e o pico de incidência encontrado entre 2 e os 6 meses de idade.^{9,10} Além disso, a BVA ocasiona frequentes visitas ao setor de emergência dos hospitais em virtude de provocar Insuficiência Respiratória Aguda (IRA) progressiva, em especial, nos lactentes pequenos e prematuros.^{1,2}

ETIOLOGIA

O Vírus Sincicial Respiratório é um RNA vírus da família dos paramyxoviridae, do gênero pneumovírus. É instável no ambiente (sobrevivendo somente algumas horas na superfície ambiental) embora sensível a temperatura, é recuperado após mais de uma hora em luvas contaminadas com secreção nasal infectada pelo vírus sendo colocado como um patógeno nosocomial. É inativado com desinfetante, como por exemplo, álcool 70%^{9,10}.

É um vírus formado por uma única hélice de RNA, no seu genoma possui pelo menos dez poli peptídeos virais. O seu envelope é composto por duas glicoproteínas: a proteína G, responsável pela fixação do vírus às células do epitélio respiratório do hospedeiro, e a proteína F, que facilita a fusão da membrana lipídica celular permitindo

a inserção do RNA na célula do hospedeiro. Pode ser dividida em dois grupos: A (cepa dominante) e B.¹¹ A transmissão ocorre após contato ocular ou nasal com secreção contaminada. O quadro clínico é caracterizado por tosse, febre, coriza, taquipnéia, aumento do esforço respiratório, dispnéia com retrações/tiragens intercostais e subcostais e batimento de asas de nariz.⁹ A infecção viral provoca uma inflamação dos bronquíolos, sendo as principais características patológicas a necrose das células epiteliais ciliadas, infiltração peribrônquica por células inflamatórias de predomínio linfocítico, edema da mucosa e submucosa, aumento da secreção de muco e, segundo alguns autores, algum grau de bronco espasmo que resultam em obstrução do lúmen dos bronquíolos.^{11,12}

Na América Latina, dados da OPAS/OMS referentes à prevalência e incidência das IRA demonstram ser esta a causa principal de consulta ambulatorial pediátrica, com uma representação significativa de 40 a 60 % dos motivos de consulta neste grupo.¹³ Dados semelhantes são observados em relação às consultas pediátricas nos meses de inverno, no Estado do Rio Grande do Sul. Em geral, é uma doença autolimitada, com uma taxa de mortalidade baixa (<1%), embora possa ser mais elevada (30%) em grupos de crianças de alto risco (prematuros, com displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita e imuno-comprometidos, desnutridos, entre outros), em que está associada a doença prolongada e maior risco de óbito.^{12,13} Apesar dos avanços da medicina, a taxa de hospitalização de crianças com BVA tem aumentado nos últimos anos.^{10,11,13}

Entre 1 a 3% dos lactantes com BVA são hospitalizados e até 15% destes necessitam ser admitidos em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP).^{14,15,16} Crianças com idade inferior a seis meses apresentam risco de doença grave decorrente

da BA. A doença é sazonal e coincidem com as epidemias de infecções secundárias a patógenos respiratórios virais.¹⁴ O agente etiológico mais freqüente é o VSR sendo responsável por 50-80% outros vírus também são descritos como patógenos associados à bronquiolite.¹⁶

A evidência atual sugere que a infecção por VSR resulta em doença mais grave comparativamente à infecção com outros vírus, e a ocorrência de infecção concomitante com dois vírus respiratórios levanta a questão de um potencial efeito patogênico cumulativo e conseqüentemente as infecções pelo VSR podem causar quadros graves necessitando de hospitalização por hipoxemia, e até suporte de ventilação com internação em unidade de tratamento intensivo.^{12,13,14} A infecção por vírus respiratórios produz significativa morbidade em lactentes pequenos e, especialmente, em pacientes portadores de doenças crônicas. Além disto, podem estar associados à sintomatologia respiratória de evolução lenta ou recorrente¹⁵.

Desde 1980, a prevalência de hospitalizações de crianças com BVA aumentou mais de 20%.¹ As epidemias são anuais e os surtos epidêmicos se estendem por aproximadamente cinco meses. Dados epidemiológicos de países em desenvolvimento mostram que o VSR é uma importante causa de doença do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças, responsável por aproximadamente 70% de todos os casos. Provavelmente devido à presença de fatores agravantes, como superpopulação, poluição do ar, presença de fumantes na casa e umidade, onde existem situações como a pobreza, falta de acesso a cuidados médicos, condições de nascimento e circunstâncias como desnutrição, prematuridade e doenças pulmonares crônicas a taxa de mortalidade após ITRI por VSR pode chegar a 7% nas crianças menores de dois anos de idade. Essa taxa é

consideravelmente maior que a dos países desenvolvidos (0,5 – 2,0%), o que torna essa infecção viral um importante problema de saúde pública nessas regiões.^{15,16,17}

DIAGNÓSTICO

Atualmente considera-se que o diagnóstico de bronquiolite deve ser baseado na história clínica típica e no exame objetivo.^{15,16,18} As evidências atuais não recomendam exames complementares de diagnóstico para reconhecer esta doença.^{15,16,18} No entanto, a radiografia do tórax, o hemograma, a realização de testes específicos para detecção do agente etiológico são frequentemente solicitados como o PCR.^{13,14} A pesquisa de vírus respiratórios em secreção de nasofaringe pode ser útil na confirmação diagnóstica, mas nem sempre é disponível e pode apresentar falso negativo.^{15, 16,17}

TRATAMENTO

Mais de 30 anos se passaram e apesar de todos os conhecimentos em relação aos aspectos envolvidos na fisiopatologia da doença, dos avanços e dos progressos tecnológicos disponíveis (tanto em técnicas de investigação diagnóstica, quanto em medidas de suporte intensivo), as observações feitas no início do estudo. Em cima dessa realidade é que procuramos estabelecer uma abordagem crítica com referência aos principais fatores implicados na terapêutica da bronquiolite viral aguda. Várias etapas do manejo serão discutidas, visando facilitar a organização de um juízo acerca desse tema ainda tão debatido.¹⁹

No manejo da bronquiolite, o oxigênio é abordado como importância vital no tratamento, há poucas evidências de que outra medida seja útil.¹² A maioria dos

pacientes com BVA apresenta a forma leve da doença, sendo tratada em nível ambulatorial. Entretanto, cerca de 1 a 3% necessitam hospitalização e, destes, até 15% podem exigir cuidados em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP).¹⁸

O tratamento da bronquiolite é essencialmente de suporte através de um conjunto de medidas (administração de oxigênio suplementar, aspiração de secreções e hidratação por via endovenosa) cujo objetivo é assegurar uma boa oxigenação e a hidratação adequada da criança.^{5,6,7} Fármacos como os broncodilatadores (agonistas β_2 adrenérgicos, adrenalina e brometo de ipatrópio) ou corticosteróides são comumente usados no tratamento das crianças com bronquiolite apesar de não haver evidência suficiente da sua eficácia.^{5,16}

A maioria dos casos pode ser tratada sem internação com medidas de suporte, tais como repouso, hidratação oral, aleitamento materno, vestimentas adequadas, banhos mornos e antipiréticos em caso de febre. O uso de ventilação mecânica é necessário somente em uma pequena porcentagem de crianças. Uma revisão em pacientes brasileiros hospitalizados mostrou que a ventilação mecânica foi indicada em 7,5% dos casos.¹³ Considerando que as crianças moderada ou gravemente doentes que chegam aos estabelecimentos de saúde apresentando sibilos, frequentemente são tratadas com broncodilatadores aerossóis como o fenoterol, albuterol ou a epinefrina, no caso da ventilação mecânica pode não ser utilizado.

Os pacientes que têm o risco de desenvolver formas graves da doença são os desnutridos, desidratados, prematuros, anêmicos e aqueles com transtornos cardíacos ou episódios prévios de sibilância.¹¹ Hoje se discutem se a co-infecção esta associada a gravidade. Nos casos que requerem hospitalização, deve ser dada prioridade ao

tratamento com oxigênio umidificado, por meio de qualquer aparato disponível, como as cânulas nasais, máscaras ou tendas de oxigênio. A reversão da hipoxemia corrige frequentemente o desequilíbrio da relação ventilação perfusão que ocorre na doença. Muitas vezes, não se necessita de concentração elevada de oxigênio para que a criança melhore.¹³ Em países em desenvolvimento, freqüentemente, é utilizado gasometria arterial, porém esse exame não deve ser realizada em excesso, para reduzir o sofrimento que produz nos pacientes.^{4,6}

A administração de oxigênio por cateter nasal pode ser feita com níveis baixos de um a três litros por minuto. A chamada campânula, ainda que seja mais adequada, requer maior fluxo de oxigênio, de até 8 litros por minuto, além de um compressor que misture o ar. O ar umidificado por meio de vaporizadores provou sua eficácia, portanto não é indispensável no tratamento destes pacientes. A ingestão de líquidos deve ser intensificada, pois o risco de edema pulmonar e hiper-hidratação são mínimos nesses pacientes. O uso de medicamentos como a teofilina, os simpatomiméticos, anticolinérgicos ou corticosteróides é ainda controversos e muitos autores não o recomendam, já que a maioria dos estudos não modifica a história natural da doença.

Depois da fase aguda em crianças com sibilos persistentes, a beclometazona inalada por via oral pode ser valiosa, reduzindo a frequência dos sintomas, mas não é uma prática padrão aceita. Ainda que a fisioterapia respiratória seja em geral efetiva para a mobilização das secreções bronquiais, não há estudos que provem sua efetividade na bronquiolite.^{11,12,13}

AGENTES ETIOLÓGICOS

Vírus Sincicial respiratório

O VSR identificado pela primeira vez em 1956 é considerado a principal causa de infecção das vias respiratórias inferiores em lactentes e crianças pequenas. A bronquiolite por VSR é mais frequente nos meses de Inverno e início da Primavera, com epidemias anuais.²⁰ O padrão periódico do VSR não este bem claro os fatores climáticos e geográficos esta claramente associada a epidemias, no entanto não se sabe se isso esta relacionado à difusão do vírus, a fatores comportamentais como aglomeração de pessoas a mudanças cíclicas na suscetibilidade da população.^{10,11} Noventa por cento das crianças são infectadas com VSR nos primeiros dois anos de vida, e mais de 40% desenvolvem infecção respiratória baixa. Assim, aos dois anos, virtualmente todas as crianças foram infectadas pelo VSR. Cerca de 80% dos casos de bronquiolite devida a VSR ocorrem no primeiro ano de vida, com um pico de incidência entre os 2 e os 6 meses.^{10,13}

A maior parte das crianças abaixo dos dois anos infectadas pelo VSR apresenta doença leve do trato respiratório superior; entretanto, algumas crianças estão sujeitas ao risco de infecção grave do trato respiratório inferior (ITRI) que exige hospitalização, oxigeno terapia, ventilação mecânica e pode levar à morte. As crianças com maior risco de doença grave são os lactentes prematuros, os recém-nascidos com displasia broncopulmonar e os lactentes com cardiopatia congênita. Alguns autores estimam que a taxa de mortalidade em lactentes prematuros hospitalizados com VSR possa chegar a 5%. Na evolução hospitalar é esperada uma permanência de em média quatro a sete dias. Em estudo realizado em Porto Alegre, em que se observaram crianças com quadro moderado ou grave, 51% dos casos superaram os sete dias de internação.¹⁸

A infecção por VSR não produz imunidade permanente contra infecções subsequentes, por isso a reinfecção é comum podendo ocorrer no mesmo ano, e mesmo dentro de algumas semanas após a última infecção.

A resposta imune face à infecção por VSR resulta na produção de anticorpos IgG, IgM e IgA específicos contra o VSR que podem ser encontrados nas secreções das vias aéreas e no soro de crianças com BVA.³² Embora estes anticorpos participem na eliminação da infecção específica responsável pela sua formação, não protegem necessariamente contra infecções subsequentes. Contudo, é provável que a presença destes anticorpos no soro seja responsável pela diminuição da frequência e severidade das reinfecções.¹⁷

O VSR apresenta um período de incubação de 2-8 dias após o contacto inicial. Cerca de um dia após a infecção as crianças começam a eliminar o vírus nas secreções respiratórias e a sua eliminação persistem por um período variável (de alguns dias a vários meses), dependendo de fatores como a idade, a gravidade da infecção e a função do sistema imunitário. Assim, crianças com infecção leve continuam a eliminar o vírus por até 14 dias, em crianças com menos de 6 meses e infecção severa a eliminação do vírus pode estender-se por mais de 3 semanas e nas crianças imunodeprimidas esse período pode prolongar-se por meses após a infecção inicial. Enquanto o vírus estiver sendo eliminadas as crianças permanecem infectadas.²²

Além da idade menor que seis meses, outros fatores de risco têm sido associados com a BVA tais como: baixo peso ao nascer, desnutrição, prematuridade, doença pulmonar crônica, doenças cardíacas congênitas, imunodepressão, desmame precoce, aglomeração, poluição ambiental e baixo nível socioeconômico.¹³ O diagnóstico de

BVA em geral é clínico, caracteriza-se como primeiro episódio de sibilância em crianças menores de 12 meses, precedida por um período de três a cinco dias com coriza, tosse e febre, que evolui com taquipnéia, tosse mais intensa e sinais de dificuldade ventilatória.

20

Vírus influenza

O vírus influenza é um agente respiratório altamente contagioso, particularmente nas crianças com idade inferior a três anos^{22, 23}. Nos anos de 2003 e 2004, predominou a epidemia de uma cepa variante²¹, aumentando as complicações destas infecções, assim como a taxa de mortalidade.²² A interrupção da vacinação contra o vírus associa-se ao aumento da mortalidade de crianças com idade entre um e quatro anos.²³

Embora a infecção seja autolimitada, pode ocasionar complicações: pneumonia, síndrome de Reye, convulsão febril e encefalopatia aguda. A hospitalização, a doença grave e as complicações da doença ocorrem frequentemente em crianças com idade inferior a dois anos e naquelas com fatores de risco (asma ou outra doença pulmonar crônica, doença cardíaca grave, imunocomprometidos, hemoglobinopatias e diabetes mellitus).²²

Parainfluenza

O padrão sazonal dos vírus parainfluenza tipos 1, 2 e 3 são curiosamente interativos. O vírus parainfluenza tipo 1 causa epidemia definida e com maior número de casos de gripe do que BVA, a cada dois anos. As epidemias do vírus parainfluenza tipos 2 são mais erráticas e ocorrem logo após a epidemia do tipo 1, e as epidemias do vírus parainfluenza tipo 3 ocorrem anualmente (principalmente na primavera e no verão) e têm um tempo de ocorrência mais prolongado do que os tipos 1 e 29. O espectro da

doença é similar ao do VSR, mas com menor taxa de hospitalização.²⁴ Na maioria das vezes, ocasiona infecção das VAS superior; 30% a 50% dos casos são complicados por otite média. A pneumonia e a BVA pelo vírus parainfluenza tipo 3 ocorrem principalmente nos primeiros seis meses de vida, mas com baixa incidência quando comparado ao VSR.²⁵

Adenovírus

Isolado frequentemente na adenóide e em outros tecidos linfáticos. Atualmente, são identificados 51 sorotipos. Causa mais frequente de infecção respiratória aguda e conjuntivite, pode ficar latente e ocasionar recrudescência posterior. Este é um DNA vírus e não possui envelope lipídico; é altamente estável fora das células do hospedeiro e pode se manter infectante à temperatura ambiente por duas semanas. Pode ser destruído pelo calor (54°C durante 30 minutos), desinfetantes e detergentes habituais e por agentes de higiene das mãos.

A transmissão entre pessoas ocorre pelas gotículas de saliva nos olhos e, no caso de adenovírus entérico, pelas fezes. O período de incubação varia entre cinco e dez dias, não sendo comum a sua ocorrência nos primeiros seis meses de vida, sugerindo uma proteção pelos anticorpos maternos. Com cinco anos de idade, 75% das crianças têm sorologia positiva para adenovírus. Os sorotipos 1-7 são responsáveis pelas doenças respiratórias agudas (2% a 3% delas são ocasionadas pelo adenovírus, e ocorre acima de 8% nas crianças abaixo dos dois anos de idade).²⁶

Rinovírus

A patogênese da doença não é completamente definida. As infecções decorrentes dele são a causa mais freqüente de crises de asma em crianças e em adultos.²⁷ Predominam no terceiro ano de vida com chiado recorrente²⁸⁻²⁹. Permanece indeterminado se fatores do hospedeiro, como a alteração da resposta imunológica inata, predis põem a doença mais grave e sibilância, e se doenças respiratórias virais repetidas causam chiado devido à lesão de via aérea e pulmonar.

Conclusões

A bronquiolite viral aguda é uma doença inflamatória aguda do trato respiratório inferior, resultando em obstrução das vias aéreas de pequeno calibre. Na prática clínica, pode ser definida como o primeiro episódio de sibilância do lactente, acometendo as crianças durante os primeiros 1-2 anos de vida. A BVA é a principal causa de internações de lactentes em países desenvolvidos e é causada por vírus sazonais, sendo o mais comum (50 a 90% dos casos) o vírus sincicial respiratório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis: clinical practice guideline. *Pediatrics* 2006 Oct;118:1774-93.
 2. Worrall G. Bronchiolitis. *Canadian Family Physician* 2008 May;54:742-3.
 3. Calogero CMD, Sly PD. Acute Viral Bronchiolitis: To treat or not to treat – that is the question. *J Pediatr* 2007;151:235-
 4. Calegari T, Queiroz DAO, Yokosawa J, et al. Clinica epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attend in a public hospital in Midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005;9:156-61.
 5. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H, Heikkinen T. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1198-200.
 6. www.DATASUS.org
 7. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):311-7.
 8. Leader S, Kohlase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2003;143:S127-S32.
 9. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med.* 2001;344:1917-28.
 10. Black CP. Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Respiratory Care* 2003 Mar;48(3):209-33.
 11. Stralioto SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus groups
-

A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 96: 155-158, 2001.

12. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. Sole Pathogen in Acute Bronchiolitis: Is There a Role for Other Organisms Apart From Respiratory Syncytial Virus? *Pediatr Infect Dis. J* 2009.
 13. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax* 2000; 55: 1023-1027.
 14. Puthothu B, Krueger M, Heinze J, Forster J, Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin Mol Allergy*. 2006; 17; 4:2
 15. Silvia Eliane Cardozo Macedo. Infecção pelo vírus respiratório sincicial em crianças menores de um ano de idade internadas por doença respiratória aguda em Pelotas. *J Pneumol* 2003;29(1):4-8
 16. Sudbrack S, Ponz D, Massuco L, Coral C, Stein R, Pitrez P. Prevalence of respiratory virus in infants with acute bronchiolitis and recurrent wheezing in an emergency room in south Brazil. *Scientia Medica, Porto Alegre*2007; v. 17, n. 3, p. 124-129,.
 17. Barr FE, Graham BS. Clinica features and diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Uptodate* 2010 jan cited 2009,nov 2
 18. Shann F, Woolcock A, Black R, Cripps A, Foy H, Harris M, et al. Acute respiratory tract infections: the forgotten pandemic. *Clin Infect Dis*. 1999;28:189-91.
-

19. Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin N Am*. 2005;19:569-84.
 20. Silva Ramos S. Vigilância da influenza no município de São Paulo . 2005. www.grog.saude.sp.gov.br. Acesso: 12/12/2005.
 21. Kusel MMH, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:680-6.
 22. Rey CC, García MLG, Flecha IC, Valle MFa, Jiménez MC, Breña PP. Infecciones por virus de la gripe en menores de dos años. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(1):22-8.
 23. Reina J, Ballesteros F, Mesquida X, Galmes M, Ferres F, Gopegui ER. Bronquiolites causadas por el virus influenza tipo A. Una enfermedad infecciosa emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:467-70.
 24. Yang TY, Lu CY, Kao CL, Chen RT, Ho YH. Clinical manifestations of parainfluenza infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:270-74
 25. Counihan ME, Shay DK, Holman RC, et al. Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2001; 20:646.
 26. Pichler MN, Reichenbach J, Schmidt H, Herrman G, Zielen S. Severe adenovirus bronchiolitis in children. *Acta Pediatr* 2000;89:1387-89
 27. Pitrez PM, Stein R, Stuermer L, Macedo IS, Schmitt VM, Jones MH, et al. Bronquiolite aguda por rinovirus em lactentes jovens. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:417-20.
 28. Kling S, Donniger H, Williams Z, Vermeulen J, Weinberg E, Latiff K,
-

et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:672-8.

29. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. Sole Pathogen in Acute Bronchiolitis: Is There a Role for Other Organisms Apart From Respiratory Syncytial Virus? *Pediatr Infect Dis. J* 2009.

CAPÍTULO III

ARTIGO ORIGINAL

Vigilância epidemiológica e influência da co-infecção por vírus respiratórios na gravidade da bronquiolite aguda em lactentes.

DIONÉIA ALVES HOFFMANN SPARREMBERGER

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein

Co-orientador: Prof. Dr. Leonardo A. Pinto

RESUMO

INTRODUÇÃO: A bronquiolite viral aguda (BVA) é uma das principais causas de internação hospitalar em lactentes. Estudos prévios descreveram associação positiva entre co-infecção por mais de um vírus e gravidade da BVA. O objetivo do estudo foi estudar as características epidemiológicas da BVA em uma amostra de lactentes de Porto Alegre, e comparar a gravidade da doença entre pacientes com um ou mais agentes virais.

MÉTODOS: Foram coletadas amostras de secreção nasofaríngea para pesquisa de vírus respiratórios por imunofluorescência direta, no período 09/2009 e 09/2010, de pacientes que internaram no Hospital São Lucas da PUCRS com diagnóstico de BVA.

RESULTADOS: Foram incluídos 73 pacientes com média de idade de 3,3 meses, e 61,97% do total das amostras coletadas (45/71) foi positiva. Destes, 68,88% das amostras (31/45) foram positivas para apenas 1 vírus; 28,88% (13/45) para 2 ou mais vírus. O VSR foi o patógeno mais comum (84,44%), seguido por parainfluenza (22,22%). Utilizando os desfechos tempo de internação, uso de O₂, não foi observada associação entre a presença de co-infecção e gravidade da BVA ($p > 0,05$).

CONCLUSÕES: O estudo demonstrou uma positividade geral elevada para vírus, com a predominância do VSR, e demonstrou índice significativo de co-infecção. Não houve efeito adicional em relação a gravidade da bronquiolite. Não se pode excluir a possibilidade de que a associação entre VSR e vírus não identificados neste estudo possam influenciar a gravidade a BVA.

DESCRIPTORIOS: Bronquiolite, vírus respiratório sincicial; lactentes; hospitalização; co-infecção.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Viral acute bronchiolite (VBA) is a frequent diagnosis of hospital acceptance in pediatric area. Previous studies have shown an association between coinfection and VBA severity. The objective of the study was to evaluate the epidemiologic characteristics and to compare the seriousness of the infection between one or more viral agents in children hospitalized with VBA.

METHODS: samples of nasofaringeal secretion were collected for the research of respiratory viruses by direct immunofluorescence, in the period from 09/2009 to 09/2010, of patients who were admitted in the Hospital São Lucas PUCRS, Porto Alegre, presenting VBA.

RESULTS: 73 patients with mean age of 3.3 months were included and 61,97% of the samples were positive (45/71). From the positive samples, 68,88% (31/45) were positive for only one virus; and 28,88% (13/45) for two ou more viruses. RSV was the most common viral agent (84,44%), followed by parainfluenza (22,22%). Using duration of hospitalization and need of O2 as outcomes, no association between coinfection and BVA severity has been observed ($p > 0,05$).

CONCLUSIONS: The study demonstrated a higher general positivity for viruses, with the predominance of VSR, and showed a high score of co-infection. There was not an additional effect of coinfection in relation to the seriousness of bronchiolitis. We can not exclude that association between RSV and other virus not studied here may influence BVA severity.

KEY WORDS: Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, infants, hospitalization, coinfection;

Introdução

A bronquiolite viral aguda (BVA) é uma doença inflamatória aguda do trato respiratório inferior, resultando em obstrução das vias aéreas de pequeno calibre.¹ A BVA é a principal causa de internações de lactentes e é causada por vírus sazonais, sendo o mais comum o vírus sincicial respiratório (VSR). Outros agentes associados à síndrome clínica da BVA são: adenovírus, rinovírus, parainfluenza tipos 1, 2 e 3, influenza e metapneumovírus.²

Durante o período de epidemia, até 90% desta doença aguda tem sido atribuída ao vírus respiratório sincicial (RSV). O diagnóstico de BVA em geral é clínico, caracteriza-se como primeiro episódio de sibilância em crianças menores de 12 meses, acompanhado de coriza, tosse e febre, que pode evoluir com taquipnéia e sinais de dificuldade ventilatória.^{2, 3} Para confirmação do agente viral, utiliza-se a técnica da imunofluorescência direta (IFD) ou de *Polymerase Chain Reaction* (PCR).^{1,4,5}

A maioria dos casos de BVA tem um curso leve, porém, de 0,5 a 2% desenvolve quadro grave necessitando de hospitalização.⁶ É uma doença que está associada a significativa morbidade em lactentes pequenos e pacientes portadores de doenças crônicas. O tratamento é basicamente de suporte, pois a maioria dos pacientes requer apenas observação, oxigênio suplementar, hidratação oral e amamentação materna.^{6,7} No Brasil, foram registrados 1.816.218 internações em crianças abaixo de 5 anos de idade, decorrentes de doenças respiratórias entre os anos de 2003 a 2007 (www.datasus.gov.br).⁸ No Rio Grande do Sul alguns estudos investigaram a incidência dos vírus da bronquiolite, demonstrando também que há um predomínio do VSR.^{7,8}

Considerando que as infecções respiratórias de vias aéreas inferiores no lactente apresentam elevada morbidade, a avaliação da prevalência de vírus respiratórios é importante para o melhor entendimento das características epidemiológicas destas infecções em países em desenvolvimento.^{9,10}

Com a utilização rotineira das técnicas de investigação etiológica tornou-se freqüente a identificação de mais de um agente viral numa mesma amostra. O impacto da infecção por dois ou mais vírus não está bem esclarecida na literatura, especialmente a relação entre a co-infecção e a gravidade clínica da doença.^{11,12,13}

Não há uma uniformidade na literatura no que diz respeito à prevalência dos agentes virais envolvidos na co-infecção. Dependendo da amostra estudada, da época do ano e do método de identificação viral, existem variações na prevalência dos vírus e das associações por diferentes agentes. Apesar destas variações, o VSR geralmente é o vírus predominante em freqüência na maioria das amostras estudadas.^{12, 14} Alguns estudos investigando a co-infecção entre VSR e rinovírus demonstram uma maior gravidade e a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva pediátrica.^{15,16,17,18} Porém em contrapartida outros trabalhos mais recentes demonstraram que não houve um aumento na gravidade dos pacientes com co-infecção. Considerando-se estes dados, não há evidências suficientes para uma definição quanto à relação entre gravidade e co-infecções virais.^{19,20,21}

No presente estudo, foi avaliada a incidência de infecções e co-infecções por vírus respiratórios em lactentes com BVA, e a associação entre co-infecção e desfechos relacionados a gravidade da doença.

MÉTODOS

População e amostra

Estudo transversal onde os pacientes foram recrutados com até 12 meses de idade, com diagnóstico de BVA (1º episódio de sibilância do lactente) que estavam internados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) das unidades Pediátricas - Emergência, Unidade de Cuidados Especiais (UCE), Unidade de Terapia Intensiva (UTIP) e Internação do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e que tinham iniciado com sintomas de vias aéreas inferiores até 72h antes da inclusão. O estudo foi realizado no período entre setembro de 2009 a setembro de 2010. Foram observados os seguintes critérios de exclusão: histórico de doenças pulmonares relacionadas à prematuridade (displasia broncopulmonar); episódio prévio de sibilância ou internação por BVA; cardiopatias; pneumopatias crônicas (fibrocísticos, em especial); início dos sintomas de vias aéreas inferiores (sibilos, tosse) superior a 72 horas; pacientes com suspeita clínica de coqueluche ou que fizeram uso de antibiótico macrolídeo previamente; pacientes de difícil seguimento (filhos de mães drogaditas ou com histórico de doenças psiquiátricas) e pacientes cujo responsável recusou-se participar da pesquisa.

Protocolo do estudo

As crianças internadas nas unidades Pediátricas do Hospital São Lucas da PUCRS admitidas com diagnóstico de BVA e que se adequaram aos critérios de inclusão, foram arroladas para o estudo e realizaram coleta de material biológico:

aspirado (lavado) nasofaríngeo para pesquisa de vírus respiratórios **e coletaram sangue periférico para análises futuras dos fatores imunológicos e genéticos que possam estar envolvidos na gravidade da doença.** As crianças tinham diagnóstico prévio de BVA pelo médico intensivista da emergência, após conversar com os pais ou responsáveis e o TCLE assinado, os responsáveis pela coleta de dados e coleta de material biológico que são alunos do IPB e acadêmicos de medicina devidamente preparados para o levantamento de dados. Realizavam uma anamnese e discutia-se com o intensivista o critério de gravidade e tiragem. Que foi subdividida em três grupos: leve, moderado e grave, também se realizava levantamento de dados através do prontuário da criança, após era aplicada junto aos pais ou responsável um questionário para preenchimento de dados demográficos, história pregressa e atual, bem como para registro diário de dados clínicos e evolução dos participantes. Quando os dados acima citados estavam devidamente preenchidos era realizado a coleta de aspirado nasofaríngeo. Estes pacientes eram acompanhados dia a dia durante a internação hospitalar e coletado os dados de sinais vitais e saturação na folha de evolução de enfermagem bem como nos prontuários.

Aspirado Nasofaríngeo / Coleta de secreção

O protocolo do HSL-PUCRS inclui isolamento respiratório e coleta de secreção de nasofaringe de todos os pacientes com suspeita de BVA. Para realização da coleta de secreção foi utilizado o seguinte material: 1 Par de luvas de procedimento; 3 mL Soro fisiológico 0,9%; sonda para aspiração traqueal nº06; máscara com elástico; seringa de 5 mL; 1 tubo tipo Falcon de 15 mL com tampa e 03 tubos de 1,5 mL eppendorf[®]. Em tal

material, foi realizada a técnica de imunofluorescência direta (IFD), que tem como objetivo a pesquisa de antígenos em células ou tecidos através de um anticorpo específico marcado com fluorocromo (conjugado). Foi utilizado o kit *Respiratory Virus Panel* da Biotrin[®] (Dublin, Ireland) para a pesquisa de anticorpos monoclonais grupo-específico e tipo-específico para detecção direta e confirmação de cultura. Foram pesquisados os seguintes vírus: Influenza (VI), Parainfluenza (VP) 1, 2 e 3, Adenovírus (ADV) 1 e 2 e Vírus Sincial Respiratório (VSR). Parte deste material foi congelada em freezer a uma temperatura de -80°C e armazenadas no Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) da instituição para posteriores pesquisas com PCR incluindo pesquisa para outros vírus respiratórios e *Mycoplasma Pneumoniae*, *Chlamydia Pneumoniae* e *Bordetella pertussis*.

Amostras de Sangue Periférico

Para as futuras análises do perfil de polimorfismos genéticos e para descrição da relação entre gravidade da doença e a frequência de polimorfismos nos genes candidatos, foram coletadas amostras de sangue periférico do calcâneo dos lactentes internados. Este material foi armazenado em *FTA Cards* da *Whatman FTA technology*[®] (England-UK).

Ética

O estudo foi submetido e aprovado pelo CEP-PUCRS e às normas de bioética em pesquisa. Os responsáveis pelos pacientes estiveram de pleno acordo com sua realização, através de preenchimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados médicos e os resultados individuais dos estudos genéticos serão confidenciais e não poderão ser utilizadas para outros objetivos que não estejam descritos no TCLE, bem como a identidade dos participantes não será revelada em nenhum momento. As amostras de material biológico foram armazenadas apenas com seu registro. Somente os pesquisadores poderão identificar a origem das amostras.

Análise estatística

Foram analisados prevalência de infecções por vírus respiratórios, o tempo de internação hospitalar e o tempo de uso de oxigenioterapia pelas crianças, bem como as variáveis demográficas coletadas através do questionário. Para descrição dos dados, foram utilizados média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil para as variáveis quantitativas; porcentagem para as variáveis qualitativas. Para associação entre as variáveis, foi utilizado teste t de *Student* para amostras independentes, para comparação de média das variáveis contínuas entre 2 grupos e ANOVA para comparar as diferenças (variâncias) entre três grupos independentes, ao menos. O nível de significância foi de $p \leq 0,05$. A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS versão 17.0.

RESULTADOS

Entre setembro de 2009 a setembro de 2010, foram incluídos 73 pacientes com média de idade de 3,3 meses ($dp \pm 2,5$), sendo 57,5% (42/73) do sexo masculino. Com relação às variáveis clínicas, observamos que 95,89% (70/73) das crianças apresentavam tiragem (retrações costais, subcostais e intercostais) de intensidade moderada em sua maioria 70% (49/70); e que 98,63% (72/73) das crianças necessitaram usar O_2 (oxigênio terapia suplementar), necessitando em média de 5,3 dias ($dp \pm 3$); o tempo médio de internação foi de 6 dias ($dp \pm 3,2$); tempo de sibilância durante a internação hospitalar foi de 4 dias ($dp \pm 2,8$); a saturação transcutânea de oxigênio (SpO_2) na chegada foi de 94,98% ($dp \pm 3,84$) e na alta foi 97,54% ($dp \pm 1,69$). Com relação à necessidade de internação em unidades tratamento intensivo ou de cuidados de gravidade intermediária, verificamos que 8,21% (6/73) dos pacientes foram encaminhados à Unidade de Cuidados Especiais Pediátrica (UCEP) e 4,10% (3/73) à Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica (UTIP) (tabela1).

Foram coletadas amostras de secreção nasal para exame de IFD em 97,26% das crianças (71/73). O número de vírus positivos foi de 61,97% do total das amostras coletadas (45/71). Destes, 68,88% das amostras (31/45) foram positivas para apenas 1 vírus; 17,77% (8/45) para 2 vírus e 11,11% (5/45) para 3 vírus. Com relação a prevalência dos vírus pesquisados, o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) foi o mais prevalente com 84,44% dos casos (38/45), seguido dos vírus Parainfluenza (VP) com 22,22% (10/45), Influenza (VI) com 26,66% (12/45) e Adenovírus (VA) com 4,44% (2/45) (tabela 2).

Dos pacientes que apresentaram co-infecção 28,88% (13/45), verificou-se que nos que apresentaram associação entre 2 vírus 61,53% (8/13), as combinações virais

encontradas foram: VI+VP em 12,5% (1/8); VI+VSR em 37,5% (3/8) e VP+VSR em 50% (4/8) das amostras. Dentre os 38,46% (5/13) dos pacientes que apresentaram associação entre 3 vírus, verificamos as seguintes associações virais: VI+VP+VA em 20% (1/5); VI+VP+VSR em 60% (3/5) e VI+VA+VSR em 20% (1/5) das amostras analisadas. Utilizando os desfechos tempo de internação, tempo de uso de O2 e taxa de internação em unidades de cuidados especiais, não foi observada associação entre a presença de coinfeção e gravidade da BVA ($p > 0,05$) (tabelas 3 e 4).

DISCUSSÃO

As infecções respiratórias virais em lactentes são causas comuns de internações hospitalares em todo o mundo. Nos países desenvolvidos há um rigoroso controle epidemiológico destas infecções, porém, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, poucos dados epidemiológicos estão disponíveis até o presente momento.^{1,7} Este estudo foi composto por lactentes com idade inferior a um ano, com diagnóstico de bronquiolite viral aguda. Estas características clínicas contribuíram para o elevado índice de detecção de vírus respiratórios na secreção de nasofaringe desses pacientes.^{1,2}

Nesta pesquisa foram investigados quatro vírus respiratórios (Influenza, Parainfluenza, Adenovírus e Vírus Sincicial Respiratório) através da técnica IFD, que conferiu positividade de 61,97% do total das amostras coletadas, indo de encontro com a literatura, que refere uma taxa de identificação viral de 45 a 70%, com esta técnica.⁹⁻¹⁰⁻
²⁶ Dos vírus pesquisados o VSR, habitualmente, é o mais prevalente em lactentes hospitalizados com BVA.¹²⁻²⁶ Calegari *et al* descreveu uma taxa de positividade para VSR de 54% em suas amostras de crianças menores de 1 ano, com diagnóstico de BVA

ou pneumonia.¹³ Esta informação pode ser comparada aos nossos achados, que identificaram infecção por VSR em 84,44% das amostras estudadas.

Nossos resultados mostraram que o VSR esteve presente tanto em lactentes com infecção por um único agente viral (84,44%) como nos casos de co-infecção (28,88%). Com relação à prevalência dos demais vírus pesquisados, parainfluenza (VP) foi o segundo vírus mais prevalente (22,22%), seguidos do influenza (VI) com 26,66% e adenovírus (VA) com 4,44%. Dado este que contraria outros estudos, que identificaram o adenovírus como o segundo vírus mais prevalente.^{15, 17}

A detecção de agentes virais múltiplos em secreção de nasofaringe ainda é um assunto mundialmente relevante. Geralmente, consideramos um quadro de co-infecção, quando os agentes virais envolvidos são conhecidamente patogênicos.^{16, 17, 18} A literatura nos mostra que a ocorrência de co-infecções por vírus respiratórios é variável (15 a 30%).^{17-18, 19-24} Os resultados deste estudo mostram que 28,88% das crianças infectadas apresentaram co-infecção viral, confirmando dados dos estudos citados anteriormente.

O significado clínico da co-deteção entre dois ou mais agentes virais ainda é motivo de estudos na literatura científica, principalmente no que diz respeito às formas mais graves da doença. Atualmente, os efeitos da co-infecção sobre o organismo das crianças ainda são pouco conhecidos. Muitos são os fatores estudados como os possíveis determinantes da gravidade das infecções respiratórias virais, bem como a variação da resposta imunológica frente à presença de um único ou mais agentes virais.²¹⁻²²

Alguns estudos relatam uma relação positiva entre co-infecção e gravidade. Greensill²² estudou durante um ano, crianças com BVA por VSR, em ventilação mecânica (VM) e constatou que 70% destas apresentaram co-infecção com

metapneumovírus humano (MPV-h), sugerindo que a associação entre VSR e MPV-h possa ser um determinante na gravidade da doença. Semple e cols²³ também sugeriram que co-infecção entre MPV-h e VSR foram indicativo de gravidade da doença, aumentando a necessidade de internação em UTI e uso de ventilação mecânica. Nos estudos de Richard¹⁹ também foram encontradas relações entre co-infecção e gravidade da doença, visto que a necessidade de internação em UTI foi maior nas crianças co-infectadas do que nas que tiveram infecção por um único agente viral. No estudo de Paranhos-Baccala²⁴ a associação do VSR ao MPV-h e/ou ao Rinovírus (RiV) também determinou maior severidade na doença.

Por outro lado, Canducci²⁴ relata maior gravidade de infecções únicas por VSR quando comparadas às infecções por VSR e MPV-h em crianças hospitalizadas. As infecções únicas por VSR foram associadas à maior tempo de hospitalização e hipóxia.^{12,13} Em trabalho publicado recentemente, Nascimento²¹ encontrou um índice de 40% de co-infecções em seu estudo, porém não encontrou relação entre gravidade da doença e infecção por mais de um agente viral.

Nosso estudo não observou diferenças significativas com relação à gravidade da doença entre crianças infectadas por um único agente viral, bem como entre as co-infectadas. Também não foram observadas diferenças significativas entre o tempo de internação hospitalar e tempo de necessidade de uso de oxigênio nestas crianças, com relação aos desfechos de gravidade. Resultados semelhantes em alguns trabalhos têm sugerido que a presença simultânea de mais de um patógeno viral em doença respiratória aguda pode não estar relacionada com uma manifestação clínica mais grave.²¹⁻²⁵ Estes dados são comparáveis aos de Marguet et AL, que demonstram que a gravidade da

infecção concomitante RiV/VSR foi comparável à observada nas crianças com infecção única por VSR.²⁰

O avanço tecnológico tem contribuído para o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e tratamento cada vez mais rápidas, precisas e eficientes como a técnica de *Real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR).¹⁰ Contudo, apesar de nosso estudo não encontrar associação entre detecção de agentes virais múltiplos e gravidade da doença, encontramos uma elevada taxa de co-infecção mesmo utilizando somente a técnica de IFD, o que pode estar associado ao contato direto de um grande número de lactentes em um pequeno espaço físico, tanto em casa como também no ambiente hospitalar. Estes dados chamam a atenção para importância do isolamento de contato nas infecções respiratórias agudas.

Como limitação, podemos citar que a técnica da IFD utilizada para detecção dos agentes virais neste estudo, mesmo sendo um teste rápido para detecção de VSR (sensibilidade 87-91% e especificidade 96-100%), permitindo que crianças com diagnóstico etiológico de infecção por VSR possam ser agrupadas e isoladas durante o internamento, de modo a prevenir a transmissão nosocomial deste vírus²⁶, e mesmo apresenta uma taxa de identificação viral entre 45 a 70%¹⁸⁻¹⁹, e não é capaz de detectar alguns agentes frequentes na infecção respiratória na criança, como o rinovírus (RiV) e metapneumovírus humano (MPV-h), por este motivo não foi efetuada no âmbito deste estudo correlações com estes agentes virais.

A técnica de PCR é altamente viável para a rápida detecção de patógenos virais. A detecção simultânea de um amplo espectro de vírus possibilita o diagnóstico e avaliação da co-detecção viral em casos de infecções respiratórias agudas (IRA).²⁰

Mesmo sem dados de PCR encontramos um alto índice de co-infecção e conseguimos demonstrar que a co-infecção entre os vírus pesquisados aqui não afetam a gravidade da doença.^{27,28} É importante considerar que a técnica de PCR também possui limitações, como as taxas de co-deteção, mesmo sem associação de infecção por mais de um vírus.

Neste estudo, a relação da co-infecção de VSR com outros vírus respiratórios na BVA não influenciou a gravidade do quadro clínico dos pacientes. Em adição, as altas taxas de co-infecção em lactentes internados na emergência deste hospital sugerem que a condição sócio-econômica, a aglomeração de pessoas no mesmo ambiente, bem como a pequena distância entre os leitos na emergência podem ser fatores importantes para o achado de co-infecção por vírus respiratórios.

Tabela 1. Características descritivas dos pacientes incluídos no estudo: variáveis clínicas.

N total = 73	
Sexo masculino n (%)	42 (57,5)
Idade (meses) (média±dp)	3,3 ± 2,5
Peso (Kg) (média±dp)	5,630 ± 1,85
Frequencia Respiratória (média±dp)	50,27 ± 12,13
Frequencia Cardíaca (média±dp)	147,69 ± 22,32
Nascidos de parto normal n (%)	57 (78,08)
Sibilância n (%)	63 (86,30)
Tempo de sibilância (dias) (média±dp)	4 ± 2,8
Presença de Tiragens n(%)	70 (95,89)
Tipo de Tiragens: n (%)	
Costal	4/70 (5,71)
Subcostal	48/70 (57,14)
Intercostal	1/70 (1,42)
Associações	17/70 (24,28)
Gravidade da Tiragem: n (%)	
Leve	18/70 (25,71)
Moderada	49/70 (70)
Grave	3/70 (4,28)
Prematuridade (< 37 semanas) n (%)	15 (20,54)
Amamentação: n (%)	68/73 (93,15)
Tempo AME*: n (%)	
Nunca exclusivamente	4/68 (5,88)
Menos de 2 meses	36/68 (52,94)
Entre 2-4 meses	20/68 (29,41)
Entre 4-6 meses	5/68 (7,35)
Mais que 6 meses	3/68 (4,41)
Necessidade de uso de O₂* n (%)	72 (98,63)
Tempo de uso de O₂* (dias) (média±dp)	5,3 ± 3
Uso de β₂* n (%)	28 (38,35)
Uso de CO* n (%)	6 (8,21)
Tempo de internação hospitalar (dias) (média±dp)	6 ± 3,2
SpO₂* % na admissão (média±dp)	94,98 ± 3,84
SpO₂* % na alta (média±dp)	97,54 ± 1,69

Legenda: *O₂: Necessidade de uso de Oxigenioterapia; **AME:** amamentação exclusiva (sem adição de outros alimentos); β₂: broncodilatador spray; **CO:** corticóide oral; **SpO₂:** Saturação transcutânea de Oxigênio.

Tabela 2. Prevalência de vírus respiratórios e co-infecção na amostra estudada (N=73).

	n (%)
Negativo para Vírus	26/71 (36,61)
Positivo para Vírus	45/71 (61,97)
Presença de 2 vírus	8/45 (17,77)
Presença de 3 vírus	5/45 (11,11)
Vírus Sincicial Respiratório (VSR)	38/45 (84,44)
Vírus Influenza (VI)	12/45 (26,66)
Vírus Parainfluenza (VP)	10/45 (22,22)
Vírus Adenovírus (VA)	2/45 (4,44)

OBS: 2/73 pacientes não tiveram solicitação de exames para verificação de vírus.

Tabela 3. Relação entre co-infecção e gravidade da bronquiolite

	Grupo A: N=27	Grupo B: N=31	Grupo C: N=13	Significância (p)
	(Negativo)	(Positivo 1 vírus)	(Co-infecção)	
Internação (dias)	5,30 ±3,68	6,26 ±2,88	5,23±2,94	0,605
Uso de O2 (dias)	4,96 ±4,30	5,87 ±2,54	5,31±2,72	0,748

ANOVA: significância = $p \leq 0,05$.

Tabela 4: Relação entre co-infecção e gravidade da bronquiolite

	Controles	Co-infecção	Significância
	N=58	N=13	(p)
Internação			
UCEP (dias)	0,26±0,78	0,00±0,00	0,242
Internação			
(dias)	5,81±3,2	5,23±2,9	0,561
Uso de O₂ (dias)	5,45±3,47	5,31±2,72	0,892

Teste t de Student. NS= Não Significativo (Significância estatística= $p \leq 0,05$).

GRÁFICO 1

Fluxo de inclusão de pacientes
(n = 73)

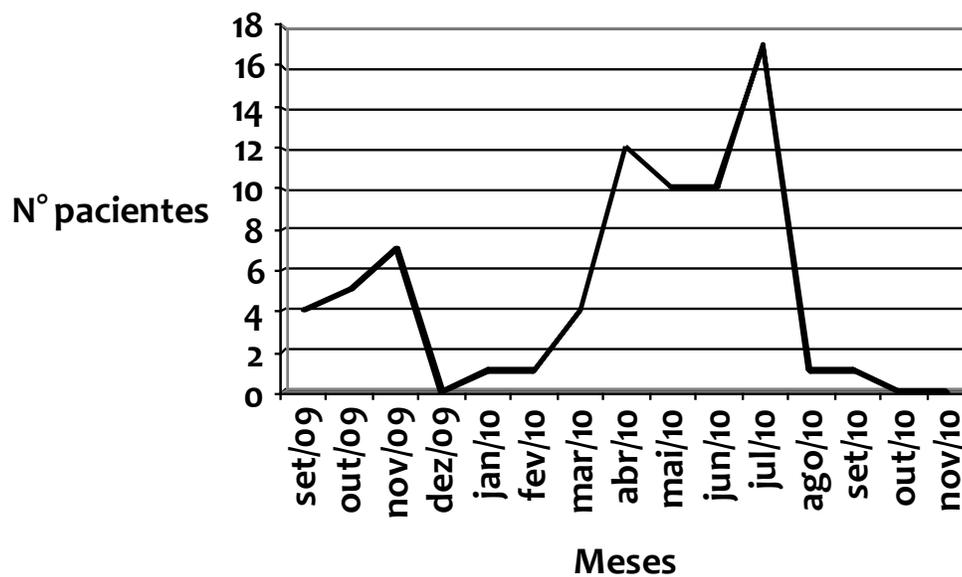


GRÁFICO 2

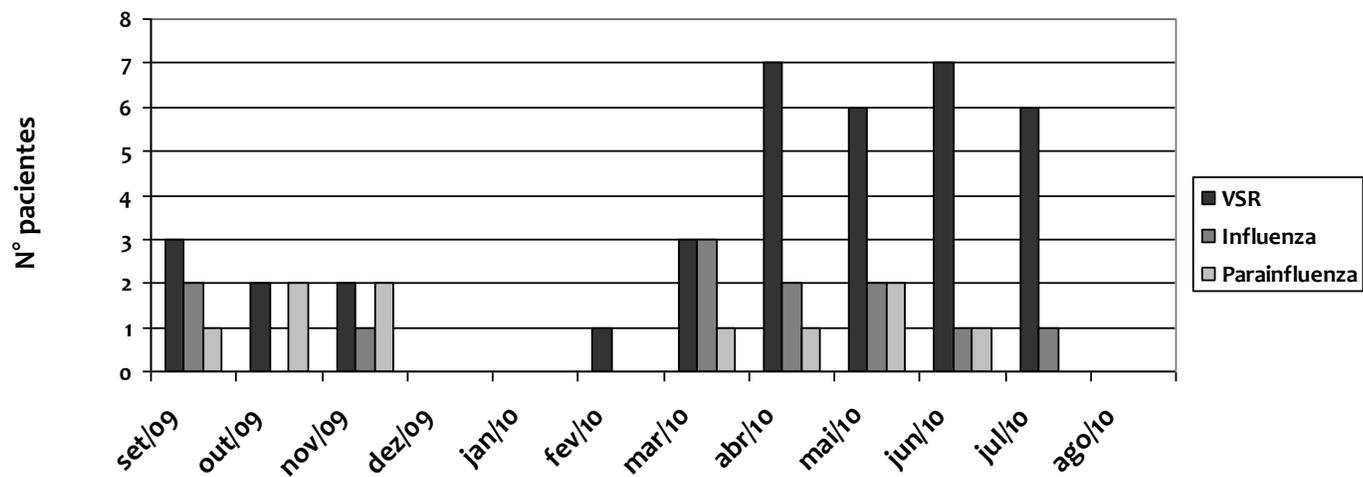


Figura X - Comparativo vírus

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dennis, M.M., Bronchiolitis. *Arch Dis Child Educ Pract.*,2005. 90: p. ep81-ep86.
 2. De Vincenzo JP. *Factores predicting childhood respiratory syncytial virus severity:what they indicate about pathogenesis.Pediatr Infect Dis J* 2005
 3. Everard, M.L. and A.D. Milner, *The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. Eur J Pediatr*, 1992. 151(9): p. 638-51.
 4. Fitzgerald, D.A. and H.A. Kilham, *Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. Med J Aust*, 2004. 180(8): p. 399-404.
 5. Amantea, S.L., *Diagnóstico etiológico das infecções do trato respiratório inferior - sempre um desafio. Jornal de pediatria*, 1999. 75(5).
 6. Rubin, F.M. and G.B. Fischer, *Clinical and transcutaneous oxygen saturation characteristics in hospitalized infants with acute viral bronchiolitis. J Pediatr (Rio J)*, 2003. 79(5): p. 435-42.
 7. Sudbrack S, P.D., Massuco L, Coral C, Stein RT, Pitrez PMC., *Prevalência de vírus respiratórios em lactentes com bronquiolite aguda e sibilância recorrente em uma emergência pediátrica no sul do Brasil (Prevalence of respiratory virus in infants with acute bronchiolitis and recurrent wheezing in an emergency room in south Brazil). Scientia Medica*, 2007. 17(3): p. 124-129.
 8. www.datasus.gov.br
 9. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. *Sole Pathogen in Acute Bronchiolitis: Is There a Role for Other Organisms Apart From Respiratory Syncytial Virus? Pediatr Infect Dis. J* 2009.
-

10. van der Zalm, M.M., et al., *Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. Pediatr Infect Dis J*, 2009. 28(6): p. 472-6.
 11. Stempel, H.E., et al., *Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. Acta Paediatr*, 2009. 98(1): p. 123-6.
 12. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Zuccotti GV, Marseglia G, Lanari M, et al. *Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. Clin Microbiol Infect*. 2008;14:677-84, doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02016.x.
 13. Calegari T, Q.D., Yokosawa J, et al. , *Clinical epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attend in a public hospital in Midwestern Brazil. Braz J Infect Dis.*, 2005. 9: p. 156-61.
 14. Calvo C, G.-G.M., Blanco C, Vásquez MC, Frias ME, Pérez-Breña P, Casas I., *Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. J Clin Virol.*, 2008. 42(3): p. 268-72.
 15. Jennings, L.C., et al., *Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital: role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections. Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(11):p.1003-7.
 16. Peng, D., et al., *Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. Virol J*, 2009. 6: p. 155.
-

17. Bonzel, L., et al., *Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(7): p. 589-94.
 18. Calvo C, Garcia ML, Pozo F, Reyes N, Perez-Brena P, Casas I. *Role of rhinovirus C in apparently life-threatening events in infants, Spain. Emerg Infect Dis*. 2009;15:1506-8, doi: 10.3201/eid1509.090453
 19. Richard, N., et al., *The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(3): p. 213-7.
 20. Marguet C, L.M., Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A., *In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. PLoS ONE* 2009. 4(2): p. 1-6.
 21. Nascimento, M.S., et al., *High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. Clinics (Sao Paulo)*, 2010. 65(11): p. 1133-7.
 22. Greensill, J., et al., *Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Emerg Infect Dis*, 2003. 9(3): p. 372-5.
 23. Semple, M.G., et al., *Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. J Infect Dis*, 2005. 191(3): p. 382-6.25.
 24. Paranhos-Baccala, G., et al., *Mixed respiratory virus infections. J Clin Virol*, 2008. 43(4): p. 407-10.
-

25. Canducci, F., et al., *Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease*. J Med Virol, 2008. **80**(4): p. 716-23.
26. Cilla, G., et al., *Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection*. J Med Virol, 2008. **80**(10): p. 1843-9.
-

ANEXOS

Avaliação da resposta a azitromicina em lactentes com bronquiolite por Vírus Sincicial Respiratório e dos fatores associados à gravidade da doença

QUESTIONÁRIO

Protocolo da Pesquisa:

Nº paciente: _____

Coletadores:

Questionário: _____

Termo Consentimento: _____

Aspirado Nasal: _____

Sangue: _____

1. Dados do paciente:

1.1 Nome

completo: _____

1.2 Data de Nascimento: ____/____/20____.

1.3 Número do prontuário (Registro): _____

1.4 Nome COMPLETO da

mãe: _____

1.5 Endereço: _____

1.6 Cidade: _____

1.7 Telefones: _____

1.8 Outra forma de contato: _____

1.9 Data da internação: ____/____/20____.

1.10 Peso na internação: _____ Kg.

1.11 Hospital: 1- PUCRS

1.12 Unidade: 1- Emergência-SUS 2- Internação 3- UCEP 4- UTIP

2. Clínica na chegada ao serviço:

2.1) Motivo da internação: _____

2.2) Data de início dos sintomas: ____/____/____

2.3) FR: _____ rpm 2.4) FC: _____ bpm 2.5) SpO₂ chegada AA: _____ %

2.6) Uso de O₂: 1- Sim: _____ Litros 2- Não

2.7) Sibilância 1- Sim 2- Não

2.8) Tiragens:

1- Sim: Costal Subcostal Intercostal Fúrcula 2- Não

Tipo: Leve Moderada Grave Outra: _____

3. Características demográficas:

2.1 Seu filho é: 1) Menino 2) Menina

2.2 Seu filho nasceu no Brasil? 1) Sim 2) Não Qual país? _____

2.3 Em que ano nasceu a **mãe** do menino(a): _____ Idade: _____

2.4 Em que ano nasceu o **pai** do menino (a): _____ Idade: _____

2.5 Escolaridade dos pais?

Mãe: 1) Colégio: Não Sim

Pai: 1) Colégio: Não Sim

Se sim, até que série: _____

Se sim, até que série: _____

2) Universidade: Não Sim

2) Universidade: Não Sim

2.6 Quem respondeu o questionário: Pai Mãe Outra pessoa Quem? _____

2.7 Em que dia o questionário foi preenchido: ____/____/20____ .

4. História Médica Pgressa :

4.1 Alguma vez na vida seu filho(a) teve chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito antes deste episódio?

Não Sim Quantas vezes? _____

4.2 Alguma vez na vida seu filho(a) teve BVA ou outra doença no pulmão?

Não Sim Qual: _____

4.3 Alguma vez na vida seu filho(a) esteve internado?

Não Sim Qual motivo: _____

Se internou por “chiado”, quantas vezes? _____

4.4 Alguma vez na vida seu filho(a) realizou Nebulização?

Não Sim Somente com Soro: _____

Se com medicação, qual

(BD+CI): _____

4.5 Seu filho apresentou alguma vez na vida manchinhas avermelhadas na pele que coçavam, e que iam ou voltavam por menos de seis meses?

Não Sim Se Sim, quando? _____

4.6 Seu filho teve alguma vez na vida eczema ou dermatite atópica?

Não Sim Se Sim, quando? _____

4.7 Seu filho/a tem apresentado o peito congestionado ou encatarrado com tosse com secreção quando **tem** resfriado?

Não Sim

4.8 Seu filho/a tem apresentado o peito congestionado ou encatarrado com tosse com secreção quando **NÃO tem** resfriado?

Não Sim

5. Os primeiros dias:

5.1 Quanto pesou seu filho/a ao nascer? (ver carteirinha) _____

Menos de 1500 g

de 1500 a 1999 g

de 2000 a 2499 g

de 2500 a 3499 g

Mais de 3500 g

Não sei

5.2 Com quantas semanas de gestação seu filho nasceu? (ver carteirinha) _____

Obs: _____

5.3 Tipo de Parto? Normal Cesária

5.4 Seu filho tem irmãos ou irmãs? Não Sim

Se sim, quantos irmãos? Quantas irmãs? Quais as idades?

Irmãos _____ n° _____ Idades _____

Irmãs _____ n° _____ Idades _____

5.5 Seu filho/a foi amamentado no peito?

Não Sim

Em caso afirmativo, durante quanto tempo? (descreva) _____

Menos de 6 meses

6-12 meses

Mais de um ano

Em caso afirmativo, durante quanto tempo foi amamentado ao peito **sem acrescentar** outros alimentos ou sucos?(descreva)_____

- Menos de dois meses
- 2-4 meses
- 5-6 meses
- Mais de 6 meses

5.6 Seu filho frequentou creche alguma vez na vida?

Não Sim Desde que idade? _____

5.7 Seu filho está frequentando a creche atualmente?

Não Sim

6. Vacinas

6.1 A **mãe** da criança teve alguma das seguintes doenças?
(Marcar todas as opções que parecerem corretas)

- Asma Sim Não
- Alergia de nariz ou rinite alérgica Sim Não
- Eczema atópico ou dermatite alérgica Sim Não

6.2. O **pai** da criança teve alguma das seguintes doenças?
(Marcar todas as opções que parecerem corretas)

- Asma Sim Não
- Alergia de nariz ou rinite alérgica Sim Não
- Eczema atópico ou dermatite alérgica Sim Não

6.3.Seu filho/a foi vacinado para qualquer das seguintes doenças? (**ver carteirinha!**)

1) **DTP:** (vacina contra difteria, tétano e coqueluche- vacina tríplice bacteriana)

- Não
- Sim Em caso afirmativo, com que idade? _____

2) **SCR:** (vacina contra sarampo, coqueluche e rubéola)

- Não
- Sim Em caso afirmativo, com que idade? _____

3) **Tuberculose/BCG:** (vacina contra a **tuberculose**: Bacilo de Calmette-Guérin)

- Não Sim Em caso afirmativo, com que idade? _____

7. Doenças:

7.1 Vermes (ou lombriga):

Não Sim

7.2 Outras Doenças Associadas:

Não Sim

Se Sim, Qual (Quais)? _____

Se Sim, Quando? _____

8. Tratamento na Internação:8.1) Medicções em uso na Internação: 1- Beta-2 2- Corticóide Oral3- Corticóide EV 4- ATB: Via: 1- Oral: Qual? _____2- EV: Qual? _____8.2) Antibiótico iniciado nesta internação: 1- sim 2- uso anterior à chegada ao Serviço**9. Exame de IPAS para Vírus foi realizado?:** 1- sim 2- nãoResultado **positivo** para:4.1) VSR **OBS:** _____4.2) Influenza _____ 4.3) Parainfluenza _____ 4.4) Adenovírus **Esta criança é classificada:** 1º episódio de BVA Lactente Sibilante**9.1 Outros exames realizados:** RX _____ Outro: _____**10. Hemograma:** 1- sim 2- não

10.1) Hemoglobina: _____ 10.2) Hematócrito: _____% 10.3) Leucócitos totais: _____

10.4) Neutrófilos: _____% 10.5) Bastonados: _____% 10.6) Linfócitos: _____%

10.7) Monócitos: _____% 10.8) Eosinófilos: _____% 10.9) Mielócitos: _____%

10.12) Granulações tóxicas em neutrófilos: 1- Sim 2- Não

11. Saturação de O₂ em Ar Ambiente (mensuração diária feita no hospital):

1° dia: ___/___/20___ = _____% 6° dia: ___/___/20___ = _____%

2° dia: ___/___/20___ = _____% 7° dia: ___/___/20___ = _____%

3° dia: ___/___/20___ = _____% 8° dia: ___/___/20___ = _____%

4° dia: ___/___/20___ = _____% 9° dia: ___/___/20___ = _____%

5° dia: ___/___/20___ = _____% 10° dia: ___/___/20___ = _____%

OBS: _____

Medicação do Estudo (MACRO): Data Início: ___/___/20___ .

N° frasco: _____ Hora administração: _____ (1ª dose)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome Paciente: _____ *Nº:* _____

Avaliação da resposta a azitromicina em lactentes com aguda e dos fatores associados à gravidade da doença.

Esta carta tem como objetivo convidar seu filho(a) a participar de um trabalho sobre bronquiolite viral aguda (BVA) que está sendo conduzido pela Equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

Bronquiolite viral aguda é uma doença do trato respiratório que causa obstrução inflamatória dos bronquíolos. Considerado o primeiro episódio de sibilância aguda do lactente, precedido de sintomas de trato respiratório superior, relacionados à infecção pelo Vírus Respiratório Sincicial (VRS). Seu diagnóstico é basicamente clínico, mas alguns exames podem confirmar o agente viral envolvido. Usa-se a técnica da Imunofluorescência direta e de PCR (Polymerase Chain Reaction - Reação em cadeia pela polimerase) para identificação do agente causador, bem como oximetria de pulso para a avaliação da gravidade e coleta de uma pequena amostra de sangue para analisar os fatores genéticos envolvidos na doença.

Nos casos que inspiram mais cuidados e que o paciente necessita de internação, o oxigênio é a principal forma de tratamento da bronquiolite. Ainda não se conhecem bem os efeitos de algumas medicações sobre esta doença. Uma destas medicações são os antiinflamatórios macrolídeos (Azitromicina), que atuam diminuindo agentes inflamatórios e diminuindo o “encatarramento”, mecanismos relacionados à BVA.

Antes de consentir com a participação de seu filho, solicitamos que vocês leiam as informações contidas nesse termo de consentimento.

OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo deste trabalho é verificar como o paciente com bronquiolite responde à medicação (Azitromicina). Através de uma pequena amostra de secreção coletada no nariz das crianças e de uma análise no sangue, poderemos estudar os fatores genéticos que possam estar associados a esta doença e verificar se a medicação prescrita ao seu filho está fazendo efeito.

Este tipo de estudo pode auxiliar no estabelecimento de novas medidas terapêuticas da bronquiolite viral aguda.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Gostaríamos de contar com sua colaboração no sentido de autorizar a participação de seu filho em nosso estudo. Se você concordar, será coletada uma pequena amostra de sangue e de secreção nasal do seu filho e este material será congelado para futuros estudos.

Com a sua permissão, o material biológico coletado será enviado ao Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) para ser processado e analisado. O restante será congelado para futuras pesquisas, onde serão extraídas frações de DNA que servirão exclusivamente para estudos relacionados aos polimorfismos de alguns genes (IL-8 e Metaloproteinasas). Em nenhum momento serão investigados outros fenótipos.

Através destas análises, pretendemos estudar as relações entre a gravidade da doença, risco de “chiado” e resposta imunológica (sistema de defesa do organismo) na BVA. Todos os resultados e dados pessoais coletados para esta pesquisa serão confidenciais.

Seu filho receberá tratamento com Azitromicina ou Placebo. A resposta ao tratamento será avaliada clinicamente. O benefício deste mesmo tratamento ainda não é estabelecido. Apesar de ainda não existir um tratamento específico para esta doença, todas as outras medicações de rotina para a bronquiolite serão mantidas sem nenhum prejuízo ao tratamento de seu filho.

DIREITO DE SOLICITAR A DESTRUIÇÃO DO MATERIAL

Se em algum momento você ou seu filho não concordarem mais com a utilização do material para estudos, você tem o direito de solicitar a destruição do material. A solicitação será realizada prontamente e vocês têm o direito de decidir quando ocorrerá a destruição do material, sem nenhum prejuízo ao tratamento de seu filho.

DIREITO DE CANCELAR A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os participantes e/ou representantes podem em qualquer momento cancelar sua participação neste estudo. Isto não influenciará o andamento do estudo e seus resultados futuramente, nem no tratamento de seu filho pela equipe.

RISCOS E DESCONFORTOS

Não há grandes riscos associados à coleta de sangue. A coleta de sangue pode causar desconforto, dor local e, ocasionalmente, mal-estar e tontura. Somente pessoas treinadas serão responsáveis pela coleta. As coletas serão programadas para que ocorram no mesmo momento de alguma coleta de exames solicitadas pelo médico assistente.

BENEFÍCIOS

Ao participar do nosso estudo você pode auxiliar os pesquisadores a melhorar os conhecimentos sobre a bronquiolite viral aguda. Isto pode trazer benefícios para a prevenção e tratamento da doença futuramente.

CONFIDENCIALIDADE

Os dados médicos e os resultados individuais dos estudos genéticos são confidenciais e não poderão ser utilizadas para outros objetivos que não estejam descritos neste termo. Os resultados deste estudo deverão ser publicados, mas a identidade dos participantes não será revelada em nenhum momento. As amostras de sangue ou DNA serão armazenadas apenas com seu registro, sem o nome ou iniciais. Somente os pesquisadores poderão identificar a origem das amostras. O Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS poderá ter acesso aos dados da pesquisa para poder assegurar que seus direitos estão sendo protegidos.

CUSTOS

Não haverá custos para os participantes do estudo. Você e seu filho também não receberão nenhum pagamento pela participação neste estudo.

QUESTÕES

Se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante do estudo, você pode ligar e contatar com Dr. Renato Stein (51) 3320-3000 no ramal 2313 ou Dr. Leonardo Pinto (51) 3320-3000 no ramal 2313 ou Dra. Fernanda Luisi (51) 9157-7425, assim como entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS (51) 3320-3345, e contatar o coordenador Prof. José Roberto Goldim.

CONCORDÂNCIA DOS PARTICIPANTES

Nós compreendemos que, ao participar desde estudo, nós concordamos em:

A. Fornecer uma amostra de sangue e uma amostra de secreção nasal, que será armazenada, processada e utilizada para pesquisas sobre a avaliação da resposta ao tratamento com Azitromicina em lactentes internados com bronquiolite por vírus Sincicial Respiratório ou outras doenças respiratórias.

() Sim

B. Ser contatados futuramente para a possibilidade de estudos adicionais com relação a bronquiolite viral aguda ou outras doenças respiratórias.

() Sim () Não

ASSINATURAS

Sua assinatura abaixo demonstra que você recebeu leu este termo, recebeu todas as informações relacionadas ao estudo proposto, esclareceu suas dúvidas e concordou com a participação de seu filho em nosso estudo.

Nome do responsável legal () mãe () pai () outros: _____

Assinatura Responsável _____ Contatos: () _____
() _____

Data: ____/____/____

Pesquisador