

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TATIANY CALEGARI

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO – DEMOGRÁFICA E MANEJO CLÍNICO
DA INFECÇÃO PELO VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL
EM CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS DE IDADE
ATENDIDAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA, MG.

UBERLÂNDIA
2008

TATIANY CALEGARI

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO – DEMOGRÁFICA E MANEJO CLÍNICO
DA INFECÇÃO PELO VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL
EM CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS DE IDADE
ATENDIDAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA, MG.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese

Co-orientadora: Profa. Dra. Divina A. O. Queiróz

UBERLÂNDIA

2008

Tatiany Calegari

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO – DEMOGRÁFICA E MANEJO CLÍNICO DA
INFECÇÃO PELO VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL
EM CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS DE IDADE
ATENDIDAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA, MG.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Uberlândia, 27 de maio de 2008.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese – FAMED/UFU

Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah – FAMED/UFU

Prof. Dra. Nívea de Macedo Oliveira Morales – HCU/UFU

Prof. Dr. Otávio Augusto Leite Cintra – FMRP/USP

Às crianças enfermas das quais
as amostras coletadas permitiram
o desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Eterno pela dádiva da vida, pela oportunidade de praticar o compartilhar e mover em direção à Luz.

Aos meus queridos pais Cilene e Silvio pelo incentivo e apoio à minha formação acadêmica e profissional. Aos meus irmãos Thiago, Silvia e Guilherme dos quais os bons momentos que passamos juntos permanecem.

Ao meu amor Diego, que é tudo para mim e que sem ele a vida não tem sentido.

Aos orientadores, Prof. Dr. Orlando Cesar Mantese e Profa. Dra. Divina A. O. Queiróz pela disponibilidade em coordenar a execução desse trabalho.

Ao amigo Lucas Zimon por sua contribuição essencial em várias etapas desse trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Virologia por realizarem as atividades fundamentais que possibilitaram o desenvolvimento dessa dissertação.

Aos profissionais do Hospital de Clínicas de Uberlândia que direta ou indiretamente colaboraram para a coleta dos espécimes clínicos.

Aos pais das crianças que permitiram a participação de seus filhos na pesquisa.

“Uma gota de Ser vale um quilo de saber. *Ser* é verdadeiro conhecimento, porque o saber sem ação tem um valor limitado.”

(BERG, 2007)

RESUMO

Objetivo: Realizar a caracterização clínico-demográfica de crianças menores de cinco anos de idade com infecção pelo vírus respiratório sincicial (VRS) atendidas no Hospital de Clínicas de Uberlândia e o tipo de tratamento e manejo clínico recebidos.

Métodos: No período de abril de 2000 a março de 2007 foram coletadas 436 amostras de secreção de nasofaringe de crianças menores de cinco anos de idade que apresentavam infecção respiratória aguda (IRA). Pesquisou-se o VRS pelo método de imunofluorescência indireta (IFI). Informações dos prontuários dos casos positivos foram coletadas para a identificação do manejo clínico.

Resultados: Das 436 amostras coletadas de secreção de nasofaringe, 119 (27,3%) foram positivas para o VRS por IFI. A circulação foi predominante de março a maio. O gênero masculino correspondeu a 58,8% dos pacientes. A mediana de idade foi de dois meses, sendo que as crianças menores de um ano de idade (78,1%) tiveram a maior taxa de infecção. Foram internados 75 pacientes, com hospitalização variando entre um e 63 dias, com média de 12,1 dias. Possuíam doença de base (cardiopatia congênita, doença pulmonar e prematuridade) 54 crianças, sendo que 46 dessas evoluíram para hospitalização. Os diagnósticos nosológicos foram bronquiolite (52,9%), infecção de vias aéreas superiores (27,7%), pneumonia (11,8%) e bronquite (7,6%). Foi estatisticamente significativa a associação entre o diagnóstico de bronquiolite e a idade menor de um ano, tendo essa faixa etária o maior número de internações. Quanto ao manejo clínico dos pacientes hospitalizados com bronquiolite: 21,4% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica, 94,6% de oxigenioterapia, 48,2% usaram antibióticos, 50,0% corticóide, 83,9% broncodilatadores e 60,7% antitérmico. Houve um óbito.

Conclusões: O VRS é responsável por doença respiratória em crianças menores de um ano. Para os pacientes com bronquiolite, o número de internações e necessidade de ventilação mecânica foram superiores aos da literatura. Administraram-se broncodilatadores, corticóides e antibióticos às crianças com IRA viral, porém não há consenso sobre eficácia destes tratamentos.

Descritores: Infecção respiratória aguda. Vírus respiratório sincicial (VRS). Manejo clínico – crianças.

ABSTRACT

Objective: Perform the characterization of clinical and demographic profile of children less than five years old with infection caused by the respiratory syncytial virus (RSV) attended at the Hospital de Clínicas de Uberlândia and also the type of treatment and the clinical management.

Methods: Four hundred and thirty six nasopharyngeal aspirate samples were collected from April 2000 to March 2007 of children less than five years old who presented acute respiratory infection (ARI). The RSV was diagnosed by the immunofluorescence assay (IFA). The information from the chart of patients with RSV positive cases had been collected for the identification of the clinical management.

Results: Of the 436 samples collected 119 (27,3%) were positive for RSV by IFA. RSV circulation was predominant from March to May. The male gender corresponded to 58.8% of the patients. The median of age found was two months, being that the children less of one year old (78.1%) had the greater rate of infection. Seventy five patients had been hospitalized in a period among one and 63 days and the average of this period was 12.1 days. Fifty four children had base illness (congenital heart disease, lung disease and prematurity) and 46 required hospitalization. The clinical diagnoses were bronchiolitis (52.9%), upper respiratory tract infection (27.7%), pneumonia (11.8%) e bronchitis (7.6%). There was a significant association between the diagnoses of bronchiolitis and the age less of one year, and that group of children had the highest number of hospitalizations. In relation to clinical management of children hospitalized with bronchiolitis: 21,4% of the patients required mechanical ventilation, 94,6% needed the use of supplemental oxygen, 48,2% used antibiotics, 50,0% used corticosteroids, 83,9% used bronchodilators e 60,7% used antipyretic. There was one death.

Conclusions: The RSV is responsible for respiratory illness in children less than one year old. For the patients with bronchiolitis, the values of hospitalization and submission to the mechanical ventilation had been higher to the ones found in literature. Bronchodilators, corticosteroids and antibiotics were given for children with viral ARI, however, it does not have consensus on effectiveness of these treatments.

Keywords: Acute respiratory infection. Respiratory syncytial virus (RSV). Clinical management – children.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCA	– <i>Chimpanzee Coryza Agent</i>
DTRI	– Doença do trato respiratório inferior
EP	– Enfermaria de pediatria
GMP	– Guanina monofosfato
HCU	– Hospital de Clínicas de Uberlândia
IG	– Idade gestacional
IFI	– Imunofluorescência indireta
IRA	– Infecção respiratória aguda
IVAS	– Infecção de vias aéreas superiores
LLM	– Lectina ligante de manose
mRNA	– RNA mensageiro
PAP	– Pronto atendimento pediátrico
PCR	– Reação em cadeia da polimerase
PS-PED	– Pronto socorro de pediatria
RNA	– Ácido ribonucléico
RSV-IVIG	– Imunoglobulina humana endovenosa
TRI	– Trato respiratório inferior
TRS	– Trato respiratório superior
UTI-NEO	– Unidade de terapia intensiva neonatal
UTI-PED	– Unidade de terapia intensiva pediátrica
VM	– Ventilação mecânica
VRS	– Vírus respiratório sincicial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1	Classificação, morfologia e história.....	12
2.2	Epidemiologia.....	13
2.3	Transmissão e infecção nosocomial.....	14
2.4	Manifestações clínicas.....	15
2.5	Fatores de risco.....	17
2.6	Resposta imune à infecção.....	18
2.7	Coleta de secreção respiratória.....	19
2.8	Diagnóstico laboratorial.....	20
2.9	Hospitalização e óbitos.....	21
2.10	Manejo clínico e modalidades terapêuticas.....	21
2.11	Profilaxia.....	25
3	OBJETIVOS.....	28
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	29
4.1	Antecedentes.....	29
4.2	Procedimentos para coleta de dados.....	29
4.3	População do estudo, critérios de inclusão e exclusão.....	29
4.4	Espécimes clínicos.....	30
4.5	Proposta atual.....	31
5	RESULTADOS.....	33
6	DISCUSSÃO.....	38
7	CONCLUSÃO.....	46
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
	ANEXO E APÊNDICES.....	58
	Anexo A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	58
	Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	59

1 INTRODUÇÃO

As doenças que envolvem o trato respiratório são os principais problemas de saúde de crianças em todo o mundo. Tais doenças resultam em uma alta taxa de morbidade nos países em desenvolvimento e é uma das cinco primeiras causas de óbito entre as crianças com idade inferior a cinco anos (BENGUIGUI et al., 1998).

O vírus respiratório sincicial (VRS) é o mais freqüente agente etiológico relacionado às infecções respiratórias agudas (IRA) sendo responsável por doença do trato respiratório inferior (DTRI) de crianças menores de cinco anos de idade (COSTA et al., 2006; THIBEAULT et al., 2007), manifestando-se principalmente como bronquiolite e pneumonia (LAW et al., 2002).

As hospitalizações relacionadas à DTRI por VRS ocorrem com maior freqüência em crianças com menos de seis meses de idade (QUEIRÓZ et al., 2002) e naquelas portadoras de doenças crônicas de base (NOYOLA, 2007) que acabam necessitando de assistência em unidade de terapia intensiva pediátrica e de ventilação mecânica (WELLIVER, 2003).

A epidemiologia e fisiopatologia do VRS são bem descritas na literatura, porém o desenvolvimento de uma vacina e o tratamento efetivo ainda está a ser investigados. De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2006) não há um tratamento específico eficaz para a doença causada pelo VRS e as recomendações incluem medidas de suporte e monitorização tais como o uso de antitérmicos, oxigenioterapia ou ventilação mecânica e de antivirais (como a ribavirina). Não há consenso a respeito do uso de broncodilatadores por via inalatória e a corticoterapia sistêmica não é indicada.

Como na maioria dos serviços de saúde não há meios de se estabelecer a etiologia viral das IRA por testes laboratoriais, a conduta clínica tem sido dirigida pelo conhecimento do perfil epidemiológico dessas doenças para administração de uma terapêutica adequada.

Estudo realizado em Uberlândia-MG entre 2000 e 2003 com a coleta de amostras de secreção de nasofaringe de crianças menores de cinco anos de idade IRA, demonstrou maior acometimento pelo VRS nos menores de um ano de idade (CALEGARI et al., 2005).

O município de Uberlândia, atualmente com população estimada, em 2006, de 600.368 habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2007) é a sede da macrorregião sanitária do Triângulo Mineiro Norte, sendo referência para uma população aproximada de 1.200.000 habitantes (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, 2007).

O Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU) é um hospital público universitário, totalmente conveniado do SUS, com capacidade máxima de 503 leitos, sendo 121 destinados para atendimento pediátrico: 41 leitos na enfermaria de pediatria, 12 na retaguarda do pronto-socorro de pediatria, 10 na unidade de terapia intensiva neonatal, 5 de semi-intensivo neonatal, 26 no berçário (cuidados intermediários), 18 no alojamento conjunto, 9 na unidade de terapia intensiva pediátrica. Além do pronto-socorro de pediatria, crianças com doenças agudas são também atendidas no pronto atendimento pediátrico (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, 2007).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Classificação, morfologia e história

O vírus respiratório sincicial pertence à ordem *Mononegavirales*, família *Paramyxoviridae*, subfamília *Pneumovirinae* e gênero *Pneumovirus* (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001).

É um vírus envelopado, com ciclo replicativo no citoplasma, material nucléico composto de fita simples de RNA (ácido ribonucléico) polaridade negativa (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001; MACHADO; FINK, 2007). Seu genoma é capaz de codificar 11 proteínas: N (nucleoproteína), L (maior subunidade da polimerase) e P (fosfoproteína) que juntas estão ligadas ao nucleocapsídeo (ácido nucléico envolto por capa protéica) e formam o complexo polimerase. Outras proteínas são a M (da matriz protéica, não glicosilada e envolvida no processo de brotamento), M2-1 e M2-2 (associadas ao envelope viral), SH (proteína hidrofóbica pequena, de função desconhecida), NS1 e NS2 que são não estruturais e ausentes nos vírions (partícula viral completa), presentes apenas nas células infectadas. As glicoproteínas F e G presentes no envelope viral são os determinantes antigênicos do VRS, induzindo a produção de anticorpos no hospedeiro. A proteína G realiza a adsorção do vírus à célula do hospedeiro e a proteína F realiza a fusão entre a membrana plasmática da célula com o envelope viral, possibilitando a inserção do nucleocapsídeo no citoplasma e inicia-se a replicação viral. Após a infecção, a proteína F é expressa na superfície da célula e media a fusão com as outras células do hospedeiro, formando sincícios (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001; COUCEIRO, 2002; MIRANDA, 2002; MACHADO; FINK, 2007).

O VRS apresenta dois subgrupos antigênicos: A e B. Ambos os tipos possuem a glicoproteína F, porém a glicoproteína G é diferente em relação aos subtipos, o que leva a um diferente reconhecimento pelo sistema imunológico (BANNING, 2006).

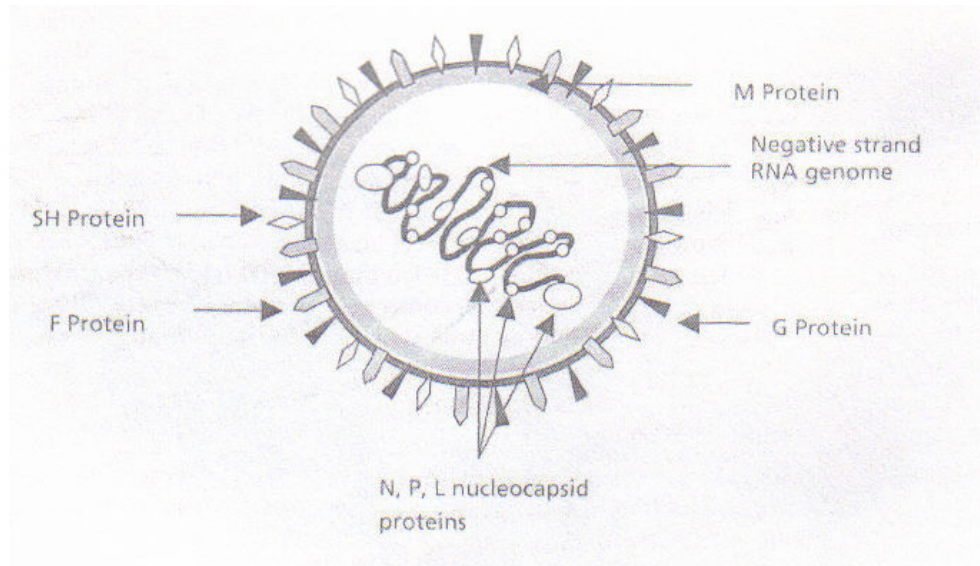


Figura 1 – Estrutura do vírus respiratório sincicial

Fonte: Chidgey SM; Broadley KJ, 2005.

Nota: SH protein – proteína SH; F protein – proteína F; N, P, L nucleocapsid proteins – proteínas N,P, L do nucleocapsídeo; G protein – proteína G; negative strand RNA genome – genoma de RNA de filamento negativo; M protein – proteína M.

O primeiro isolamento do VRS aconteceu após um surto de infecção respiratória aguda, caracterizando um resfriado, em um grupo de chimpanzés de laboratório no ano de 1956 e foi denominado *Chimpanzee Coryza Agent* (CCA) (MORRIS; BLOUNT; SAVAGE, 1956). Porém em 1957 um vírus com as mesmas propriedades antigênicas do CCA foi detectado em amostras de *swab* de garganta de crianças com doença do trato respiratório inferior e após a observação que em cultura de células havia a indução de formação de sincícios, o autor sugeriu que o CCA e esse vírus identificado em crianças fossem agrupados e renomeados de vírus respiratório sincicial (CHANOCK; FINBERG, 1957).

2.2 Epidemiologia

O VRS está relacionado a surtos epidêmicos anuais (HALL, 2001) e sazonais em todo o mundo (LAW et al., 2002), sendo que em países de clima temperado as infecções ocorrem no outono e inverno (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001; LAW et al., 2002).

Em um distrito da Cidade do México, o VRS foi o principal patógeno identificado em crianças com IRA, tendo seu pico de circulação na primavera (CABELLO et al., 2006). Na Colômbia, o VRS teve seu pico de circulação em janeiro, causando hospitalizações de crianças por doença do trato respiratório inferior – DTRI (BEDOYA et al., 1996). Na Argentina, o VRS foi identificado em 29,6% dos casos de crianças menores de dois anos hospitalizadas por IRA e com pico de incidência no inverno (CARBALLAL et al., 2000).

No Brasil, os estudos demonstram que o período epidêmico do VRS varia conforme cada região: em Salvador detectou-se o pico de circulação de maio a julho (MOURA et al., 2003), em Vitória de fevereiro a abril (CHECON et al., 2002), no Rio de Janeiro de março a maio (NASCIMENTO et al., 1991), em São Paulo de maio a junho (VIEIRA et al., 2001b; THOMAZELLI et al., 2007) em Botucatu-SP de maio a julho (BOSSO et al., 2004) e em Porto Alegre de julho a agosto (STRALIOTTO et al., 2002). Em Uberlândia-MG, entre 2001 a 2004 observou-se o pico de circulação entre os meses de abril e maio (COSTA et al., 2006).

Em relação aos subgrupos A e B, eles co-circulam não sendo observada significativa associação com determinado subgrupo e a gravidade da doença causada, apenas há uma tendência do VRS subgrupo B ser mais freqüente nas crianças com fatores de risco para doença grave pelo VRS (CINTRA et al., 2001).

2.3 Transmissão e infecção nosocomial

A transmissão do VRS acontece quando o material infectado presente em fômites entra em contato através das mãos com a membrana mucosa dos olhos, nariz e boca caracterizando uma auto-inoculação, ou quando há inalação de gotículas eliminadas no espirro ou tosse sendo que deve haver um contato com o indivíduo infectado, pois as grandes partículas atingem uma distância máxima de 0,9 metros (HALL, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2006). A sobrevivência do vírus nas mãos é de menos de uma hora, porém em superfícies rígidas e não porosas pode sobreviver cerca de 24 horas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2006). O período de incubação é de dois a oito dias (BRICKS, 2001; MACHADO; FINK, 2007).

A transmissão nosocomial do VRS em setores pediátricos é algo notório, responsável em 40% por DTRI em crianças de tenra idade. Os profissionais da saúde atuam como vetores de transmissão do vírus e por apresentarem sintomas brandos de infecção respiratória aguda não são reconhecidos como transmissores (HALL, 2000). Pacientes com doença pulmonar crônica e que adquirem infecção pelo VRS também são capazes de espalhar rapidamente o vírus na instituição hospitalar (SIMON et al., 2006). O surto de infecção nosocomial por VRS em neonatos é grave devido ao não reconhecimento da doença, já que as manifestações são inespecíficas, tais como apnéia, distúrbios alimentares, bradicardia e alterações ventilatórias (HALL, 2000).

A introdução de algumas estratégias contribui para a redução de transmissão nosocomial do VRS, como o esclarecimento para a equipe de saúde dos modos de transmissão do vírus, vigilância para identificar os pacientes infectados, isolamento desses pacientes em quarto separado até a obtenção do resultado de testes específicos e reforço das precauções de contato: uso de máscaras e luvas, desinfecção dos itens hospitalares e descontaminação das mãos (SIMON et al., 2006).

Outra sugestão para impedir a disseminação nosocomial do VRS durante o surto epidêmico seria que à admissão hospitalar houvesse a distinção dos pacientes em infectados e não infectados através da pesquisa de vírus respiratórios para os pacientes com IRA e o agrupamento dos mesmos em enfermarias separadas (VIEIRA et al., 2001a).

2.4 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas podem variar de brandas a graves e estão relacionadas com o grau de envolvimento do trato respiratório (LAW et al., 2002). A infecção pelo VRS em crianças menores de cinco anos de idade atinge tanto o trato respiratório superior – TRS, quanto o trato respiratório inferior – TRI (BANNING, 2006).

O VRS quando presente na nasofaringe se liga a uma proteína denominada de molécula de adesão intracelular, presente nas células epiteliais do trato respiratório, e penetra na célula do hospedeiro iniciando a replicação (BANNING,

2006) no TRS, infectando também macrófagos e monócitos (MACHADO; FINK, 2007); causa um processo inflamatório com destruição do epitélio, edema e aumento da produção de muco (BRICKS, 2001) e é manifestado, entre outros, por rinorréia, dor de garganta, com ou sem febre (LAW et al., 2002) e otite média aguda (MONOBE et al., 2003). A infecção atinge o TRI por aspiração de secreção que contém o vírus ou por via intracelular no epitélio respiratório, através da propagação por formação de sincícios (MACHADO; FINK, 2007), chegando aos brônquios, bronquíolos e ao parênquima pulmonar. Expressam os quadros clínicos de doença respiratória febril, bronquite, bronquiolite, broncopneumonia e crupe (laringotraqueobronquite) (CABRAL et al., 1994).

Em relação ao TRI ocorre frequentemente hiperreatividade bronquiolar (BRICKS, 2001), necrose celular, dificuldade de remoção do muco e de debris celulares, acúmulo de exudato nos bronquíolos e alvéolos com conseqüente obstrução, além da destruição do epitélio ativar receptores irritativos, os quais levam ao broncoespasmo por estimulação neurogênica da musculatura lisa dos brônquios (MACHADO; FINK, 2007). Durante a invasão viral, acontece a necrose e descamação das células ciliadas do epitélio do trato respiratório, porém quando há a regeneração deste epitélio, ele é composto de células não ciliadas que são pouco preparadas para eliminar os produtos da inflamação (PATEL et al., 2004).

A bronquiolite é definida como uma desordem causada em crianças por DTRI de etiologia viral, comumente pelo VRS, caracterizada por uma inflamação aguda, edema e necrose das células epiteliais nas vias aéreas de pequeno calibre, resultando em broncoespasmo e aumento da produção de muco. Crianças hospitalizadas por bronquiolite são mais predispostas a desenvolver problemas respiratórios (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

Além dos sintomas de febre, coriza, tosse, ocorre também hipoxemia, taquipnéia, retrações torácicas; os hábitos normais alimentares e de sono são afetados devido à congestão nasal e estresse respiratório, que levam à alimentação inadequada e desidratação (PATEL et al., 2004).

O critério de gravidade das doenças causadas pelo VRS pode ser avaliado também por outros aspectos tais como a necessidade e duração de hospitalização, suplementação de oxigênio, indicação de ventilação mecânica, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e evolução para morte (LAW et al., 2002).

Até os dois anos de idade, virtualmente todas as crianças terão sido infectadas pelo VRS, sendo que apenas metade sofrerá uma segunda infecção (GLEZEN, 1986).

2.5 Fatores de risco

As condições para desenvolvimento de doença grave pelo VRS são a prematuridade, tenra idade, cardiopatias congênitas, anormalidades congênitas pulmonares (LAW et al., 2002) e imunodeficiências primárias ou secundárias: transplante de medula óssea e leucemia (CINTRA; ARRUDA, 1999).

Outros fatores de risco para gravidade são: desmame precoce, exposição à fumaça de cigarro, gemelaridade, presença de irmãos em creche ou em idade escolar, baixo nível sócio-econômico, etnia negra, gênero masculino, desnutrição e aglomeração de pessoas (FARHAT et al., 2002; LAW et al., 2002) e história familiar de atopia ou asma (SIMOES, 1999).

A prematuridade predispõe a infecção grave pelo VRS devido à criança possuir uma transferência incompleta de anticorpos maternos e ter um sistema imune imaturo, ocorrendo um desequilíbrio na regulação das citocinas e quimiocinas, levando a uma predisposição para a infecção viral (WEISMAN, 2003). Além destes, são também fatores que aumentam o risco para infecção do TRI nos primeiros meses de vida: o declínio dos níveis de anticorpos maternos adquiridos e anatomia e fisiologia pulmonar (MEISSNER, 2003): vias aérea com menor diâmetro são mais facilmente obstruídas pelas mudanças inflamatórias causadas pela bronquiolite (WELLIVER, 2003).

A fibrose cística é condição que predispõe o paciente às infecções virais e bacterianas (MEISSNER, 2003) sendo o VRS um importante agente que exacerba infecções pulmonares agudas que necessitam de hospitalização prolongada, ventilação mecânica e terapia com oxigênio no domicílio após alta hospitalar devido a persistente hipoxemia (ABMAN et al., 1988).

Crianças com cardiopatias congênitas estão predispostas a infecções mais graves pelo VRS e a maior morbidade, levando à necessidade de hospitalização também no segundo ano de vida (ALTMAN et al., 2000). Porém desde os anos 70,

as taxas de hospitalização em UTI declinaram de 60% para 30% e a mortalidade de 37% para 3% (FIXLER, 1996).

Estudo realizado na Austrália demonstrou que são fatores de risco para a hospitalização de crianças com DTRI por VRS: peso ao nascimento menor que 2500 gramas, mães solteiras e número de partos. Crianças indígenas são consideradas de alto risco por estarem associadas à alta exposição aos fatores de risco socioeconômicos (REEVE et al., 2006). Autores espanhóis confirmam o fato do peso ao nascimento menor que 2500 gramas ser um fator independentemente associado a hospitalizações por infecção causada pelo VRS, acrescentando outros fatores de risco como idade materna menor que 25 anos, nascimento na segunda metade do ano, prematuridade, doença cardíaca congênita e moradia em subúrbio (CILLA et al., 2006).

2.6 Resposta imune à infecção

A infecção pelo VRS leva o organismo a uma resposta imunológica com a produção de anticorpos específicos: IgG, IgM e IgA, porém eles não necessariamente protegem o organismo contra infecções subseqüentes (BLACK, 2003). Na infecção primária, esses anticorpos estão presentes na secreção nasal por 3 dias; o IgM está presente no soro depois de alguns dias e o IgG está presente na segunda semana, desaparecendo entre um e dois meses (HANDFORTH, et al., 2000).

Crianças nascidas a termo recebem anticorpos maternos específicos contra o VRS por via placentária, o que pode explicar o fato das infecções graves serem incomuns nas primeiras 4-6 semanas de vida (McINTOSH, 1997; HANDFORTH, et al., 2000), visto que no estudo de Queiróz et al. (2002), os anticorpos maternos IgG específicos contra o VRS foram detectados em todas as crianças pesquisadas com idade de até 3 meses, com rápido declínio na faixa de três a nove meses de idade. Porém a habilidade de iniciar uma resposta por anticorpos na fase aguda da infecção pelo VRS depende da maturidade do sistema imunológico e da idade da criança (QUEIRÓZ et al., 2002).

A resposta imune mediada pelas células T é evidente, com as células T-helper 1 secretando interleucina 2, interferon gama e fator de necrose tumoral; T-helper 2 (envolvidas na produção de anticorpos) secretando interleucinas 4, 5, 6, 10 e 13 (HANDFORTH, et al., 2000). As células T-helper são identificadas no líquido de lavado broncoalveolar durante a infecção pelo VRS (BLACK, 2003). A verificação de que células T CD8+ estão presentes em grande quantidade no sangue periférico de crianças com infecção aguda pelo VRS, sugere a hipótese de redistribuição a partir dos pulmões (DE WEERD, 1998).

A despeito da interleucina 2 estar envolvida na ativação, crescimento, diferenciação de células T antígeno-específicos e das células B, e ser sugerido que esta interleucina esteja aumentada em secreção de nasofaringe de pacientes com grave bronquiolite por VRS, estudo realizado por Giugno et al. (2004) não demonstrou associação entre a interleucina 2 e parâmetros clínicos de gravidade por infecção pelo VRS.

Outro importante componente da resposta imune inata, a lectina ligante de manose (LLM) é secretada no sangue pelo fígado e induz a destruição de patógenos com a ativação do sistema complemento, sendo mensurado em líquidos de lavado broncoalveolar de pacientes na fase aguda de pneumonia o que sugere ser importante na resposta do hospedeiro às infecções pulmonares. A avaliação de que os níveis de lectina ligante de manose no soro de crianças menores de 5 anos de idade com infecção pelo VRS estavam em menor quantidade do que em controles, sugerem que esse componente seja um biomarcador para a gravidade da infecção pelo VRS (RIBEIRO et al., 2008).

2.7 Coleta de secreção respiratória

A coleta de secreção respiratória para recuperação do agente nas células descamadas do trato respiratório e identificação do VRS é feita por vários métodos: aspirado de nasofaringe, lavado de nasofaringe e *swab* nasal. O aspirado de nasofaringe é a melhor técnica para a coleta em crianças pequenas, sendo o *swab* nasal não suficiente para a identificação do VRS (MACHADO; FINK, 2007). A técnica de lavado de nasofaringe em crianças não se mostra muito adequada com difícil aquisição de amostras uniformes e com diversos problemas operacionais:

grande volume de soro a ser instilado sem recuperação total da solução, impedimento de vedação da narina da criança com o bulbo de borracha que é de difícil ajuste (HEIN et al., 2003).

A presença de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) com conseqüente detecção de algum patógeno em uma amostra de nasofaringe, estabelece que o mesmo seja o causador da doença (SCHMITT et al., 2007). Em se tratando de pneumonias adquiridas na comunidade, a identificação de vírus em secreção de vias aéreas superiores indica que o mesmo pode ser o responsável pela infecção ou que é o agente primário que modifica a resposta do hospedeiro, propiciando uma complicação por infecção bacteriana (FREITAS; SILVA; BOSSOLAN, 2006).

2.8 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial depende da qualidade da amostra coletada e tem o isolamento viral pelo método de cultura em células como o padrão-ouro para a definição etiológica (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001; FREITAS; SILVA; BOSSOLAN, 2006), sendo que a amostra deve ser inoculada o mais rápido possível para não perder a infectividade viral (CABRAL et al., 1994) e o surgimento do efeito citopático com a formação dos sincícios pode variar entre três a sete dias (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001).

Outros métodos de detecção viral são o uso de anticorpos monoclonais por imunofluorescência direta ou imunofluorescência indireta – IFI (MACHADO; FINK, 2007), esta última com relatos de sensibilidade mínima de 85% para o VRS (FREITAS; SILVA; BOSSOLAN, 2006); ainda existem os métodos de ensaio imunoenzimático e reação em cadeia da polimerase – PCR (MACHADO; FINK, 2007).

Os métodos mais rápidos, como os que detectam o antígeno viral (imunofluorescência direta ou indireta) são necessários para que o diagnóstico precoce seja estabelecido, permitindo que medidas sejam implementadas, tais como limitar a transmissão hospitalar e início de precoce terapia antiviral, fator que aumenta sua efetividade (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001).

2.9 Hospitalização e óbitos

As hospitalizações de crianças menores de um ano de idade associadas com bronquiolite, em um estudo norte americano, aumentaram de 22,2% para 47,4% entre os anos de 1980 e 1996. No período analisado de 17 anos de estudo, 57% de todas as hospitalizações por bronquiolite ocorreram entre crianças menores de seis meses de idade e 81% entre os menores de um ano de idade (SHAY et al., 1999).

Em uma análise de pacientes hospitalizados devido à infecção pelo VRS com confirmação por testes laboratoriais, os diagnósticos em 93% foram de bronquiolite ou pneumonia e 76% tinham idade inferior a seis meses. Possuíam alto risco para hospitalização o gênero masculino e crianças com broncodisplasia pulmonar. Se comparada a amostra estudada com a população geral, a idade gestacional menor que 32 semanas constituía alto risco para hospitalização (RIETVELD et al., 2006).

A infecção pelo VRS em crianças prematuras, com doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita resulta em altas taxas de hospitalização e mortalidade de 2 a 3% (MEISSNER, 2003). Dentre as crianças menores de um ano de idade com estas condições de saúde específicas e hospitalizadas no período de circulação do VRS, as que possuem broncodisplasia pulmonar corresponderam a uma taxa de 388 hospitalizações por 1000 crianças, sendo a maior taxa em relação à prematuridade e cardiopatias congênitas (BOYCE et al., 2000).

Os óbitos de crianças norte-americanas relacionados com bronquiolite no período de estudo de 19 anos, foram de 1806 para menores de cinco anos de idade (média de 95 anualmente) e desses, 79% ocorreram entre crianças menores de um ano de idade, sendo a mediana de três meses. Os autores estimaram que anualmente 171-510 óbitos estavam associados ao VRS (SHAY et al., 2001).

2.10 Manejo clínico e modalidades terapêuticas

Devido às dificuldades de acesso aos métodos laboratoriais para o diagnóstico do VRS, frequentemente o diagnóstico é realizado com base na síndrome clínica (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001; BANNING, 2006) combinada com fatores epidemiológicos e a época do ano. Observa-se que nos casos de bronquiolite e pneumonia em crianças, algum membro da família estava

com doença respiratória aguda no momento, ou antes, das crianças adoecerem (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001).

Com o conhecimento do perfil epidemiológico das doenças do trato respiratório causadas por vírus, é possível a distinção destas das doenças de etiologia bacteriana (D'ELIA et al., 2005) e conseqüentemente a introdução de programas para o manejo dos pacientes, com redução da administração desnecessária de antimicrobianos, redução da indicação e duração da hospitalização, redução da transmissão de infecção nosocomial e da realização de testes laboratoriais diagnósticos (NOYOLA et al., 2007).

Não há um tratamento específico para a doença causada pelo VRS e as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (2006) são medidas de suporte e monitorização, incluindo o uso de antitérmicos, oxigenioterapia ou ventilação mecânica.

As recomendações com clara evidência de efetividade para tratamento de bronquiolite por VRS são os cuidados de suporte e suplementação de oxigênio (STEINER, 2004). Deve-se manter a hidratação em níveis adequados, acatar as medidas para prevenção das infecções virais nosocomiais e considerar cuidadosamente a possibilidade de complicação bacteriana (MEISSNER, 2001).

Particularmente vulneráveis são as crianças com cardiopatias, doenças pulmonares e prematuridade, que requerem rígida monitorização durante e após a suplementação de oxigênio (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

O uso de corticóide não foi benéfico para pacientes hospitalizados por bronquiolite em testes placebo-controlados (MEISSNER, 2001), porém uma metanálise sugeriu que os efeitos de corticóides sistêmicos para tratar bronquiolite estatisticamente melhoraram a duração e a intensidade dos sintomas clínicos e a duração da hospitalização (GARRISON et al., 2000). Roosevelt et al. (1996) avaliando o uso de dexametasona intramuscular e placebo em crianças menores de um ano de idade hospitalizadas com seu primeiro episódio de sibilos, observaram que não houve diferença entre os dois grupos na duração da oxigenioterapia ou no tempo de resolução dos sintomas, concluindo que não é indicado o uso de dexametasona no tratamento de bronquiolite.

Na prática clínica é comum o uso de broncodilatadores no manejo de crianças hospitalizadas por bronquiolite, sendo que as pesquisas não demonstram benefício desta conduta (MEISSNER, 2001; HARTLING et al., 2003), enquanto que em outra revisão, o uso de broncodilatadores em relação ao placebo produziu uma pequena melhora a curto-prazo nos escores clínicos das crianças tratadas ambulatorialmente (GADOMSKI; BHASALE, 2006).

Os antibióticos são comumente prescritos para as crianças com bronquiolite, embora não exista ação dos mesmos contra os vírus (CHIDGEY; BROADLEY, 2005) e a infecção bacteriana secundária raramente acomete os pacientes infectados pelo VRS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2006). Alguns clínicos preocupados com a gravidade da doença causada pelo VRS, com base na análise de radiografia de tórax e de elevada contagem de leucócitos, temem uma “superinfecção” bacteriana e adicionam antibióticos ao tratamento destes pacientes sem que existam estudos que comprovem esta hipótese (VISWANATHAN et al., 2003).

Análise em crianças menores de dois meses em estado febril, incluindo 22% com infecção pelo VRS, concluiu que possuem baixo risco para séria infecção bacteriana (bacteremia, meningite e infecção urinária) as crianças com VRS se comparadas às sem infecção pelo VRS, porém crianças entre 29 e 60 dias e infectadas pelo VRS continuam tendo uma importante taxa de infecção urinária (LEVINE et al., 2004). Bacteremia oculta em crianças febris foi estudada em um grupo entre três a 36 meses de idade com reconhecidas síndromes virais: bronquiolite, crupe, varicela e estomatite, sendo que em apenas 2 casos (0,2%) a hemocultura foi positiva, reforçando que este exame é desnecessário se não há evidência de doença bacteriana concomitante (GREENES; HARPER, 1999).

A ribavirina inalatória é o antiviral disponível para o tratamento da infecção pelo VRS (MACHADO; FINK, 2007). É um análogo sintético da guanosina, que ao ser fosforilado interfere na síntese do nucleotídeo guanina monofosfato (GMP) e inibe a produção de proteínas virais ao impedir a síntese de RNA e mRNA virais (OLIVEIRA, 1994). As maneiras de administrar a ribavirina tanto por via oral, quanto intravenosa não são capazes de atingir concentração suficiente para inibir a replicação viral no meio intracelular do epitélio respiratório (MACHADO; FINK, 2007). A inalação por aerossóis é um tratamento demorado e necessita de aparelhagem

adequada; em testes clínicos mostrou bons resultados nas crianças com infecção pelo VRS, tanto nas saudáveis quanto nas cardiopatas ou com doença pulmonar (OLIVEIRA, 1994).

Estudo de Groothuis et al. (1990) corrobora os bons resultados do uso de ribavirina quando administrada no prazo igual ou menor que 72 horas às crianças com cardiopatia ou broncodisplasia pulmonar que apresentaram sintomas brandos da infecção pelo VRS: menor necessidade de oxigênio e taxas superiores de saturação de oxigênio se comparados ao grupo placebo. Moler et al. (1996) avaliaram a administração de ribavirina a pacientes previamente saudáveis que após a infecção pelo VRS entraram em falência respiratória e necessitaram de ventilação mecânica, concluindo que a terapia antiviral não foi associada com reduções de taxas de mortalidade e duração da ventilação mecânica. Crianças hospitalizadas por doença do trato respiratório inferior causada pelo VRS e que usaram a ribavirina foram acompanhadas prospectivamente e tiveram sua função pulmonar avaliada anualmente, sendo demonstrado que as medidas de função pulmonar foram iguais às do grupo placebo e que o grupo que recebeu tratamento não apresentou sintomas respiratórios exacerbados se comparado ao grupo controle, sugerindo que a terapia com ribavirina não causa benefícios e nem efeitos adversos a longo prazo (LONG et al., 1997).

Uma revisão incluindo poucos ensaios clínicos randomizados concluiu que o uso de ribavirina pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica, a duração da hospitalização e pode estar associado à diminuição da incidência de sibilos recorrentes relacionados ao VRS a longo prazo, além de não provocar efeitos colaterais, porém sugere que por analisar um número pequeno de ensaios clínicos, os resultados podem não estimar um efeito confiável da medicação (VENTRE; RANDOLPH, 1997).

A Academia Americana de Pediatria (1996) recomenda que o uso da ribavirina deva ser decidido pelo próprio médico levando-se em conta as suas próprias preferências e a situação clínica particular, como crianças com importantes co-morbidades (doenças cardiopulmonares e doença ou tratamento imunossupressor) ou aquelas com infecção grave pelo VRS. Porém o uso da ribavirina é de difícil justificativa devido ao seu alto custo terapêutico e aos relatos de inconsistente eficácia (MEISSNER, 2001).

2.11 Profilaxia

Na década de 1960 foi produzida a primeira vacina contra o VRS, na qual o vírus foi inativado com formalina. Porém essa vacina não alcançou os objetivos desejados, pois os indivíduos vacinados desenvolveram grave doença pulmonar quando adquiriram nova infecção pelo VRS no ano seguinte, sendo que foram mais hospitalizados que o grupo controle, principalmente na faixa etária de seis a onze meses de idade (FULGINITI et al., 1969). O limitado conhecimento dos mecanismos de imunidade e da patogenia da doença relacionada à infecção pelo o VRS são fatores que limitam a disponibilidade de uma vacina segura e eficaz (RIBEIRO et al, 2008).

As intervenções clínicas para o tratamento de doenças causadas pelo VRS não são efetivas e embora as doenças sejam auto-limitadas pela própria resposta imune do organismo, alguns indivíduos que não são capazes de lidar com a infecção causada pelo VRS são os que estão susceptíveis a doenças mais graves. Assim os recém-nascidos, os prematuros, as crianças com cardiopatias congênitas e com sistema imune comprometido constituem uma população em que a prevenção é de extrema importância (BLACK, 2003).

Os anticorpos maternos contra o VRS que as crianças recebem estão presentes em seu soro e comprometem a atuação de vacinas vivas, pois a vacina replica bem em crianças com altos títulos de anticorpos maternos adquiridos e é capaz de induzir doenças em crianças com baixos títulos. Entretanto, como o VRS causa doenças graves em crianças de tenra idade, não há tempo hábil de selecioná-las através de seus títulos de anticorpos para aplicar a vacina e propiciar o desenvolvimento da resposta imune antes que ocorra a infecção natural pelo VRS (WELLIVER, 2003).

Considerando que o VRS causa uma infecção primária local nas células epiteliais nasais e as partículas virais são transmitidas célula a célula por fusão de suas membranas, esse processo confere alguma proteção aos vírus contra a resposta imune humoral e ao levar dias para causar uma infecção grave no TRI, o sistema imune tem tempo para responder somente se tiver sido preparado anteriormente por uma infecção ou possivelmente por uma vacina (BLACK, 2003).

Tentativas de prevenção contra a infecção pelo VRS foram feitas com o uso de imunoglobulina humana endovenosa (RSV-IVIG) e com anticorpo monoclonal

humanizado (palivizumab), sendo licenciadas para o uso em crianças com alto risco para doenças graves por infecção pelo VRS e em crianças menores de 24 meses com broncodisplasia pulmonar; somente é indicado o palivizumab para crianças com cardiopatias congênitas hemodinamicamente significantes (MEISSNER, 2003). O RSV-IGIV é uma imunoglobulina policlonal, produzido através de soro de adultos com altos títulos de anticorpos neutralizantes do VRS e testado em recém-nascidos de alto risco (BLACK, 2003). Em estudo realizado com esta imunoglobulina envolvendo 510 crianças que receberam o RSV-IGIV, observou-se que houve uma redução média de 41% na taxa de hospitalização e redução em 53% na duração da hospitalização, considerado o primeiro agente com comprovado benefício na prevenção de doenças causadas pelo VRS (PREVENT STUDY GROUP, 1997).

O palivizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG-1) que atua diretamente na glicoproteína F do VRS, neutralizando a fusão do vírus com a célula do hospedeiro. É administrado no início da circulação do VRS, em cinco doses de 15 mg/kg de peso corporal por via intramuscular (MEISSNER, 2003). Estudo multicêntrico placebo-controlado avaliou a eficácia do palivizumab, demonstrando no grupo que recebeu a imunoprofilaxia a redução da taxa de hospitalização de 55%, declínio no número de dias de hospitalização, na necessidade de oxigênio suplementar e de internação em unidade de terapia intensiva (IMPACT RSV STUDY GROUP, 1998).

A imunoprofilaxia é recomendada para os pacientes: a) menores de dois anos de idade, portadoras de broncodisplasia pulmonar, que necessitem de terapêutica (broncodilatadores, oxigênio suplementar, diuréticos ou corticóides), no período de seis meses antes da circulação do VRS; b) crianças nascidas com idade gestacional (IG) de 28 semanas ou menos, sendo feita a profilaxia até os 12 meses de idade; c) crianças com IG de 29 a 32 semanas, realizando a profilaxia até os seis meses de idade; d) crianças com IG de 32 semanas, com ou sem doença pulmonar crônica; e) para os lactentes de IG entre 32 a 35 semanas deve-se considerar a presença de fatores de risco (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003).

Antes da introdução da imunoprofilaxia com o palivizumab, estudo realizado em Israel avaliando 129 pacientes internados em UTI-PED por bronquiolite, concluiu que somente 16% de todos os pacientes e 9% dos pacientes em uso de ventilação mecânica preenchiam os critérios para receber a imunoprofilaxia e a maioria das crianças com grave bronquiolite pelo VRS eram nascidas a termo e não tinham

broncodisplasia pulmonar, sugerindo que novos guias com estratificação de risco são necessários (PRAIS, et al., 2003).

3 OBJETIVOS

Frente à confirmação da etiologia viral em alguns dos casos de IRA atendidos no Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU), objetivou-se:

- ☐ Realizar a caracterização clínico-demográfica das crianças menores de cinco anos de idade com infecção pelo vírus respiratório sincicial atendidas no HCU no período de 2000-2007;
- ☐ Caracterizar o tipo de tratamento e o manejo clínico prestado a essas crianças, mediante revisão de prontuários, no período de 2000-2007.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Antecedentes

Desde o ano de 2000 o Laboratório de Virologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia (ICBIM/UFU) desenvolve trabalhos com o objetivo de, entre outros, investigar a circulação de vírus respiratórios na região do Triângulo Mineiro. Para isso são coletadas amostras de secreção de nasofaringe de crianças de 0-5 anos de idade que apresentam infecção respiratória aguda (IRA) e procuram o atendimento médico no Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU).

4.2 Procedimentos para coleta de dados

Após aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (Anexo A), os pais e/ou responsáveis foram abordados nas unidades de atendimento pediátrico do HCU e convidados a autorizarem a participação das crianças na pesquisa, sendo esta abordagem realizada após o atendimento médico e diagnóstico de doença do trato respiratório (de acordo com a Décima Revisão do Código Internacional de Doenças – CID-10). Ao aceitarem participar, os pais e/ou responsáveis assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) que é constituído por duas cópias, sendo uma pertencente ao responsável pelo sujeito da pesquisa e a segunda via arquivada no Laboratório de Virologia.

4.3 População do estudo, critérios de inclusão e exclusão

Como critério de inclusão, a criança devia possuir idade entre 0-5 anos e apresentar sinais e sintomas de IRA, com o início do quadro clínico de até cinco dias e com manifestação de coriza, tosse, com ou sem presença de febre, sibilos e dificuldade respiratória.

Foram excluídas as crianças cujos pais ou responsáveis não concordaram com a coleta dos espécimes clínicos e também as crianças atendidas no HCU nos horários em que a coleta não era realizada.

Respeitou-se a privacidade, sigilo e a liberdade dos pais e/ou responsáveis de recusarem-se a permitir a participação de seus filhos na pesquisa, conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

4.4 Espécimes clínico

O espécime clínico coletado foi o aspirado de secreção de nasofaringe.

A aspiração da secreção de nasofaringe foi realizada com um cateter estéril (sonda uretral de alívio número 06) acoplado à câmara gotejadora do equipo de soro macrogotas (que tem o extensor do equipo cortado após 10 cm da câmara gotejadora) e conectado ao sistema da rede de vácuo. Quando necessário, foi feita a instilação de 1 mL de soro fisiológico estéril em cada narina. A secreção aspirada fica retida na câmara gotejadora e depois transferida para o frasco estéril através do ar comprimido. Um mL de soro fisiológico estéril também foi aspirado para o frasco em que estava a secreção, a fim de servir como solução tampão, protegendo as células descamadas do trato respiratório (RIBEIRO et al., 2008).

As amostras clínicas "*in natura*" foram imediatamente acondicionadas em caixa térmica com gelo e transportadas para o Laboratório de Virologia, onde foram processadas (VIEIRA et al., 2001b; QUEIRÓZ et al., 2002) no período máximo de 4 horas após a coleta e posteriormente armazenadas em freezer -70°C ou em container de nitrogênio líquido.

O método usado para a detecção do VRS foi a imunofluorescência indireta (IFI) com o Respiratory Panel I Viral Screening and Identification Kit (Chemicon International, Inc., Temecula, CA), seguindo as orientações do fabricante.

Os espécimes clínicos e as informações foram obtidos de segunda a sexta-feira, no período das 8 às 14 horas com capacidade de até quatro amostras por dia de coleta.

4.5 Proposta atual

Para atingir os objetivos propostos, este trabalho foi desenvolvido em duas etapas. A primeira, por meio de uma pesquisa de campo de caráter exploratório, no período de 2000 a 2007, com a coleta de espécimes clínicos dos pacientes nas unidades de atendimento pediátrico do HCU: pronto atendimento pediátrico, pronto-socorro de pediatria, enfermaria de pediatria, unidade de terapia intensiva pediátrica, unidade de terapia intensiva neonatal e berçário.

A segunda parte consistiu na revisão de prontuários dos casos positivos para o VRS, constituindo um estudo da série de casos com a análise das intervenções clínicas e terapêuticas em relação aos pacientes infectados pelo VRS e que foram atendidos e/ou hospitalizados no HCU no período de 2000 a 2007.

Os dados dos pacientes obtidos nos prontuários, assim como a data da coleta da amostra inseridos em uma planilha do Microsoft Office Excel e posteriormente analisados estatisticamente para obtenção da frequência absoluta com média, mediana, moda e desvio padrão das variáveis: idade em meses, gênero, cor, procedência, diagnóstico, número de dias de internação, mês da coleta, ano da coleta e se a criança internou ou não. Foi estabelecido o nível de significância em $p < 0,05$. A comparação dos resultados foi pelo teste qui-quadrado via simulação de Monte Carlo com 10.000 reamostragens (MANLY, 1997).

Foram pesquisados como conduta terapêutica a administração de corticóide sistêmico (dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona e metilprednisolona), antibiótico, antitérmico (dipirona e paracetamol), broncodilatadores (epinefrina, brometo de ipratrópio, bromidrato de fenoterol, associação de brometo de ipratrópio com sulfato de salbutamol, aminofilina), além da necessidade de oxigenioterapia (por cateter nasal ou tenda) e ventilação mecânica.

As intervenções clínicas foram analisadas a partir dos critérios: para os pacientes não internados, se estavam em uso de alguma medicação quando procuraram atendimento no HCU e/ou conduta adotada após a consulta; para os pacientes internados por doença aguda, o tratamento proposto após a admissão hospitalar e para os pacientes que adquiriram doença aguda quando já estavam

hospitalizados, foi considerado o tratamento administrado na ocasião da coleta da amostra clínica.

5 RESULTADOS

No período de abril de 2000 a março de 2007 no Hospital de Clínicas de Uberlândia foram coletadas 436 amostras de secreção de nasofaringe que testadas pelo método de imunofluorescência indireta (IFI) resultaram em 119 amostras positivas para o vírus respiratório sincicial (VRS).

Ano/Mês	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
2000				1	1							
2001	2	7	23	16	33	22	11	5	10	10		4
2002	2	5	9	7	18	16	18	8	4	1	2	1
2003		8	20	17	16	12	5		3			
2004		2	14	13	9	14		2	2	2	1	
2005		2	6	8	6	1		1		1	1	
2006		1	1	1	1	4	9	2	1			1
2007	4	5	4									

Quadro 1 - Pacientes com infecção respiratória aguda com amostra coletada no Hospital de Clínicas de Uberlândia distribuídos em meses de 2000 a 2007.

O período de circulação do VRS nos sete anos de pesquisa foi de fevereiro a junho, com predominância nos meses de março a maio, como observado a seguir:

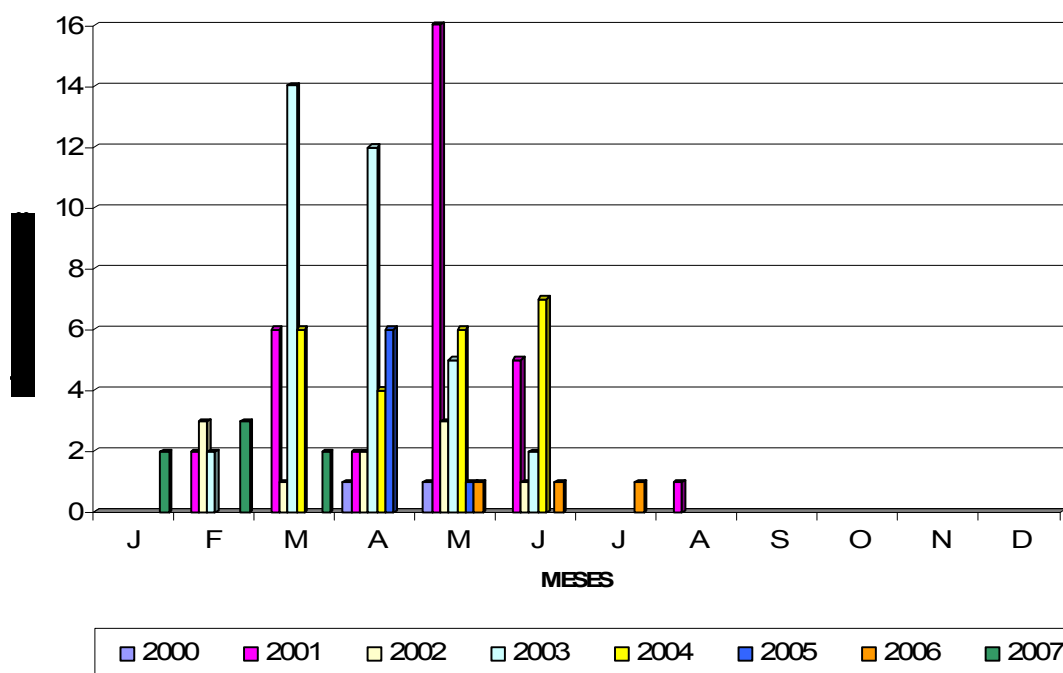


Gráfico 1 – Distribuição mensal dos casos positivos para o vírus respiratório sincicial pelo método de imunofluorescência indireta, de 2000 a 2007.

Os locais de coleta das amostras de nasofaringe no HCU compreenderam o pronto atendimento pediátrico (PAP), o pronto socorro de pediatria (PS-PED), a unidade de terapia intensiva pediátrica (UTI-PED), a unidade de terapia intensiva neonatal (UTI-NEO), o berçário e a enfermaria de pediatria (EP), conforme representado no gráfico 2. A maioria dos pacientes atendidos no PS-PED permaneceu internada (25/36) neste setor e outras cinco após um período de internação neste setor foram transferidas para a enfermaria de pediatria ou para a UTI-PED.

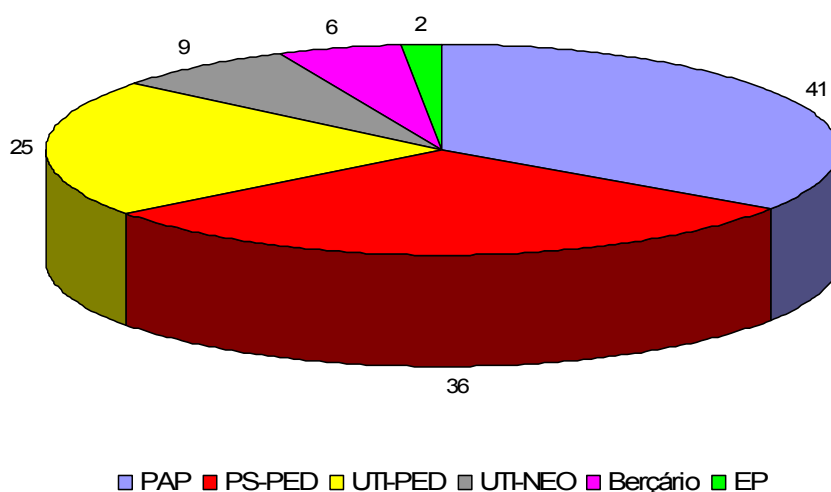


Gráfico 2 – Locais de coleta das amostras de nasofaringe no Hospital de Clínicas de Uberlândia

Os diagnósticos nosológicos dos pacientes pesquisados foram: bronquiolite (52,9% - 63/119), infecção de vias aéreas superiores - IVAS (27,7% - 33/119), pneumonia (11,8% - 14/119) e bronquite (7,6% - 9/119).

Relacionando o local de coleta com os diagnósticos nosológicos, as IVAS predominaram no PAP (26/33), a bronquiolite foi maioria no PS-PED (28/63), a pneumonia (5/11) em maioria na UTI-PED e a bronquite (7/9) no PAP.

A mediana de idade foi de dois meses, a média aritmética de 3,3 meses ($\Delta = 2,5$ meses), o primeiro quartil de um e terceiro de cinco meses. A taxa de infecção

predominou naquelas crianças menores de um ano de idade (78,1%) e o gênero masculino correspondeu à maioria dos pacientes, com 58,8% (70/119).

A taxa de hospitalização foi de 63,0% (75/119), sendo que o período de internação variou de um a 63 dias, com média de 12,1 dias e mediana de nove dias. Excluídas cinco crianças que estavam internadas por outros motivos, cuja aquisição da doença respiratória aguda foi nosocomial, o período de internação, a média e a mediana mantiveram-se nos mesmos valores.

As características dos pacientes pesquisados estão reunidas na tabela a seguir.

Tabela 1 - Características dos pacientes com positividade para o vírus respiratório sincicial, atendidos no Hospital de Clínicas de Uberlândia, segundo a evolução para internação ou não internação, no período de 2000 a 2007.

Evolução para internação				
Características	Não	Sim	Total	p / χ^2
≤ 3 meses	8	52	60	0,000 / 36,812
4-12 meses	15	18	33	0,000 / 36,812
13-24 meses	13	3	16	0,000 / 36,812
>24 meses	8	2	10	0,000 / 36,812
Gênero masculino	22	48	70	-
Gênero feminino	22	27	49	-
Bronquiolite	7	56	63	-
IVAS*	26	7	33	-
Pneumonia	3	11	14	-
Bronquite	8	1	9	-
Prematuros	6	20	26	-
Cardiopatias	1	23	24	-
Doença pulmonar	1	3	4	-
Total	44	75	119	

* IVAS: infecção de vias aéreas superiores

Dos 75 casos internados, os pacientes com bronquiolite corresponderam a 74,7% dos pacientes internados e a 88,9% do diagnóstico de bronquiolite e os

pacientes com pneumonia corresponderam a 14,7% dos internados e a 78,6% do diagnóstico de pneumonia.

Categorizando os pacientes por faixa etária, as crianças menores de um ano de idade tiveram uma maior frequência de internações ($p=0,000$; $\chi^2 = 36,812$; tabela 1). Não houve associação significativa entre a duração da internação e o diagnóstico nosológico ($p=0,351$; $\chi^2 = 9,738$). O período de internação das bronquiolites foi de até sete dias para mais da metade dos pacientes (29/56) e para pneumonia o período de internação foi de oito a 14 dias para mais da metade dos pacientes (6/11).

Foi estatisticamente significativa a associação entre o diagnóstico de bronquiolite no grupo de pacientes menores de um ano de idade ($p=0,000$; $\chi^2 = 32,237$; tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos casos atendidos no Hospital de Clínicas de Uberlândia segundo a faixa etária em meses e o diagnóstico nosológico, no período de 2000 a 2007.

Faixa etária (meses)	Diagnóstico nosológico				Total
	bronquiolite	bronquite	IVAS*	pneumonia	
≤ 3	40	2	12	6	60
4-12	20	1	8	4	33
13-24	1	5	8	2	16
> 24	2	1	5	2	10
Total	63	9	33	14	119

* IVAS: infecção de vias aéreas superiores

$\chi^2 = 32,237$

p-valor = 0,000

Quanto ao manejo clínico dos 119 pacientes, 79,0% (94/119) receberam algum tipo de tratamento: ventilação mecânica (19,1%), oxigenioterapia por cateter nasal ou oxitenda (73,4%), antibióticos (51,1%), corticóide sistêmico (39,4%), broncodilatadores (70,2%) e antitérmico (50,0%). Dos pacientes com uso de antibiótico, os diagnósticos nosológicos foram: bronquiolite (60,4%), pneumonia (22,9%), IVAS (10,4%) e bronquite (8,3%).

Para os pacientes com diagnóstico nosológico de bronquiolite e que foram hospitalizados (56/119), as modalidades de tratamento administradas dentre as categorias descritas constam na tabela 3.

Tabela 3 – Modalidades terapêuticas empregadas em crianças com diagnóstico de bronquiolite internadas no Hospital de Clínicas de Uberlândia, no período de 2000 a 2007.

Modalidade terapêutica	Número de pacientes	%
Ventilação mecânica	12	21,4%
Oxigenioterapia	53	94,6%
Antibióticos	27	48,2%
Corticóide sistêmico	28	50,0%
Broncodilatadores	47	83,9%
Antitérmicos	34	60,7%

Durante o período de estudo houve um óbito de uma criança que nasceu prematura, possuía cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica com dependência de oxigênio.

6 DISCUSSÃO

No período dessa pesquisa foi possível avaliar o perfil clínico-epidemiológico, caracterizar o tipo de tratamento e o manejo clínico prestado às crianças menores de cinco anos de idade que procuraram atendimento no Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU) devido às doenças causadas por infecção pelo vírus respiratório sincicial (VRS).

O fato de mais de um quarto das amostras de aspirado de nasofaringe ter sido identificada como VRS positivo pelo método de imunofluorescência indireta (IFI) foi superior ao detectado por outros autores com incidências de 16,8% em crianças menores de cinco anos de idade (MOURA et al., 2003). Em relação às crianças menores de um ano de idade, a identificação do VRS foi em 21,3% das amostras, sendo inferior ao observado de 47,1% nos casos investigados em crianças na mesma faixa etária hospitalizadas por doença do trato respiratório inferior – DTRI (D'ÉLIA et al., 2005).

Em países de clima temperado as infecções pelo VRS ocorrem no outono e inverno (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001). Contudo a sazonalidade das doenças respiratórias pode alternar de acordo com a região geográfica e com as variações das características climáticas regionais, sendo demonstrada que em distintas regiões brasileiras o pico de circulação do VRS ocorreu nos meses de outono e/ou inverno (NASCIMENTO et al., 1991; VIEIRA et al., 2001b; STRALIOTTO et al., 2002; MOURA et al., 2003; BOSSO et al., 2004; THOMAZELLI et al., 2007) e neste estudo característica semelhante foi notada, com o pico de incidência do VRS nos meses de outono: março, abril e maio, e contrário aos dados de Checon et al. (2002) em que o pico de circulação do mesmo vírus no Espírito Santo aconteceu nos meses de verão e outono.

No HCU o atendimento a nível ambulatorial e de livre demanda é realizado no pronto atendimento pediátrico (PAP); os casos atendidos no pronto-socorro pediátrico (PS-PED) são referidos do PAP e de outros serviços de saúde sendo que os pacientes são avaliados, permanecem em observação por até 24 horas ou são transferidos para os setores hospitalares segundo a idade, grau de complexidade da doença e por indisponibilidade de vagas alguns são internados no próprio PS-PED.

Ao relacionar o local de coleta das amostras de secreção de nasofaringe, excluindo o PAP, os demais locais expressam onde as crianças estavam internadas: a maioria no PS-PED e nos setores de terapia intensiva pediátrica e neonatal, demonstrando o viés de seleção da amostra, que são casos referidos ao HCU por apresentarem maior disfunção do aparelho respiratório, sinais e sintomas mais graves, necessidade de investigação clínica específica e demanda de cuidados intensivos.

Quando listados os diagnósticos nosológicos, a maioria dos pacientes adoeceu por bronquiolite, seguido por infecção de vias aéreas superiores (IVAS), pneumonia e bronquite. Considerando que o HCU é referência para atendimentos de alta complexidade, foi possível notar que as IVAS predominaram como diagnóstico no PAP – 26/33 e nenhuma dessas evoluiu para internação, ao passo que foram mais hospitalizadas as crianças com bronquiolite e pneumonia, doenças que atingem o trato respiratório inferior e são graves nos lactentes (MIYAO et al., 1999).

As IVAS que evoluíram para internação foram sete casos, dois atendidos no PS-PED com hospitalização de dois dias e um paciente com 22 dias de vida internado na unidade de terapia intensiva neonatal (UTI-NEO), com hospitalização de cinco dias, indicando que esta síndrome clínica foi de resolução não complicada, pois o VRS provoca inicialmente sintomas em vias aéreas superiores como congestão nasal de branda a moderada, febre baixa e tosse produtiva, que podem permanecer até algumas semanas e se resolve sem evolução para gravidade (BLACK, 2003). Os outros casos foram quatro pacientes previamente internados no berçário por outros diagnósticos, caracterizando infecção nosocomial. Adquiriu também infecção nosocomial um paciente menor de um ano de idade internado na enfermaria de pediatria por diagnóstico que não envolveu o trato respiratório.

Os fatores de risco para a aquisição de infecção pelo VRS quando já estão hospitalizados incluem um período prolongado de circulação do VRS, tenra idade, doenças crônicas ou doenças de base, longa duração de hospitalização e enfermarias com muitos pacientes (HALL, 2000).

As infecções nosocomiais são definidas pela aquisição de infecção pelo VRS por crianças previamente vírus-negativo e que após sete dias ou mais de internação hospitalar apresentaram resultado positivo, sendo que o período de incubação do VRS é de cinco a oito dias (MLINARIC'-GALINOVIC'; VARDA-BRKIC', 2000). Podem ser transmitidas principalmente pelos profissionais de saúde, já que mais de 50% estão infectados pelo VRS quando este vírus está circulando e é prevalente na

comunidade. A falta de sintomas específicos que diferenciam a infecção pelo VRS dos outros vírus respiratórios e a ausência inicial de gravidade tornam os profissionais de saúde os vetores efetivos, porém ocultos, da transmissão nosocomial (HALL, 2000).

Nos resultados de Simon et al. (2006), foram identificadas que 13,8% das infecções pelo VRS foram nosocomiais, destas 79% aconteceram na unidade de terapia intensiva neonatal com prematuros, evidenciando que este patógeno pode causar doenças epidêmicas e aumentar o risco de mortalidade nesta população. Entre as cinco crianças que adquiriram a infecção pelo VRS quando já estavam internadas, quatro estavam no setor de neonatologia (três neonatos e outro com mais de um mês de vida) e ao contrário, nenhum era prematuro. A infecção pelo VRS em neonatos possui manifestações inespecíficas com sinais não respiratórios como apnéia, bradicardia, mudanças dos padrões respiratórios e alimentares, o que torna difícil reconhecer o surto da infecção pelo VRS e a potencial gravidade da doença causada (HALL, 2000).

Em relação à faixa etária estudada (de zero a cinco anos) o gênero masculino foi o predominante em 58,8% das amostras, fato descrito na literatura (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001).

Quanto às crianças menores de um ano de idade, a observação de que foram as mais acometidas por IRA de etiologia pelo VRS está de acordo com outros estudos (MIYAO et al., 1999; STRALIOTTO et al., 2002; MOURA et al., 2003; NOYOLA et al., 2007). A mediana de idade desta população foi de dois meses, fator que pode variar entre três meses (MIYAO et al., 1999) e quatro meses (THOMAZELLI et al., 2007), demonstrando que o VRS infecta em maior quantidade as crianças menores de seis meses de idade. É possível que a imaturidade do sistema imunológico em iniciar a resposta à infecção viral e a queda dos títulos de anticorpos maternos adquiridos possam explicar a suscetibilidade nesta faixa etária (QUEIRÓZ et al., 2002).

Ao analisar os diagnósticos nosológicos e idade dos pacientes, foi estatisticamente significativa a associação do diagnóstico de bronquiolite acometendo principalmente as crianças até um ano de idade. Em relação à internação, a taxa de hospitalização foi maior para as crianças com menos de um ano de idade, informação corroborada pela literatura (NOYOLA, et al., 2007). Pôde-

se demonstrar a associação do VRS com forma clínica grave (bronquiolite) atingindo o trato respiratório inferior (TRI) de crianças mais jovens, que foram hospitalizadas.

As crianças hospitalizadas tiveram duração média da internação de 12,1 dias, consistindo num valor maior do que o encontrado por Miyao et al. (1999), em que no grupo internado por doença respiratória com teste VRS positivo, a média de internação foi de cinco dias. Se excluídas cinco crianças que adquiriram a infecção nosocomial, não houve alteração na duração da internação, média aritmética e mediana, sugerindo que as crianças que procuraram atendimento no HCU e foram imediatamente hospitalizadas possuíam algum fator de gravidade (exceto a idade dos pacientes que não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à duração de internação) que proporcionou infecção pelo VRS com sintomatologia exacerbada a ponto de justificar a decisão clínica de internação e a longa permanência hospitalar.

Apesar da maioria dos pacientes possuírem características para maior gravidade por infecção pelo VRS (cardiopatia congênita, prematuridade, pneumopatia crônica), houve apenas um óbito no estudo, que por ser prematuro, portador de cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica com dependência de oxigênio, a infecção pelo VRS acentuou os sintomas respiratórios. Essas patologias de base estão associadas a formas mais graves e fatais da doença causada pelo VRS (WELLIVER, 2003). A mortalidade observada foi muito aquém dos valores encontrados de aproximadamente 3% a 4% para os pacientes hospitalizados com doença pulmonar crônica ou cardiopatia congênita quando infectados pelo VRS (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001).

Na análise dos prontuários dos pacientes não foi encontrado nenhum relato de imunodeficiência primária, porém uma parte da amostra deste estudo teve dosados os níveis da lectina ligante de manose (LLM), que é um importante componente da resposta imune inata e induz a destruição de patógenos com a ativação do sistema complemento. Os níveis da LLM estavam com valores de baixo a intermediário em 70% das crianças com infecção pelo VRS, do que em relação aos controles, sugerindo que a LLM é importante em limitar as doenças causadas pelo VRS (RIBEIRO et al., 2008).

Considerando que a bronquiolite relacionada à infecção pelo VRS causa hospitalizações, maior demanda de cuidados e conduz a óbitos, estudos vêm sendo

realizados a fim de elucidar a atuação de alguns medicamentos no seu desfecho clínico e também para se estabelecer guias de conduta terapêutica (GARRISON et al., 2000; MEISSNER et al., 2001; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; THIBEAULT et al., 2007).

Em relação à bronquiolite, a Academia Americana de Pediatria (2006) recomenda a hidratação, monitorização clínica e o não uso de broncodilatadores, corticóides e antibióticos. Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (2006), não há consenso no tratamento específico para a infecção por VRS, sendo o uso de broncodilatadores por via inalatória e corticoterapia sistêmica são controversos.

Porém, a despeito destas orientações, o manejo clínico praticado no HCU para pacientes hospitalizados com diagnóstico de bronquiolite incluíram a suplementação de oxigênio por cateter nasal, oxitenda ou ventilação mecânica (VM), uso de antitérmicos, corticóide sistêmico, broncodilatadores e antibióticos.

A complementação de oxigênio por cateter nasal ou oxitenda, detectada na quase totalidade dos casos de bronquiolite está de acordo com valores já encontrados: 91,9% de crianças até dois anos (GIUGNO et al., 2004). O emprego de VM constitui indicador de gravidade (LAW et al., 2002) e, de acordo com dados de literatura, estimada em 1,3% para crianças até três anos (NOYOLA et al., 2007), 4,8% para crianças até dois anos (GIUGNO et al., 2004) e 9% para menores de um ano (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001) dentre as internadas com bronquiolite. Considerando apenas os casos hospitalizados por bronquiolite, é possível reconhecer neste estudo uma cifra muito superior a estas (21,4%). Entre outros aspectos, esta diferença pode ser atribuída ao fato destes pacientes terem buscado atenção médica num hospital de referência para o município e região. É possível que casos mais brandos da doença tenham sido conduzidos em outros pontos de atenção à saúde, sem a necessidade de encaminhar ao HCU. De fato, dos 75 casos que foram internados, 74,7% tinham bronquiolite, constituindo um elevado valor também de internação por esta condição (56/63: 88,9%) quando comparada com a literatura: 53% de hospitalizações em crianças até três anos sem fatores de risco (BOYCE et al., 2000), 47,4% em crianças até um ano (SHAY et al., 1999) e 0,1% a 2% de crianças menores de um ano, em países desenvolvidos (COLLINS; CHANOCK; MURPHY, 2001). Entretanto, há também relatos de que a bronquiolite por VRS cause hospitalizações na faixa de 50% a 90% (HALL, 2001).

A segunda maior porcentagem das categorias de manejo clínico foi atribuída aos broncodilatadores, sendo comumente utilizados no manejo de crianças hospitalizadas por bronquiolite, embora não existam evidências conclusivas de eficácia (MEISSNER, 2001; HARTLING et al., 2003). A Academia Americana de Pediatria orienta a opção de usar cuidadosamente e sob monitorização as medicações α -adrenérgica ou β -adrenérgica, reafirmando que os broncodilatadores inalados devem ser continuados somente se houver documentada a resposta clínica de melhora (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006). Uma revisão incluindo estudos randomizados e controlados comparando o uso de broncodilatadores com placebo, concluiu que os broncodilatadores produziram uma melhora pequena a curto-prazo nos escores clínicos das crianças tratadas ambulatorialmente, não os recomendando para uso rotineiro no tratamento da bronquiolite (GADOMSKI et al., 2006).

Os broncodilatadores inalatórios usados para o manejo da bronquiolite nas crianças hospitalizadas no HCU foram: bromidrato de fenoterol, associação de brometo de ipratrópio com sulfato de salbutamol e epinefrina, que são modalidades terapêuticas não indicadas para o tratamento de bronquiolite viral: a análise de estudos randomizados e controlados para pacientes internados que receberam beta-2-adrenérgicos (fenoterol e salbutamol) os diversos critérios de inclusão dos pacientes, dosagem dos medicamentos e diferentes maneiras de avaliação dos resultados impediram de resumir os dados para a meta-análise, porém para os pacientes tratados ambulatorialmente a meta-análise sugeriu que o uso de salbutamol não foi efetivo no tratamento da bronquiolite pois não teve impacto clinicamente significativo nos padrões fisiológicos (frequência respiratória, saturação de oxigênio e frequência cardíaca) nem nas taxas de admissão hospitalar (FLORES; HORWITZ, 1997). O uso da epinefrina é feito na tentativa de reduzir o edema de vias aéreas e a produção de muco causado pela bronquiolite, ao proporcionar a vasoconstrição devido suas propriedades alfa-adrenérgicas (PATEL et al., 2002), mas o seu uso em lactentes hospitalizados por bronquiolite não reduziu o tempo de permanência hospitalar ou o tempo para a alta hospitalar (WAINWRIGHT et al., 2003) e se comparados a administração de epinefrina com o salbutamol, não houve benefício no uso destes medicamentos para crianças hospitalizadas por bronquiolite (PATEL et al., 2002).

O uso do corticóide sistêmico foi de 50% nas crianças internadas com bronquiolite, e o intuito de usar essa medicação é que a fisiopatologia da infecção pelo VRS (inflamação e obstrução das vias aéreas com edema, necrose do epitélio e aumento da produção de muco) sugere que o corticóide com seu efeito terapêutico de potente anti-inflamatório poderia ser efetivo (CHIDGEY; BROADLEY, 2005), porém o uso ainda é controverso nas doenças de etiologia viral: para os casos hospitalizados por bronquiolite o uso de corticóide não foi benéfico (MEISSNER, 2001), além da dexametasona intramuscular não resultar em melhora na duração da oxigenioterapia ou no tempo de resolução dos sintomas (ROOSEVELT et al., 1996); entretanto outro estudo sugeriu que os corticóides sistêmicos para tratar bronquiolite reduzem a duração da hospitalização e a intensidade dos sintomas clínicos (GARRISON et al., 2000). Outra revisão sistematizada concluiu que não há evidências para o uso de corticóides: os escores clínicos, a saturação de oxigênio e o padrão respiratório não melhoraram em relação ao grupo que recebeu placebo (PATEL et al., 2004).

A definição dos benefícios da terapia com corticóides deve ser avaliada, considerando os efeitos colaterais que também ocorrem no uso em curto prazo: hiperglicemia, hipertensão, hipocalcemia, hiponatremia, úlceras e/ou irritação gastrointestinal e necrose avascular nos ossos (PATEL et al., 2004). No estudo de Roosevelt et al. (1996) duas crianças do grupo que receberam dexametasona apresentaram sangue oculto nas fezes, avaliado com marcador de irritação gastrointestinal.

A avaliação *in vitro* do uso de dexametasona na infecção pelo VRS, considerando que esse agente viral leva o hospedeiro a secretar interleucina 8 (que é um potente quimiotático e ativador de neutrófilos) demonstrou que os efeitos inibitórios dos esteróides na secreção de interleucina 8 estão ausentes nas crianças, o que em parte explica porque essa faixa etária é acometida por bronquiolite mais grave e que o uso de dexametasona não é bem sucedido na prática clínica (THOMAS et al., 2002).

A administração empírica de antibióticos foi de 40,33% no total das modalidades terapêuticas; observou-se que os pacientes com bronquiolite receberam mais antibióticos que o grupo com pneumonia, contrariando o fato dos antibióticos serem de improvável valor terapêutico para os pacientes hospitalizados

por bronquiolite, já que pneumonia, com ou sem bacteremia não é usual nestes pacientes (MEISSNER, 2001). Mesmo assim, a despeito da comprovação da etiologia viral, os clínicos mantêm a antibioticoterapia empírica inicial diante do receio, muitas vezes injustificado, da ocorrência de co-infecção bacteriana nos pacientes hospitalizados (THIBEAULT et al., 2007).

As recomendações com evidência de efetividade para tratamento de bronquiolite por VRS são os cuidados de suporte e suplementação de oxigênio (STEINER, 2004). Deve-se manter a hidratação em níveis adequados, acatar as medidas para prevenção das infecções virais nosocomiais, realizar a detecção laboratorial do VRS e considerar cuidadosamente a possibilidade de infecção bacteriana (MEISSNER, 2001).

Considerando que as infecções virais do TRI são, em geral, condições auto-limitadas (MEISSNER, 2001) e que não há proposta na literatura de modelo único de manuseio clínico, é fundamental a adoção de medidas sintomáticas eficazes, medidas higiênicas para evitar a transmissão do agente, monitorização laboratorial e clínica cuidadosa para a identificação das eventuais complicações.

7 CONCLUSÃO

- ☐ O vírus respiratório sincicial é um importante agente responsável por doença respiratória em crianças menores de um ano de idade.
- ☐ Em relação à bronquiolite, particularmente nas crianças abaixo de um ano, o número de internação e submissão à ventilação mecânica foram superiores aos da literatura.
- ☐ Foram administrados broncodilatadores, corticóides e antibióticos nas crianças com infecção respiratória aguda viral, apesar de não existir consenso sobre eficácia destes tratamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABMAN, S. H.; OGLE, J. W.; BUTLER-SIMON, N.; RUMACK, C. M.; ACCURSO, F. J. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 113, n. 5, p. 826-830, Nov. 1988.

ALTMAN, C. A.; ENGLUND, J. A.; DEMMLER, G.; DRESCHER, K. L.; ALEXANDER, M. A.; WATRIN, C.; FELTES, T. F. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. **Pediatric Cardiology**, New York, v. 21, n. 5, p. 433-438, Sep. / Oct. 2000.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Infectious Diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. **Pediatrics**, Evanston, v. 97, n. 1, p. 137-140, Jan. 1996.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. MEISSNER, H. C.; LONG, S. S.; and Committee on Infectious Diseases, and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of Palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. **Pediatrics**, Evanston, v. 112, n. 6, p. 1447-1452, Dec. 2003.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. **Pediatrics**, Evanston, v. 118, n. 4, p. 1774-1793, Oct. 2006.

BANNING, M. Respiratory syncytial virus: disease, development and treatment. **British Journal of Nursing**, London, v. 15, n. 14, p. 751-755, July / Aug. 2006.

BEDOYA, V. I.; ABAD, V.; TRUJILLO, H. Frequency of respiratory syncytial virus in hospitalized infants with lower acute respiratory tract infection in Colombia. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 15, n. 12, p. 1123-1124, Dec. 1996.

BENGUIGUI, Y.; ANTUÑANO, F. J. L.; SCHMUNIS, G.; YUNES, J. (Ed.). **Infecções respiratórias em crianças**. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde, 1998. 496 p.

BERG, M. **Tornar-se como Deus: a cabala e o nosso destino final**. São Paulo: Rocco, 2007. 175 p.

BLACK, C. P. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. **Respiratory Care**, Dallas, v. 48, n. 3, p. 209-231; discussion 231-233, Mar. 2003.

BOSSO, P. A. R.; CANDEIAS, J. M. G.; PADUAN, K. dos S.; RICCHETTI, S. M. Q.; MIRANDA, A. F. M. de; RUGOLO, L. M. S. de S.; DURIGON, E. L.; VENTURA, A. M. Human respiratory syncytial virus detection in children admitted at a community hospital in Botucatu, SP, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 348-351, Oct. / Dec. 2004.

BOYCE, T. G.; MELLEN, B. G.; MITCHEL, E. F.; WRIGHT, P. F.; GRIFFIN, M. R. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, n. 137, v. 6, p. 865-870, Dec. 2000.

BRICKS, L. F. Prevention of respiratory syncytial virus infections. **Revista do Hospital das Clínicas**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 79-90, May / June 2001.

CABELLO, C.; MANJARREZ, M. E., OLVERA, R.; VILLALBA, J.; VALLE, L.; PARAMO, I. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico City. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 1, p. 21-24, Feb. 2006.

CABRAL, M. C.; ROSATTI, J. L.; SANTOS, J. N. dos; OLIVEIRA, S. A. de. Paramyxoviridae. In: OLIVEIRA, L. do H. dos S. **Virologia humana**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994. p. 131-132.

CALEGARI, T.; QUEIRÓZ, D. A. O.; YOKOSAWA, J.; SILVEIRA, H. L.; COSTA, L. F.; OLIVEIRA, T. F. M.; DINIZ, F. C.; ROSSI, L. M.; CARVALHO, C. J.; LIMA, A. C.; MANTESE, O. C. Clinical-Epidemiological Evaluation of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children Attended in a Public Hospital in Midwestern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Disease**, Salvador, v. 9, n. 2, p. 156-161, Apr. 2005.

CARBALLAL, G.; VIDELA, C.; SEQUEIRA, M. D.; MISTCHENKO, A.; REQUEIJO, P. V.; ARBIZA, J. Respiratory syncytial virus: changes in prevalence of subgroups A and B among Argentinian children, 1990-1996. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 61, n. 2, p. 275-279, June 2000.

CHANOCK, R.; FINBERG, L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. **American Journal of Hygiene**, v. 66, n. 3, p. 291-300, Nov. 1957.

CHECON, R. E.; SIQUEIRA, M. M.; LUGON, A. K.; PORTES, S.; DIETZE, R. Short report: seasonal pattern of respiratory syncytial virus in a region with a tropical climate in southeastern Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 67, n. 5, p. 490-491, Nov. 2002.

CHIDGEY, S. M.; BROADLEY, K. J. Respiratory syncytial virus infections: characteristics and treatment. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 57, n. 11, p. 1371-1381, Nov. 2005.

CILLA, G.; SARASUA, A.; MONTES, M.; AROSTEGUI, N.; VICENTE, D.; PÉREZ-YARZA, E.; PÉREZ-TRALLERO, E. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. **Epidemiology and Infection**, Cambridge, v. 134, n. 3, p. 506-513, June 2006.

CINTRA, O. A. L.; ARRUDA, E. Infecções respiratórias virais em pacientes imunodeprimidos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v. 32, p. 129-137, abr. / jun. 1999.

CINTRA, O. A.; OWA, M. A.; MACHADO, A. A.; CERVI, M. C.; FIGUEIREDO, L. T.; 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. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 65, n. 2, p. 408-412, Oct. 2001.

COLLINS, P. L.; CHANOCK, R. M.; MURPHY, B. R. Respiratory Syncytial Virus. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Virology**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 1195-1196.

COSTA, L. F.; YOKOSAWA, J.; MANTESE, O. C.; OLIVEIRA, T. F. M.; SILVEIRA, H. L.; NEPOMUCENO, L. L.; MOREIRA, L. S.; DYONISIO, G.; ROSSI, L. M.; OLIVEIRA, R. C.; RIBEIRO, L. Z.; QUEIRÓZ, D. A. Respiratory viruses in younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlândia, MG, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 3, p. 301-306, May 2006.

COUCEIRO, J. N. dos S. Viroses respiratórias. In: SANTOS, N. S. de O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à virologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 120-121.

D'ELIA, C.; SIQUEIRA, M. M.; PORTES, S. A.; SANT'ANNA, C. C. Infecções do trato respiratório inferior pelo vírus sincicial respiratório em crianças hospitalizadas menores de um ano de idade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 1, p. 7-10, Jan. / Feb. 2005.

DE WEERD, W.; TWILHAAR, W. N.; KIMPEN, J. L. T cell subset analysis in peripheral blood of children with RSV bronchiolitis. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Stockholm, v. 30, n. 1, p. 77-80, 1998.

FARHAT, C. K.; CINTRA, O. A.; TREGNAGHI, M. W. Vacinas e o trato respiratório – o que devemos saber? **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, p. S195-204, nov. / dez. 2002. Suplemento 2.

FIXLER, D. E. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. **Pediatric Cardiology**, New York, v. 17, n. 3, p. 163-168, May / June 1996.

FLORES, G.; HORWITZ, R. I. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. **Pediatrics**, Evanston, v. 100, n. 2, Pt 1, p. 233-239, Aug. 1997.

FREITAS, I. W. de.; SILVA, P. S. L. da.; BOSSOLAN, R. M. Infecções pulmonares graves. In: CARVALHO, W. B. de.; HIRSCHHEIMER, M. R.; MATSUMOTO, T. **Terapia intensiva pediátrica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. v. 1, p. 973-974.

FULGINITI, V. A.; ELLER, J. J.; SIEBER, O. F.; JOYNER, J. W.; MINAMITANI, M.; MEIKLEJOHN, G. Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 89, n. 4, p. 435-448, Apr. 1969.

GADOMSKI, A. M.; BHASALE, A. L. Bronchodilators for bronchiolitis (Cochrane Review). **Cochrane Database Systematic Reviews**, Oxford, v. 19, n. 3, CD001266, July 2006.

GARRISON, M. M.; CHRISTAKIS, D. A.; HARVEY, E.; CUMMINGS, P.; DAVIES, R. L. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. **Pediatrics**, Evanston, v. 105, n. 4, p. E44, Apr. 2000.

GIUGNO, K. M.; MACHADO, D. C.; AMANTÉA, S. L.; BARETO, S. S. M. Concentrações de interleucina-2 na secreção nasofaríngea de crianças com bronquiolite viral aguda pelo vírus respiratório sincicial. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 4, p. 315-320, jul. / ago. 2004.

GLEZEN, W. P.; TABER, L. H.; FRANK, A. L.; KASEL, J. A. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v. 140, n. 6, p. 543-546, June 1986.

GREENES, D. S.; HARPER, M. B. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 18, n. 3, p. 258-261, Mar. 1999.

GROOTHUIS, J.R.; WOODIN, K. A.; KATZ, R.; ROBERTSON, A. D.; McBRIDE, J. T.; HALL, C. B.; McWILLIAMS, B. C.; LAUER, B. A. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 117, n. 5, p. 792-798, Nov. 1990.

HALL, C. B. Medical progress: respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 25, p. 1917-1928, June 2001.

HALL, C. B. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 31, n. 2, p. 590-596, Aug. 2000.

HANDFORTH, J.; FRIEDLAND, J. S.; SHARLAND, M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. **Paediatric Respiratory Reviews**, London, v. 1, n. 3, p. 210-214, Sept. 2000.

HARTLING, L.; WIEBE, N.; RUSSELL, K.; PATEL, H.; KLASSEN, T. P. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, Chicago, v. 157, n. 10, p. 957-964, Oct. 2003.

HEIN, N.; SANTOS, N. C.; CACHARRO, A. L.; LOPES, C. De L. B. C.; GOMES, M. C. S.; DURIGON, E. L.; GILIO, A. E.; EJZENBERG, B. A coleta simultânea de *swab* nasal e do aspirado de nasofaringe para pesquisa de vírus respiratórios em crianças hospitalizadas. **Pediatria (São Paulo)**, São Paulo, v.25, n.3, p.84-90, 2003.

IMPACT-RSV STUDY GROUP. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 102, n. 3, p. 531-537, Sept. 1998.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/xtras/perfil.php?codmun=317020&r=2>>. Acesso em: maio 2007.

LAW, B. J.; CARBONELL-ESTRANY, X.; SIMOES, E. A. F. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. **Respiratory Medicine**, London, v. 96, p. S1-S7, Apr. 2002. Supplement B.

LEVINE, D. A.; PLATT, S. L.; DAYAN, P. S.; MACIAS, C. G.; ZORC, J. J.; KRIEF, W.; SCHOR, J.; BANK, D.; FEFFERMAN, N.; SHAW, K. N.; KUPPERMANN, N. Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. **Pediatrics**, Evanston, v. 113, n. 6, p. 1728-1734, June 2004.

LONG, C. E.; VOTER, K. Z.; BARKER, W. H.; HALL, C. B. Long term follow-up of children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and randomly treated with ribavirin or placebo. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 16, n. 11, p. 1023-1028, Nov. 1997.

MACHADO, C. M.; FINK, M. C. D. Outras viroses respiratórias: vírus respiratório sincicial, adenovírus, coronavírus, rinovírus. In: FARHAT, C. K.; CARVALHO, L. H. F. R.; SUCCI, R. C. de M. **Infectologia pediátrica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 663-667

MANLY, B. F. J. **Randomization, bootstrap and Monte Carlo methods in biology**. 2. ed. London: Chapman & Hall, 1997. 399 p.

McINTOSH, H. Vírus Sincicial Respiratório. In: BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; ARVIN, A. M. (Ed.). **Nelson Tratado de Pediatria**. 15 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. v. 1, p. 1050-1052.

MEISSNER, H. C. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 22, p. S40-44; discussion S44-45, Feb. 2003. Supplement 2.

MEISSNER, H. C. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. **Pediatrics**, Evanston, v. 108, n. 4, p. 1000-1003, Oct. 2001.

MIRANDA, M. M. F. S. de. Propriedades gerais dos vírus. In: SANTOS, N. S. de O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à virologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 6-7.

MIYAO, C. R.; GILIO, A. E.; VIEIRA, S.; HEIN, N.; PAHL, M. M. C.; BETTA, S. L.; DURIGON, E. L.; STEWIEN, K. E.; QUEIRÓZ, D. A.; BOTOSO, V. F.; GOMES, M. C.; LOPES, C. L.; EJZENBERG, B.; OKAY, Y. Infecções virais em crianças internadas por doença aguda do trato respiratório inferior. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 5, p. 334-344, set. / out. 1999.

MLINARIC´-GALINOVIC´, G.; VARDA-BRKIC´, D. Nosocomial respiratory syncytial virus infections in children's wards. **Virology**, New York, v. 37, n. 4, p. 237-246, Aug. 2000.

MOLER, F. W.; STEINHART, C. M.; OHMIT, S. E.; STIDHAM, G. L. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. Pediatric Critical Study Group. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 128, n. 3, p. 422-428, Mar. 1996.

MONOBE, H.; ISHIBASHI, T.; NOMURA, Y.; SHINOGLAMI, M.; YANO, J. Role of respiratory viruses in children with acute otitis media. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 67, n. 7, p. 801-806, July 2003.

MORRIS, J. A.; BLOUNT, R. E. Jr.; SAVAGE, R. E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, Malden, v. 92, n. 3, p. 544-549, July 1956.

MOURA, F. E. A.; BORGES, L. C.; PORTES, S. A. R.; RAMOS, E. A. G.; SIQUEIRA, M. M. Respiratory syncytial virus infections during an epidemic period in Salvador, Brazil. Viral antigenic group analysis and description of clinical and epidemiological aspects. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 6, p. 739-743, Sept. 2003.

NASCIMENTO, J. P.; SIQUEIRA, M. M.; SUTMOLLER, F.; KRAWCZUK, M. M.; FARIAS, V.; FERREIRA, V.; RODRIGUES, M. J. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 287-296, July / Aug. 1991.

NOYOLA, D. E.; ZUVIRI-GONZÁLES, A.; CASTRO-GARCÍA, J. Á.; OCHOA-ZAVALA, J. R. Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age. **Journal of Infection**, London, v. 54, n. 2, p. 180-184, Feb. 2007.

OLIVEIRA, L. do H. dos S. Terapia antiviral. In: OLIVEIRA, L. do H. dos S. **Virologia humana**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994. p. 65-66.

PATEL, H.; PLATT, R.; LOZANO, J. M. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 3, CD004878, 2004.

PATEL, H.; PLATT, R. W.; PEKELES, G. S.; DUCHARME, F. M. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 141, n. 6, p. 818-824, Dec. 2002.

PRAIS, D.; SCHONFELD, T.; AMIR, J. Israeli Respiratory Syncytial Virus Monitoring Group. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. **Pediatrics**, Evanston, v. 112, n. 3, Pt 1, p. 548-552, Sept. 2003.

PREVENT STUDY GROUP. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. **Pediatrics**, Evanston, v. 99, n. 1, p. 93-99, Jan. 1997.

QUEIRÓZ, D. A. O.; DURIGON, E. L.; BOTOSSO, V. F.; EIZEMBERG, B.; VIEIRA, S. E.; MINEO, J. R.; YAMASHITA, C.; HEIN, N.; LOPES, C. L.; CACHARO, A. L.; STEWIEN, K. E. Immune response to respiratory syncytial virus in young Brazilian children. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 35, n. 10, p. 1183-1193, Oct. 2002.

REEVE, C. A.; WHITEHALL, J. S.; BUETTNER, P. G.; NORTON, R.; REEVE, D. M.; FRANCIS, F. Predicting respiratory syncytial virus hospitalisation in Australian children. **Journal of Paediatrics and Child Health**, Melbourne, v. 42, n. 5, p. 248-252, May 2006.

RIBEIRO, L. Z. G.; TRIPP, R. A.; ROSSI, L. M. G.; PALMA, P. V. B.; YOKOSAWA, J.; MANTESE, O. C.; OLIVEIRA, T. F. M.; NEPOMUCENO, L. L.; QUEIRÓZ, D. A. O. Serum mannose-binding lectin levels are linked with respiratory syncytial virus (RSV)

disease. **Journal of Clinical Immunology**, New York, v. 28, n. 2, p. 166-173, Mar. 2008.

RIETVELD, E.; VERGOUWE, Y.; STEYERBERG, E. W.; HUYSMAN, M. W.; de GROOT, R.; MOLL, H. A. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 25, n. 3, p. 201-207, Mar. 2006.

ROOSEVELT, G.; SHEEHAN, K.; GRUPP-PHELAN, J.; TANZ, R. R.; LISTERNICK, R. Dexametasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial. **Lancet**, London, v. 348, n. 9023, p. 292-295, Aug. 1996.

SCHMITT, H. J.; GRÖNDAHL, B.; SCHAAFF, F.; PUPPE, W. The beginning of a new era: systematic testing for pathogens causing acute respiratory tract infections (ARI) in children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 391-394, Sept. / Oct. 2007.

SHAY, D. K.; HOLMAN, R. C.; NEWMAN, R. D.; LIU, L. L.; STOUT, J. W.; ANDERSON, L. J. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 15, p. 1440-1446, Oct. 1999.

SHAY, D. K.; HOLMAN, R. C.; ROOSEVELT, G. E.; CLARKE, M. J.; ANDERSON, L. J. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 183, n. 1, p. 16-22, Jan. 2001.

SIMON, A.; KHURANA, K.; WILKESMANN, A.; MÜLLER, A.; ENGELHART, S.; EXNER, M.; SCHILDGEN, O.; EIS-HÜBINGER, A. M.; GROOTHUIS, J. R.; BODE, U. Nosocomial respiratory syncytial virus infection: impact of prospective surveillance and targeted infection control. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Jena, v. 209, n. 4, p. 317-324, July 2006.

SIMOES, E. A. F. Respiratory syncytial virus infection. **Lancet**, London, v. 354, n. 9181, p. 847-852, Sept. 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Recomendações para a prevenção da doença respiratória grave pelo vírus sincicial respiratório**. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=21&id_detalhe=2222&tipo_detalhe=S>. Acesso em: nov. 2006.

STEINER, R. W. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. **American Family Physician**, Kansas City, v. 69, n. 2, p. 325-330, Jan. 2004.

STRALIOTTO, S. M.; SIQUEIRA, M. M.; MULLER, R. L.; FISHER, G. B.; CUNHA, M. L. T.; NESTOR, S. M. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 4, p. 283-291, July / Aug. 2002.

THIBEAULT, R.; GILCA, R.; CÔTÉ, S.; DE SERRES, G.; BOIVIN, G.; DÉRY, P. Antibiotic use in children is not influenced by the result of rapid antigen detection test for the respiratory syncytial virus. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 39, n. 3, p. 169-174, July 2007.

THOMAS, L. H.; SHARLAND, M.; FRIEDLAND, J. S. Steroids fail to down-regulate respiratory syncytial virus-induced IL-8 secretion in infants. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 52, n. 3, p. 368-372, Sept. 2002.

THOMAZELLI, L. M.; VIEIRA, S.; LEAL, A. L.; SOUSA, T. S.; OLIVEIRA, D. B.; GOLONO, M. A.; GILLIO, A. E.; STWIEN, K. E.; ERDMAN, D. D.; DURIGON, E. L. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in Southeast Brazil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 422-428, Sept. / Oct. 2007.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA. **Plano diretor do Hospital de Clínicas de Uberlândia, 2007**. Disponível em: <http://intranet.hc.ufu.br/Docs_Intranet/Publicacao/Texto%20Final%20Plano%20Diretor.pdf>. Acesso em: mar. 2007.

VENTRE, K.; RANDOLPH, A. G. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, CD000181, 1997.

VIEIRA, S.E.; GILIO, A. E.; MIYAO, C. R.; HEIN, N.; BETTA, S. L.; DURIGON, E.; EJZENBERG, B.; OKAY, Y. A profilaxia da infecção nosocomial por vírus respiratório sincicial. **Pediatria (São Paulo)**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 349-350, 2001a.

VIEIRA, S. E.; STEWIEN, K. E.; QUEIRÓZ, D. A. O.; DURIGON, E. L.; TÖRÖK, T. J.; ANDERSON, L. J.; MIYAO, C. R.; HEIN, N.; BOTOSSO, V. F.; PAHL, M. M.; GILIO, A. E.; EJZENBERG, B.; OKAY, Y. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 125-131, May / June 2001b.

VISWANATHAN, M.; KING, V. J.; BORDLEY, C.; HONEYCUTT, A. A.; WITTENBOM, J.; JACKMAN, A. M.; SUTTON, S. F.; LOHR, K. N. **Management of bronchiolitis in infants and children**. Rockville: Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality, 2003. (Evidence Report/Technology Assessment No. 69).

WAINWRIGHT, C.; ALTAMIRANO, L.; CHENEY, M.; CHENEY, J.; BARBER, S.; PRICE, D.; MOLONEY, S.; KIMBERLEY, A.; WOOLFELD, N.; CADZOW, S.; FIUMARA, F.; WILSON, P.; MEGO, S.; VANDEVELDE, D.; SANDERS, S.; O'ROURKE, P.; FRANCIS, P. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 349, n. 1, p. 27-35, July 2003.

WEISMAN, L. E. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 22, p. S33-37, discussion: p. S37-39, Feb. 2003. Supplement 2.

WELLIVER, R. C. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 22, p. S6-10, discussion: p. S10-12, Feb. 2003. Supplement 2.

ANEXO A



Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131

**ANÁLISE FINAL Nº 261/07 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O ADENDO DO
 PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU: 164/07**

Projeto Pesquisa: *"Perfil Clínico- Epidemiológico e manejo clínico da infecção pelo vírus respiratório Sincicial em crianças menores de 5 anos de idade atendidas no Hospital de clínicas de Uberlândia- MG"*

Pesquisador Responsável: Orlando Cesar Mantese

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

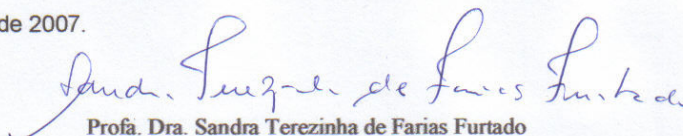
Situação: O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data para entrega do **Relatório Final:** janeiro/2008

Uberlândia, 22 de junho de 2007.


 Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador:

(Para parecer Aprovado ou Aprovado com Recomendações)

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a autorizar a participação de seu filho na pesquisa: **“Perfil clínico– epidemiológico e manejo clínico da infecção pelo vírus respiratório sincicial em crianças menores de 5 anos de idade, atendidas no Hospital de Clínicas de Uberlândia, MG”**, que tem por objetivo realizar a detecção do agente viral que está causando a infecção em seu filho. Além de auxiliar o médico a tratá-lo, a identificação viral irá fornecer informações para a vigilância de vírus respiratórios pelo Laboratório de Virologia.

Os vírus respiratórios são os principais agentes causadores de doença respiratória aguda em crianças menores de cinco anos de idade, razão pela qual a equipe de Virologia da UFU vem desenvolvendo pesquisas neste assunto.

A detecção do agente viral será feita mediante coleta de secreção de nasofaringe (aspirado) e de 1-3 mL de sangue de seu filho.

A pesquisa será realizada sob a responsabilidade da enfermeira Tatiany Calegari, do Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia e sob a orientação do Prof. Dr. Orlando César Mantese e Co-orientação da Prof. Dra Divina A. O. Queiróz.

Fica assegurado ao participante que a pesquisa terá finalidade exclusivamente científica, que o mesmo não será identificado, que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas com a sua privacidade e que as amostras clínicas não serão utilizadas para nenhum outro estudo. Este estudo não oferece nenhum risco ao sujeito pesquisado, já que a participação do mesmo é de caráter voluntário. O sujeito não será exposto a nenhum tipo de teste de substâncias, drogas ou dispositivos para a saúde.

Fica assegurado que o responsável pelo participante terá a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, no que será prontamente atendido, sem constrangimento e sem prejuízo algum.

Caso o participante deseje receber resposta a qualquer dúvida relacionada à pesquisa, será atendido prontamente pela pesquisadora, ainda que isso possa afetar a sua vontade de continuar participando do estudo. Hospital de Clínicas de Uberlândia: (34) 3218-2552. Laboratório de Virologia: (34) 3218-2664

Consentimento: Eu, _____, RG: _____, CPF: _____, de acordo com as informações citadas no texto acima, concordo em autorizar a participação livre e voluntariamente de meu filho na referida pesquisa.

Uberlândia, ____ de _____ de 2007.

Assinatura do pai/mãe ou responsável

Coordenadora do Laboratório de Virologia
Profa. Dra Divina A. O. Queiróz

Orientador do trabalho de mestrado
Prof. Dr. Orlando César Mantese

Comitê de Ética e Pesquisa
Universidade Federal de Uberlândia – Pró-reitoria de Pós-graduação
Bloco J – Santa Mônica – CEP: 38400-902 – Fone: (34) 3239 – 4531