

**ROGÉRIO PECCHINI**

**PREVALÊNCIA DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM  
CRIANÇAS INTERNADAS POR DOENÇA RESPIRATÓRIA  
AGUDA**

TESE APRESENTADA AO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE  
SÃO PAULO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE

SÃO PAULO, 2008.

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**ROGÉRIO PECCHINI**

**PREVALÊNCIA DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM  
CRIANÇAS INTERNADAS POR DOENÇA RESPIRATÓRIA  
AGUDA**

TESE APRESENTADA AO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO  
PAULO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PEDIATRIA

ORIENTADOR: PROF. DR. EITAN N. BEREZIN

SÃO PAULO, 2008.



## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Preparada pela Biblioteca Central da  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Pecchini, Rogério

Prevalência de vírus sincicial respiratório em crianças internadas  
por doença respiratória aguda./ Rogério Pecchini. São Paulo, 2008.

Tese de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa  
de São Paulo – Curso de pós-graduação em Medicina.

Área de Concentração: Pediatria

Orientador: Eitan N. Berezin

1. Infecções por vírus respiratório sincicial 2. Doenças  
respiratórias 3. Infecções respiratórias 4. Prevalência 5. Criança

BC-FCMSCSP/17-2008

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais João Pecchini e Maria Aparecida Silva Pecchini que me deram as ferramentas para que o caminho até aqui fosse trilhado.

## **AGRADECIMENTOS**

A Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, escola formadora de grandes médicos e responsável pela minha formação.

A Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo por permitir que eu exerça minha profissão de maneira ética e digna.

Ao Prof. Dr. Eitan N. Berezin, meu orientador, que com seu conhecimento e sua paciência permitiu a elaboração desta Tese.

A Prof. Dra. Ligia Mathias que em muito colaborou de maneira decidida e espontânea.

Ao Prof. Dr. Saulo D. Passos, que iniciou este estudo e confiou sua continuidade a mim.

A Dra. Maria Carolina C. Felício, e todos colegas da Enfermaria de Retaguarda do PSI da Santa Casa de São Paulo, sem os quais nada disto seria possível.

A Prof. Dra. Maria Lucia B. Passarelli, diretora do Departamento de Pediatria e amiga, por seu incentivo e carinho.

A Maria Cândida Oliveira de Souza e Lourdes Rehder de A de Lima, assim como toda equipe VGDN/FAPESP – Grupo Instituto Adolfo Lutz por todo suporte laboratorial e incentivo para realização deste estudo.

A Ricardo Luiz Pereira Barreto pela amizade e incentivos durante este período.

Aos amigos e familiares pela compreensão e apoio nos bons e maus momentos.

Às crianças e responsáveis participantes deste estudo, que fazem com que todo este esforço faça sentido.

# SUMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Revisão da literatura .....	4
1.1.1 – Descoberta do Vírus Sincicial Respiratório.....	4
1.1.2 – Aspectos virais.....	5
1.1.2.1 – Classificação.....	5
1.1.2.2 – Estrutura viral e suas proteínas.....	6
1.1.3 – Transmissão viral.....	9
1.1.4 – Período de incidência do Vírus Sincicial Respiratório.....	10
1.1.5 – Patogênese e sintomatologia clínica.....	11
1.1.6 – Associação entre o Vírus Sincicial Respiratório e Asma.....	12
1.1.7 – Diagnóstico laboratorial.....	13
1.1.8 – Tratamento e profilaxia.....	15
1.1.9 – Epidemiologia.....	18
2. OBJETIVOS.....	23
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	24
3.1 – Seleção de pacientes.....	24
3.2 – Procedimentos.....	25
3.3 – Obtenção das amostras.....	27
3.4 – Processamento das amostras.....	27
3.5 – Variáveis analisadas.....	29
3.6 – Divisão dos pacientes em grupos.....	30
3.7 – Análise estatística.....	31
4. RESULTADOS.....	32
4.1 – Dados Gerais.....	32
4.1.1 – Dados Demográficos.....	32
4.1.2 – Tempo de Internação.....	33
4.1.3 – Sinais e sintomas de DATRI, tipos de diagnóstico de DATRI e pródromos de IVAS.....	34
4.1.4 – Antecedentes pessoais e familiares.....	35
4.1.5 – Resultado da IFI.....	36
4.1.6 – Evolução.....	36
4.2 – Comparação dos grupos quanto ao resultado da IFI para VSR.....	37
4.2.1 – Dados demográficos.....	37
4.2.2 – Tempo de internação.....	41
4.2.3 – Sinais e sintomas de DATRI, e tipos de diagnóstico de DATRI e pródromos de IVAS.....	41
4.2.4 – Antecedentes pessoais e familiares.....	44
4.2.5 – Evolução.....	45
4.3 – Comparação dos grupos quanto à presença de antecedentes pessoais específicos do grupo de risco de infecção por VSR.....	46
4.4 – Sazonalidade.....	47
5. DISCUSSÃO.....	50
6. CONCLUSÕES.....	60
7. ANEXOS.....	62
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
RESUMO.....	73
ABSTRACT.....	74

## 1. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas (IRA) constituem importante causa de morbidade e mortalidade em crianças menores que cinco anos de idade em todo mundo<sup>[1-3]</sup>. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, 2002, são responsáveis por até 3,96 milhões das mortes nesse faixa etária, sendo que até 95% se devem à Doença do Trato Respiratório Inferior (DTRI)<sup>[3]</sup>. Dois terços dessas mortes ocorrem em menores de um ano de idade e 90% em países em desenvolvimento<sup>[1, 2]</sup>.

O México e a América Central apresentam taxas elevadas de mortalidade devido as IRA<sup>[2]</sup>.

No México, a pneumonia foi a terceira causa de morte da população menor que um ano de idade, com taxas de 11,2/100.000 crianças nascidas vivas e de 8/100.000 crianças na idade pré-escolar. Na América Central, a média foi de 57/100.000 habitantes, variando de 10/100.000 habitantes na Costa Rica e 96/100.00 habitantes em Honduras. No Caribe a média foi de 58/100.000 habitantes, variando de 15/100.000 habitantes em Cuba a 96/100.000 habitantes no Haiti, segundo dados de 1999<sup>[2]</sup>.

As taxas de mortalidade devido à pneumonia, na América do Sul, atingem 59/100.000 habitantes, variando de 20/100.000 habitantes no Chile a 111/100.000 habitantes da Bolívia<sup>[2]</sup>.

No Brasil, a morbi-mortalidade por IRA também é elevada em crianças abaixo de cinco anos de idade. Em 2004, a mortalidade por causas respiratórias foi de cinco para 1000 nessa faixa etária, ficando em segundo lugar se excluídas as causas perinatais e malformações congênitas. No ano de 2005, ocorreram em torno de 575.000

internações por doença respiratória, em crianças menores que cinco anos de idade, sendo 185.000 no Sudeste. Somente no período de janeiro a setembro de 2006, os gastos do Ministério da Saúde foram de 135 milhões de reais com internações por bronquiolite e pneumonia em crianças menores que cinco anos de idade<sup>[4]</sup>.

Estima-se que 90% das IRA estão relacionadas a agentes virais<sup>[1, 2]</sup>. Os vírus são os mais freqüentes agentes etiológicos de infecções respiratórias agudas e são responsáveis por considerável morbidade e mortalidade em crianças, inclusive no Brasil<sup>[5]</sup>.

Os agentes virais mais freqüentes envolvidos em infecções respiratórias agudas são: Vírus Sincicial Respiratório (VSR), Vírus Influenza tipo A e B (FLU A/B), Vírus Parainfluenza (PIV), Adenovírus (AdV), e metapneumovírus humano (hMPV)<sup>[5]</sup>. O hMPV foi identificado mais recentemente, em 2001, por Hogen et al<sup>[6]</sup>.

O VSR é considerado o mais freqüente agente de IRA em lactentes e crianças, tem distribuição mundial e segue um padrão sazonal característico, circulando principalmente nos meses de inverno<sup>[1, 7-11]</sup>. O espectro de doenças produzidas pelo VSR inclui ampla coleção de sintomas respiratórios, desde rinite e otite média até pneumonia e bronquiolite, sendo as duas últimas associadas à alta morbidade e mortalidade<sup>[12]</sup>. O VSR é apontado como o agente etiológico de até 70% de todos os casos de bronquiolite, chegando a 80 a 100% dos casos nos meses de inverno<sup>[13, 14]</sup>.

Alguns grupos de crianças apresentam incidência mais elevada de infecção pelo VSR ou gravidade maior de doença e, por conseguinte, constituem grupos de risco. Fazem parte desse grupo de risco crianças prematuras, as com doença cardiopulmonar, as do sexo masculino, as que freqüentam creches, as que têm pais

tabagistas, as de família de baixa renda e crianças com ausência ou curto tempo de aleitamento materno<sup>[12, 15-18]</sup>.

A incidência anual global e mortalidade devido às infecções pelo VSR são estimadas, respectivamente, em 64 milhões e 160.000, e uma parcela dos doentes com IRA por VSR (0,5 a 2%) necessita internação<sup>[19, 20]</sup>.

Substancial aumento no número de admissões devido à bronquiolite por VSR tem sido documentado dos Estados Unidos e Canadá. Nos Estados Unidos o VSR é responsabilizado anualmente por 18.000 a 91.000 internações e 90 a 1900 óbitos. A taxa de incidência de infecção do trato respiratório inferior em crianças foi calculada em 37 por 1000 crianças por ano nos dois primeiros anos de vida (45 por 1000 crianças por ano em menores de seis meses de idade) e o risco para hospitalização em seis por 1000 crianças por ano (11 por 1000 crianças por ano nos seis primeiros meses de vida)<sup>[21]</sup>. Dois estudos nos EUA, sobre infecções por VSR em crianças no primeiro ano de vida, mostram respectivamente 40% e 33% de envolvimento do trato respiratório inferior e 1% e 1,6% de hospitalização. Ainda nos EUA, as internações por doenças relacionadas ao VSR custam 18 milhões de dólares anualmente, respondendo por 62% do custo total desta doença. Na Europa, o VSR responde por 42% a 45% das admissões hospitalares por DTRI em crianças menores de dois anos de idade, com populações internadas tendendo às de menor faixa etária e com maior gravidade da doença<sup>[21]</sup>.

Em países em desenvolvimento, há poucas pesquisas sobre a incidência e a evolução da infecção do trato respiratório pelo VSR em crianças. As taxas de hospitalização devido à infecção por VSR variam de 18 por 1000 crianças menores de

um ano beduínos no sul de Israel a 98 por 1000 crianças com idade superior a 18 meses na Colômbia<sup>[11]</sup>.

Os conhecimentos do padrão de infecção gerada por esse vírus, dos períodos de maior incidência deste, da sintomatologia resultante, dos métodos diagnósticos e do tratamento constituem elementos de importância para o médico responsável pelo atendimento e cuidado à população pediátrica, principalmente em hospitais de grande porte.

## **1.1 REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1.1 DESCOBERTA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO**

O Vírus Sincicial Respiratório Humano (VSR) foi isolado no ano de 1956 em um primata de laboratório que apresentava sintomatologia caracterizada por tosse, espirros e secreção nasal purulenta, sendo denominado agente da coriza do chimpanzé<sup>[19, 20, 22]</sup>. Posteriormente, o vírus foi isolado em crianças com quadro de pneumonia e laringotraqueobronquite, sendo que em 1957, Chanock et al demonstraram as semelhanças entre o vírus isolado em chimpanzés, com o isolado em crianças, descrevendo a apresentação clássica da doença causada pelo vírus<sup>[23-25]</sup>. Estudos *in vitro* demonstraram que esse agente tem a capacidade de induzir a formação de células gigantes sinciciais, e devido a sua afinidade pelo trato respiratório, foi denominado Vírus Sincicial Respiratório<sup>[18, 19, 22, 26]</sup>.

Estudos epidemiológicos de pesquisa sorológica realizados ainda neste período evidenciaram que a grande maioria das crianças já havia sido infectada com o VSR, antes mesmo de completarem quatro anos de idade. Estudos posteriores

demonstraram ainda que este se encontrava associado a infecções do sistema respiratório, especialmente de crianças<sup>[27]</sup>. Outros estudos demonstraram também que além de infecções em crianças, o VSR infecta populações específicas como pacientes imunocomprometidos, indivíduos idosos e pacientes transplantados, causando nestes últimos elevada taxa de mortalidade<sup>[28]</sup>.

Em nosso país, este vírus foi isolado primeiramente por Candeias, em 1964, em um estudo com 24 crianças com infecções respiratórias aguda, sendo quatro, com idade inferior a três meses de idade, infectadas por este vírus<sup>[29]</sup>.

## **1.1.2 ASPECTOS VIRAIS**

### **1.1.2.1 CLASSIFICAÇÃO**

O VSR pode ser classificado como sendo componente da ordem *Mononegavirales*, família *Paramyxoviridae*, subfamília *Pneumovirinae* e gênero *Pneumovirus*<sup>[19-21, 27]</sup>.

Incluído no gênero do pneumovírus, além de sua forma humana, foram identificados a forma bovina (bVSR) e em camundongos. Além disso, alguns estudos evidenciaram a presença de bVSR em espécies de caprinos e ovinos<sup>[22]</sup>.

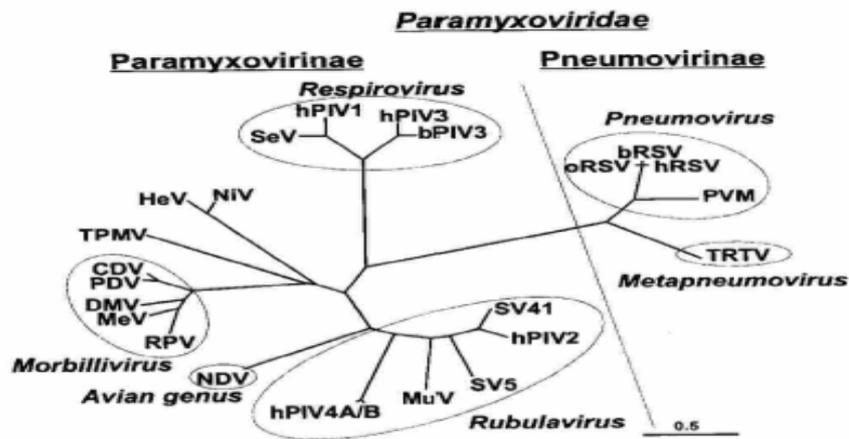


Figura 1 – Classificação dos membros da família Paramyxoviridae.  
Fonte: Feldman et al (2001)<sup>[27]</sup>.

### 1.1.2.2 ESTRUTURA VIRAL E SUAS PROTEÍNAS

O VSR apresenta em sua composição nucleocapsídeo de simetria helicoidal envelopado. Este se apresenta como sendo pleomórfico, com tamanho variável entre 150 a 300 nm. O envelope, componente da estrutura viral, é originado na membrana citoplasmática da qual este se hospeda, o que nos mostra a presença de lipoproteínas em sua constituição. No entanto, em sua superfície estão presentes glicoproteínas de origem viral, importantes no processo de aderência e invasão deste<sup>[30]</sup>.

O genoma deste vírus é formado por RNA de fita simples não segmentado de polaridade negativa, apresentando peso molecular em torno de  $5 \times 10^3$  KDa, contendo cerca de 15.200 nucleotídeos<sup>[31-33]</sup>. (Figuras 2 e 3). Este genoma codifica pelo menos 10 proteínas, sendo oito estruturais e duas não estruturais<sup>[1, 20, 34]</sup>.



Figura 2: Fotomicrografia do Vírus Sincicial Respiratorio<sup>[35]</sup>.

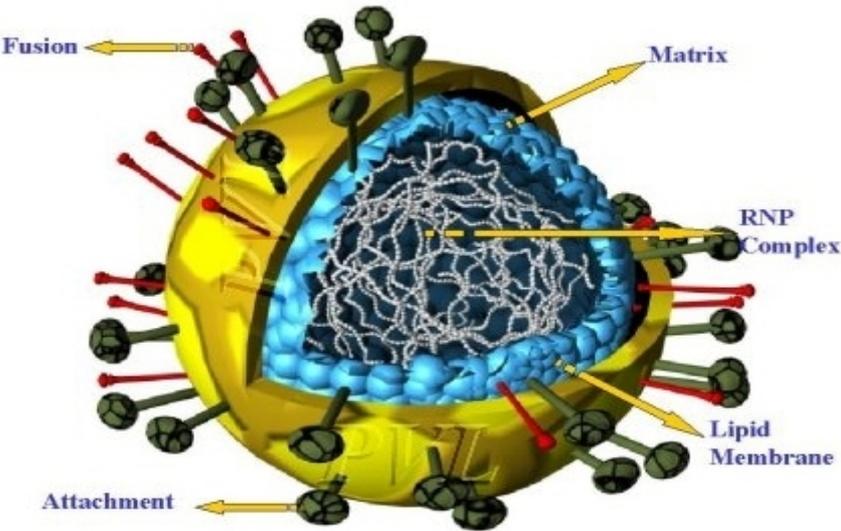


Figura 3: Modelo representativo do vírus respiratório sincicial humano<sup>[36]</sup>.

O Quadro 1 sumariza as características das proteínas do VSR.

QUADRO 1: Características e Funções das Proteínas do VSR

<b>Proteína</b>	<b>Função</b>	<b>Comentários</b>
<b>Não estruturais</b>		
NS1 e NS2	Associadas a efeito antagônico ao interferon <sup>[1, 20, 34]</sup>	
<b>Estruturais</b>		
<i>Superfície</i>		
Glicoproteína G	União do vírus com a célula do hospedeiro <sup>[37]</sup>	- Essencial para a propagação do vírus <i>in vitro</i> <sup>[38]</sup> - Sua variação de composição leva classificação do vírus em A e B <sup>[39]</sup>
Glicoproteína F	Penetração viral e fusão com a célula do hospedeiro <sup>[40]</sup>	- Anticorpos monoclonais específicos anti-F inibem a formação de sincícios em culturas de tecido <sup>[21]</sup>
Proteína SH ( <i>small hydrophobic</i> )	Função não esclarecida <sup>[41]</sup>	- Possivelmente auxilia na fusão <sup>[42]</sup>
<i>Matriz</i>		
Proteína M	Penetração viral <sup>[43]</sup> Inibe a transcrição da célula hospedeira <sup>[44]</sup>	- Forma revestimento que encobre a face interna do envoltório viral <sup>[43]</sup>
Proteína M <sub>2-1</sub>	Promove propagação viral <sup>[45]</sup>	- Altera a condição operacional de transcrição para replicação <sup>[45]</sup>
<i>Associadas ao RNA genômico</i>		
Proteínas N e P	Co-fatores da enzima polimerase viral <sup>[46]</sup>	
Proteína L	Principal subunidade da enzima RNA polimerase <sup>[46]</sup>	

### 1.1.3 TRANSMISSÃO VIRAL

Desde que o VSR foi descoberto, tem sido especulado se ele é transmitido primariamente pelos núcleos das gotículas ou pelo contato direto com as mesmas. No entanto foi demonstrado que há predomínio da transmissão pelo contato<sup>[1]</sup>.

Este vírus apresenta alta capacidade de sobrevivência, podendo sobreviver por um período superior a seis horas em uma grande variedade de locais, apresentando alta virulência e patogenicidade quando localizado em mucosas nasais e orais, qualquer que seja a fonte de infecção<sup>[47, 48]</sup>. O vírus sobrevive bem nos fômites tais como: roupas e aventais por mais de 45 minutos, conta-gotas, brinquedos, objetos sobre a mesa, estetoscópios e grades de berço por mais de seis horas, nas luvas cirúrgicas por uma hora e meia, em pijamas e lenços de papel por 45 minutos e na pele por mais de 20 minutos<sup>[1]</sup>.

Medidas de controle em hospitais devem ser tomadas para evitar a disseminação do vírus em crianças internadas, uma vez que mais de 45% dos contatos adquirem infecção<sup>[49]</sup>. As recomendações são para isolamento do paciente acometido em quarto separado individual ou em conjunto com outras crianças infectadas, técnicas de barreira (luvas, máscaras, aventais), seleção e separação de enfermeiras e restrição às visitas<sup>[49]</sup>. Medidas universais como lavagem das mãos são de fundamental importância.

#### 1.1.4 PERÍODO DE INCIDÊNCIA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Casos de surtos e epidemias pelo VSR são em geral identificadas na população pelo aumento do aparecimento de enfermidades como bronquiolite, asma e pneumonia, associado a um aumento no número de hospitalizações, especialmente em crianças, por sintomatologia respiratória inferior<sup>[50]</sup>.

Lactentes com idade inferior a três meses de idade, que se encontram submetidos à ventilação mecânica, em geral apresentam infecção pelo VSR<sup>[44]</sup>. Sabe-se ainda que em países em desenvolvimento há baixo nível de conhecimento a cerca do VSR<sup>[44]</sup>.

Em países de clima temperado, as epidemias de VSR ocorrem no inverno, de outubro até o começo da primavera, e nos países de clima tropical, a maior incidência se dá na estação chuvosa<sup>[20]</sup>. As epidemias de VSR duram cerca de cinco meses<sup>[20, 34]</sup>.

Em regiões de clima subtropical, como na Cidade de São Paulo, os surtos ocorrem nos meses de outono e inverno, com pico de incidência nos meses de maio e junho<sup>[51]</sup>. Vieira et al, 2002, em trabalho prospectivo realizado com lactentes internados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em conjunto com os Laboratórios de Virologia Clínica e Molecular do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, demonstrou picos de incidência de VSR, entre os meses de abril e julho nos anos de 1995 a 1997<sup>[52]</sup>.

Ambas as cepas de VSR, A e B, circulam durante um mesmo período epidêmico, mas os episódios atribuídos a cada cepa variam de um ano para outro, e de um local para outro<sup>[20]</sup>.

### 1.1.5 PATOGÊNESE E SINTOMATOLOGIA CLÍNICA

O VSR penetra no corpo humano através das membranas dos olhos, nariz e boca atingindo a mucosa respiratória<sup>[1, 20]</sup>. Seu período de incubação é estimado em cinco dias, podendo variar de dois a oito dias<sup>[20, 53]</sup>. No início da doença a replicação viral na nasofaringe é intensa, ocorrendo primariamente na camada superficial de células do epitélio respiratório, infectando também macrófagos e monócitos<sup>[20, 53]</sup>.

O mecanismo pelo qual o vírus se dissemina da via aérea superior para a via aérea inferior não é claro, presumindo-se disseminação pelo epitélio respiratório ou aspiração de secreções contaminadas<sup>[21]</sup>. O vírus pode migrar de célula para célula sem emergir no fluido extracelular, através da indução de fusão celular e formação de sincícios<sup>[21, 53]</sup>. Outra possibilidade de disseminação é a infecção de macrófagos pelo VSR, com migração para vias aéreas inferiores<sup>[53]</sup>.

O vírus tem efeito citopático direto sobre o epitélio respiratório e induz o recrutamento de células contíguas não infectadas com formação de sincícios, havendo destruição de células do epitélio ciliado com necrose e proliferação de epitélio bronquiolar, promovendo exposição de terminações nervosas colinérgicas a fatores irritantes, aumento da permeabilidade a antígenos e alérgenos e a perda de fatores derivados do epitélio, que são relaxantes na musculatura peri-brônquica, como o óxido nítrico<sup>[54]</sup>.

Após a incubação viral, a sintomatologia apresentada se caracteriza por secreção nasal de cor clara, tosse moderada e hipertermia baixa, podendo ocorrer sibilância em alguns casos<sup>[55]</sup>.

A maior parte das infecções causadas pelo VSR evolui com melhora em torno de uma a três semanas. Neste tipo de infecção pode ainda se fazer presente, quadros de anorexia, complicações do trato auditivo como, por exemplo, otite média, além do aparecimento de sinusite<sup>[50]</sup>.

### **1.1.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO E ASMA**

As infecções graves pelo VSR nos primeiros seis meses de vida têm sido relacionadas com chiado recorrente, associação que desaparece em 11 a 13 anos<sup>[21]</sup>.

Em estudo conduzido por Sigurs, 2005, foi demonstrado que crianças com bronquiolite por VSR severa na infância têm um significativo aumento na incidência de asma, comparados a pacientes controle do mesmo sexo e idade (11% versus 0% com um ano de idade, 23% versus 1% aos três anos de idade, e 23% versus 2% na idade de 7,5 anos)<sup>[56]</sup>. Na mesma coorte estudada aos 13 anos de idade, asma foi diagnosticada em 37% dos pacientes com antecedente de bronquiolite pelo VSR e 5,4% do grupo controle. Rinoconjuntivite alérgica esteve presente em 39% e 15%, respectivamente, e testes cutâneos alérgicos apresentaram maior incidência de positividade nos pacientes com antecedente de bronquiolite<sup>[57]</sup>.

Perez-Yarza et al, 2007, realizaram revisão sistemática sobre a relação entre infecção pelo VSR e desenvolvimento de asma na infância e verificaram que existe relação significativa entre a infecção pelo VSR em crianças e desenvolvimento posterior de episódios de sibilância ou asma. No entanto, os trabalhos encontrados tinham limitações metodológicas, segundo os autores, concluindo que seria necessário realizar

trabalhos com intervenções terapêuticas para reduzir a replicação viral e avaliar o impacto desta intervenção no futuro<sup>[58]</sup>.

Aceitando-se que bronquiolite pelo VSR e chiado recorrente na infância estão associados, permanece uma questão fundamental: a associação é causal, ou a bronquiolite age como um marcador de risco elevado para alergia e sibilância devido à disposição genética ou diminuição da reserva respiratória<sup>[59]</sup>? A administração de imunoglobulina anti-VSR para crianças de alto risco para doença do VSR diminui os escores de asma e reduz a atopia<sup>[60]</sup>. É possível que o anticorpo monoclonal anti-VSR (palivizumabe) também tenha efeitos benéficos em longo prazo, mas trabalhos ainda estão em andamento segundo Openshaw et al, 2005<sup>[21]</sup>.

### **1.1.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

O diagnóstico etiológico das infecções de trato respiratório agudo é baseado na sintomatologia apresentada pelo paciente, sobretudo em lactentes com quadro clínico de bronquiolite<sup>[61]</sup>. No entanto, a detecção acurada da etiologia viral é importante para guiar a terapia antiviral, prevenir disseminações intra-hospitalares, desencadear ações de vigilância, e em alguns casos, diminuir custos hospitalares e dias de internação. Utilizando-se métodos laboratoriais como a detecção de anticorpos fluorescentes e isolamento por culturas, os vírus têm sido detectados em 13 a 45% das crianças com sintomatologia respiratória<sup>[61]</sup>.

A sorologia é um bom método laboratorial para diagnóstico de infecção pregressa pelo VSR, no entanto, na prática clínica são utilizados métodos mais rápidos

e sensíveis, especialmente em lactentes jovens, que podem não apresentar aumento significativo das concentrações séricas de anticorpos<sup>[62]</sup>.

Para o diagnóstico do VSR a cultura é o padrão ouro<sup>[63]</sup>. As linhagens celulares utilizadas são: HEp-2 (células de carcinoma de laringe humano), HeLa (células de carcinoma de cérvix humano) e NCI-H292 (células de carcinoma epidermóide de pulmão humano)<sup>[63]</sup>. A sensibilidade da cultura varia de 60 a 90% e a especificidade está próxima a 100%<sup>[63, 64]</sup>. A coleta inapropriada, o transporte sem resfriamento, o congelamento das amostras e a contaminação, bem como a inoculação de células inadequadas, diminuem a sensibilidade da cultura. A identificação do efeito citopático em cultura leva de quatro a catorze dias, dificultando sua utilização na prática clínica diária<sup>[63, 64]</sup>.

As técnicas mais rápidas de diagnóstico consistem na detecção de antígenos virais. Pode ser realizada através de reação de imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI), que apresentam sensibilidade de 80% e especificidade de 90%<sup>[61, 64]</sup>. Desvantagens da imunofluorescência incluem necessidade de múltiplos reagentes que podem variar na sua sensibilidade, potencial variação na técnica de leitura, e a necessidade de um adequado número de células para examinar cada espécime<sup>[61]</sup>.

As técnicas de reação de cadeia de polimerase (PCR) têm aparecido em diversos estudos como sendo mais sensível que a imunofluorescência e cultura para o diagnóstico etiológico das infecções virais agudas<sup>[61]</sup>. O PCR é menos afetado pela qualidade do espécime e seu transporte. A tecnologia de *real-time* PCR determina resultados mais rápidos que o PCR convencional e proporciona a quantificação de um único ou múltiplos patógenos numa mesma amostra<sup>[61]</sup>.

Para coleta da secreção de nasofaringe, trabalho realizado por Hein et al em 2003 demonstrou que o aspirado de nasofaringe e swab nasal possibilitam a obtenção de amostra adequada para a detecção viral<sup>[65]</sup>.

### 1.1.8 TRATAMENTO E PROFILAXIA

O desenvolvimento de vacinas para prevenir o VSR tem sido complicado pelo fato que a resposta imune desempenha um importante papel na patogênese da doença<sup>[21]</sup>. Estudo de 1960 mostrou que crianças vacinadas com uma vacina com VSR inativado por formalina apresentaram doença mais severa na subsequente exposição ao vírus selvagem quando comparadas ao grupo que recebeu placebo; no grupo de crianças vacinadas houve 80% de hospitalização, contra 5 % no grupo controle<sup>[66]</sup>. Este aumento na gravidade da doença tem sido demonstrado em modelos animais e acredita-se ser resultado de níveis inadequados de anticorpos séricos neutralizantes<sup>[21]</sup>. Estudos recentes demonstraram que a vacina de vírus inativado produz uma grande resposta de linfócitos tipo 2 – helper (Th2), enquanto a vacina com vírus vivo induz aumento de linfócitos tipo 1 – helper (Th1). Essa resposta de Th2 parece estar relacionada à doença mais grave<sup>[20]</sup>.

A Ribavarina é um nucleosídeo sintético análogo e é a única droga antiviral licenciada para uso contra o VSR na forma inalatória<sup>[1]</sup>. Os primeiros ensaios clínicos foram efetuados em 1980 em pacientes com infecção do trato respiratório inferior que não necessitaram de ventilação mecânica<sup>[1]</sup>. Sua ação mostrava uma redução na gravidade (redução na necessidade de oxigênio e de ventilação mecânica) e duração da doença, bem como na quantidade de vírus nos pulmões<sup>[1, 20]</sup>. No entanto, estudos

subseqüentes, mesmo em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, não conseguiram reproduzir estes efeitos<sup>[1, 67]</sup>. Apesar destes dados desencorajadores, a Academia Americana de Pediatria recomenda que seu uso seja considerado no tratamento de alguns casos de bebês menores de seis semanas hospitalizados com doença muito grave, crianças com doença de base e pacientes imunodeprimidos. Deste modo, a Ribavarina não deve ser usada como tratamento rotineiro em crianças sob ventilação pulmonar mecânica ou não, com infecção pelo VSR<sup>[1]</sup>.

A gravidade da bronquiolite pelo VSR tem sido associada com baixos níveis de retinol, mas ensaios clínicos em crianças hospitalizadas com bronquiolite pelo VSR têm mostrado que não há efeitos benéficos com a suplementação de Vitamina A<sup>[1]</sup>.

Até que um antiviral seguro e eficaz seja desenvolvido para o tratamento de infecções pelo VSR, a prevenção com anticorpos anti-VSR parece ser a abordagem mais aceitável, havendo dois produtos atualmente aprovados para utilização na profilaxia anti-VSR<sup>[67]</sup>:

- RSV-IGIV (RespiGam<sup>®</sup>) que é um concentrado de imunoglobulina hiperimmune policlonal obtido de plasma humano. A administração mensal de doses de 750 mg/kg tem sido demonstrada como eficaz na redução de internações e número de dias de hospitalização com oxigênio, mas é um produto derivado de sangue, com alta viscosidade, o que requer uma administração de volume muito alto, e necessita ser infundido sob vigilância médica<sup>[67]</sup>;

- Palivizumabe (Synagis<sup>®</sup>) é um anticorpo monoclonal humanizado que age diretamente no epitopo antigênico A da proteína F do VSR, que foi aprovado em 1998 para a profilaxia de crianças de alto risco para infecções pelo vírus. O produto é 50-100 vezes mais potente que o RSV-IGIV e tem sido usado com sucesso no mundo todo.

Sua administração também é mensal, mas na dosagem de 15 mg/kg e aplicado por via intramuscular. A limitação de sua aplicação é o alto custo de cada dose<sup>[67]</sup>.

Uma versão melhorada do palivizumabe, designada MEDI-524, encontra-se em fase III de avaliação clínica, é 70 vezes mais potente na ligação com a proteína F, e além de prevenir a disseminação viral para o trato respiratório inferior, inibe a replicação nasal do VSR<sup>[67]</sup>.

No Brasil, tem sido recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), baseada em estudos randomizados e controlados, o uso de Palvizumabe na dosagem de 15 mg/kg/dose, a cada 30 dias, iniciando antes da sazonalidade do vírus, para grupos específicos de crianças<sup>[68]</sup>. A recomendação se aplica para crianças menores de dois anos de idade, com doença pulmonar crônica, que necessitem de tratamento nos seis meses anteriores ao início do período da sazonalidade, prematuros com idade gestacional menor que 28 semanas, durante a primeira sazonalidade do VSR, quando esta ocorre durante os primeiros 12 meses de vida, e em crianças menores de dois anos de idade com cardiopatia congênita cianótica ou cardiopatias com hipertensão pulmonar severa ou em tratamento para insuficiência cardíaca congestiva. A sazonalidade considerada pela SBP vai dos meses de maio a setembro<sup>[68]</sup>.

Estudos duplamente encobertos, controlados com utilização de placebo e Palvizumabe têm demonstrado sucesso na prevenção de infecções pelo VSR, sobretudo nas populações de risco, com grande eficácia em prematuros, mas menor em crianças com cardiopatia ou displasia broncopulmonar<sup>[69, 70]</sup>.

A despeito de sua eficácia e segurança, permanece uma questão muito importante na utilização de Palvizumabe, o custo, o que limita sua aplicação em crianças de alto risco para desenvolvimento de doença grave pelo VSR<sup>[20]</sup>.

### 1.1.9 EPIDEMIOLOGIA

Um estudo para determinar etiologia de infecção respiratória viral em crianças foi conduzido por Iwane et al, 2004, com pacientes residentes nas cidades norte-americanas de Monroe, Nova York e Davidson, Tennessee no período compreendido entre outubro de 2001 e setembro de 2002. Todas as crianças internadas por infecção respiratória aguda ou com quadro febril, menores de cinco anos de idade, foram incluídas neste estudo e tiveram material de nasofaringe coletado e submetido à cultura viral e PCR para as etiologias virais mais comuns. O objetivo deste estudo foi determinar o impacto das infecções virais e as taxas de admissão hospitalar relacionadas aos vírus. Foram então incluídas 592 crianças de 812 elegíveis, sendo identificado pelos métodos usados, VSR em 20% dos casos, FLU em 3%, PIV em 7%, outros vírus em 36% e 39% dos pacientes não tiveram vírus identificados. A taxa de hospitalização por infecções respiratórias agudas em menores de cinco anos foi de 18 para 1000, sendo que o vírus mais prevalente foi o VSR, com taxa de positividade de 3,5 para 1000. Foram notadas taxas diferentes para diferentes faixas etárias, sendo 13 para 1000 em menores de um ano de idade<sup>[71]</sup>.

Wolf et al, 2006, incluíram em estudo sobre etiologia de infecções respiratórias virais em crianças menores de cinco anos, 516 pacientes admitidos na enfermaria pediátrica do Centro Médico da Universidade de Soroka em Israel, entre novembro de 2001 e outubro de 2002. As amostras de secreção de rinofaringe foram submetidas a PCR para hMPV, e imunofluorescência direta para FLU A/B, AdV, PIV e VSR. Variáveis demográficas como sexo e idade, além de quadro clínico foram comparados. As incidências foram de 20% das amostras positivas para VSR, 13% para hMPV, 15%

para FLU A, 7% para PIV e 2% para Adv. O pico de incidência de todas as etiologias ocorreu entre os meses de novembro e março, com exceção do PIV que apresentou pico também entre junho e julho <sup>[72]</sup>.

Macedo et al, 2003, conduziram estudo na cidade de Pelotas – RS, incluindo 650 crianças menores de um ano de idade, com quadro respiratório, internadas em quatro hospitais da região, em enfermarias ou unidade de terapia intensiva, no período compreendido entre agosto de 1997 e julho de 1998. Das 650 crianças incluídas, 608 (93,5%) tiveram secreções de nasofaringe submetidas a imunofluorescência direta, com positividade de 30,7% para VSR. Esse estudo demonstrou uma incidência anual de hospitalização por doença respiratória aguda na região, de 13,9%, e a maior ocorrência de isolamento de VSR ocorreu entre os meses de julho e outubro <sup>[73]</sup>.

No período de janeiro a dezembro de 2000, Rodrigues et al, 2004, coletaram secreção de nasofaringe de crianças que foram atendidas na Unidade Materno Infantil da Universidade do Pará, em Belém, com idade entre zero e dois anos, com sintomas de IRA. Foram incluídas 101 crianças, cuja secreção foi submetida a IFI e cultura para vírus. Esses pacientes não necessariamente foram internados, e o diagnóstico mais freqüente foi o de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) em 71,3% dos casos seguidos de asma em 17,8% dos casos. O vírus mais prevalente foi o VSR com 13,9% de positividade, seguido por FLU com 5,9% e PIV com 2% <sup>[74]</sup>.

Na cidade de Botucatu, São Paulo, no período de setembro de 2000 a novembro de 2001, foram coletadas 84 amostras de secreção de nasofaringe de crianças internadas no Hospital da Faculdade de Medicina, com idade inferior a dois anos de idade, em estudo realizado por Bosso et al, 2004. As amostras foram submetidas a IFI e PCR para VSR. A positividade foi de 18%, sendo que 80% dos

casos positivos eram de crianças menores de seis meses de idade. A maior circulação de vírus ocorreu entre os meses de maio e julho<sup>[75]</sup>.

Estudo conduzido por Costa et al, 2006, com pacientes atendidos na cidade de Uberlândia, Minas Gerais, coletou material de nasofaringe de 379 crianças atendidas em pronto-atendimento, enfermarias, unidade de terapia intensiva pediátrica e neonatal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, com infecção respiratória aguda, na faixa etária até cinco anos de idade, entre os anos de 2001 e 2004. O material foi submetido a IFI e RT-PCR. Cerca de 75% das amostras foram positivas, sendo 29,6% positivas para Rinovírus, 26,4% para VSR, 9,5% para FLU, 6,3% para PIV e 3,7% para AdV. A maior incidência de VSR se deu entre os meses de abril e julho nos quatro anos de estudo. Os diagnósticos mais associados ao VSR foram bronquiolite e broncopneumonia/pneumonia. Neste estudo, aproximadamente metade das infecções pelo VSR ocorreram em menores de seis meses de idade, demonstrando que essas crianças são as mais vulneráveis às infecções pelo VSR a despeito da presença de anticorpos maternos<sup>[5]</sup>.

Outro estudo conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia em Minas Gerais por Calegry et al, 2005, no período de abril de 2000 a junho de 2003, coletou 317 amostras de crianças menores de 54 meses de idade atendidas com IRA no serviço de emergência, na enfermaria e nas unidades de terapia intensiva (UTI) pediátrica e neonatal. As amostras foram submetidas a IFI para VSR e a positividade foi de 24%. O diagnóstico mais freqüente encontrado foi de bronquiolite, infecção do trato respiratório superior e pneumonia. O pico de incidência do VSR ocorreu nos meses março, abril e maio<sup>[76]</sup>.

D'Elia et al, 2005, conduziram estudo na cidade do Rio de Janeiro, nos anos de 1997 e 1998, coletando material de nasofaringe de crianças internadas por quadro respiratório agudo em dois hospitais da cidade, nos meses de maio, junho e julho. Os pacientes incluídos tinham até 12 meses de idade, e foram excluídos pacientes com cardiopatia congênita, imunodeficiência primária ou adquirida, displasia broncopulmonar, fibrose cística, história de prematuridade ou que não apresentavam quantidade mínima de secreção de nasofaringe para pesquisa viral. Foram então incluídas 89 crianças, cuja secreção foi submetida a IFI. Os resultados obtidos foram 47,1% de positividade para VSRH, 16% para PIV tipo III e 2% para FLU A [8].

Moura et al, 2003, conduziram estudo na cidade de Salvador, Bahia, entre os meses de janeiro e dezembro de 1998, analisando 482 casos de infecções respiratórias agudas de crianças atendidas na emergência e enfermarias do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, da Universidade Federal da Bahia. A população estudada tinha menos de cinco anos de idade, quadro de infecção respiratória aguda, e as amostras de secreção de nasofaringe coletadas foram submetidas a IFI e cultura de células, sendo considerada positiva se algum dos vírus pesquisados fosse positivo em qualquer um dos métodos. Os vírus encontrados foram o VSR em 54,5% dos casos positivos, seguido do FLU A em 17,5%, PIV tipo III em 16,2%, AdV em 7,2%, FLU B em 3,8% e PIV tipo I em 0,6%. A maior frequência de VSR ocorreu nos meses de março a julho [77].

Vieira em 2004, em tese de doutorado realizada no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março de 1999 e junho de 2000, com crianças internadas por IRA, menores de um ano de idade, incluiu 192 pacientes dos quais foram coletadas amostras de secreção de nasofaringe. As secreções foram submetidas

à imunofluorescência direta e cultura em meios celulares. Foram obtidas 60,9% de amostras positivas para VSR. Os diagnósticos mais freqüentes foram bronquiolite, pneumonia, bronquiolite e pneumonia, bebê chiador, bebê chiador e pneumonia e coqueluche. Quanto à sazonalidade, houve predomínio de positividade de VSR entre os meses de abril e junho nos dois anos <sup>[19]</sup>.

Outro estudo realizado por Vieira et al, 2002, no Hospital Universitário do Hospital das Clínicas de São Paulo demonstra que ao longo dos anos de 1995 e 1999, que as amostras positivas para VSR ocorreram entre os meses de abril e julho <sup>[52]</sup>.

## 2 OBJETIVOS

- A) Avaliar a frequência de vírus respiratório em crianças internadas no Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo com quadro respiratório;
- B) Avaliar características clínicas das crianças com infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório;
- C) Determinar os diagnósticos mais frequentes nas internações por infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório;
- D) Avaliar características da evolução clínica durante a internação desses pacientes, quanto à necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva e evolução para óbito;
- E) Avaliar a sazonalidade do VSR em nosso meio e compará-la com a sazonalidade encontrada na literatura.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODO**

Após aprovação pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ANEXO I), foram incluídas neste estudo prospectivo de prevalência, crianças hospitalizadas por doença respiratória aguda no período de fevereiro de 2005 a setembro de 2006.

O estudo foi conduzido no Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, hospital que presta atendimento de nível terciário, localizado na região central da capital paulista.

Toda a análise laboratorial foi realizada no Instituto Adolfo Lutz, como parte da integração da Santa Casa de São Paulo à Rede de Diversidade Genética de Vírus (VGDN, sigla para Viral Genetic Diversity Network). Todo material utilizado para coleta de secreções, assim como os custos com laboratório tiveram apoio financeiro externo da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

#### **3.1 SELEÇÃO DE PACIENTES**

Foram incluídas no presente estudo crianças internadas na Enfermaria de Retaguarda do Pronto-Socorro Infantil do Departamento de Pediatria após um período não maior que 24h, de domingo à sexta-feira de manhã, exceto feriados \*, com:

---

\* Os pacientes foram incluídos sempre nas manhãs de segunda à sexta-feira, com exceção de feriados com o objetivo de proporcionar a chegada e processamento do material coletado ao laboratório no mesmo dia da coleta.

- Idade inferior a 60 meses de idade;
- Doença aguda do trato respiratório inferior (DATRI), definida pela presença de dois ou mais sinais de comprometimento das vias aéreas inferiores (com disfunção respiratória caracterizada por cansaço, e/ou taquipnéia, e/ou sibilos e/ou crepitação ao exame físico);
- Pródromos de IVAS (coriza, espirros e/ou obstrução nasal);
- Pacientes com período máximo de doença de cinco dias, por história clínica relatada pela mãe ou responsável.

Critérios de exclusão do estudo:

- Internação às sextas-feiras após as 12h, sábados e feriados;
- Não concordância do responsável em participar da pesquisa;
- Resultado da imunofluorescência indireta (IFI) inconclusivo (laudo do Instituto Adolfo Lutz).

### **3.2 PROCEDIMENTOS**

A seqüência a seguir descrita foi realizada sempre pelo pesquisador responsável, algumas vezes auxiliado por outro médico assistente do Departamento de Pediatria, pertencente ao grupo da Enfermaria de Retaguarda do Pronto Socorro Infantil.

Após internação na Enfermaria de Retaguarda do Pronto-Socorro Infantil do Departamento de Pediatria, feito diagnóstico de DATRI pelo Médico Assistente do Departamento de Pediatria e confirmado pelo pesquisador, foi realizada avaliação inicial das crianças de acordo com os critérios de inclusão e exclusão já explicitados.

Após a seleção das crianças, foi feito contato direto com os responsáveis legais dos pacientes, informado aos mesmos os objetivos da pesquisa e solicitada a adesão dos mesmos. Para aqueles que concordaram foi requerida a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO II). A partir deste momento estas crianças foram incluídas na pesquisa.

A seguir, foi preenchido um protocolo (ANEXO III) com as seguintes informações:

- Data de internação;
- Características demográficas: data de nascimento; idade e sexo;
- Dados da história clínica: tosse, coriza, espirros, febre, falta de ar, apnéia e obstrução nasal;
- Dados do exame físico: sibilos, dispnéia, cianose, tiragens e batimento de asa nasal;
- Diagnóstico clínico do tipo de DATRI;
- Antecedentes pessoais: cardiopatia, prematuridade, broncodisplasia, doença do refluxo gastro-esofágico, ou outras doenças;
- Antecedentes familiares: tabagismo e sintomas sugestivos de atopia (asma, dermatite e rinite).

### **3.3 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS**

Após preenchimento do protocolo, foi colhido espécime através da aspiração de secreção de nasofaringe. Instilou-se cerca de um mililitro (ml) de solução de Ringer na narina do paciente. Com sonda uretral número seis acoplada a equipo de soro cortado e conectado a vácuo foi aspirada quantidade de secreção suficiente para preencher parte do equipo cortado. Da outra narina foi colhida secreção em coturete, que foi imediatamente transferido para frasco contendo um ml de solução de Ringer. O material colhido foi acondicionado em gelo e transportado para o Instituto Adolfo Lutz – setor de virologia.

A obtenção da amostra foi realizada pelo pesquisador, que foi treinado pela equipe do laboratório, além de um médico assistente do Departamento de Pediatria, também devidamente treinado. Durante toda a condução do estudo houve contato direto com o laboratório quanto à qualidade dos espécimes coletados.

As amostras foram enviadas ao laboratório do Instituto Adolfo Lutz sempre no mesmo dia da coleta para processamento em até quatro horas após a coleta. Qualquer material que não foi processado no prazo acima descrito foi descartado e feito nova coleta na manhã seguinte.

### **3.4 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS**

O aspirado e o meio contendo o coturete foram misturados, homogeneizados e tratados com  $1000 \text{ U.ml}^{-1}$  de penicilina e  $1000 \mu.\text{ml}^{-1}$  de estreptomicina. Após 30 minutos e a quatro graus Celsius as amostras com três ml foram separadas em quatro

alíquotas: 900 µL para inoculação em cultura de células; 1500 µL para imunofluorescência indireta (IFI); 250 µL para reação em cadeia de polimerase. O restante foi congelado a menos 70 graus Celsius após adição em meio de congelamento.

As alíquotas destinadas a IFI foram inicialmente centrifugadas a 450 x g por 10 minutos e lavadas duas vezes com PBS 0,01 M, pH de 7,2, retirando-se o excesso de muco durante as lavagens. O sedimento foi ressuspensão em 250 a 300 µL de PBS e aplicado em orifícios de lâminas de imunofluorescência, de forma a obter, com um aumento de 100 vezes, 20 células por campo.

Para cada amostra, tanto de material para a IF quanto para a cultura, foram preparadas lâminas de triagem a fim de detectar a presença de vírus. Em casos positivos foram coradas para identificar diferentes vírus respiratórios (painéis de sete vírus), com anticorpos monoclonais específicos para VSR, FLU A/B, PIV 1, 2 e 3 e AdV, segundo as técnicas pré-estabelecidas (kit comercial *Chemicon International*®). Em casos positivos para VSR foi corada uma lâmina com seis orifícios destinados à tipagem, sendo dois para o grupo A, dois para o grupo B e dois para controle negativo.

Este estudo somente considerou os resultados da IFI, cujo resultado foi disponibilizado pela equipe do laboratório no mesmo dia da coleta.

Constaram ainda das informações do protocolo, que foram preenchidas durante o período de internação do paciente:

- Destino do paciente: manutenção na enfermaria ou internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI);
- Evolução: alta ou óbito;

- Resultado da Imunofluorescência Indireta;
- Tempo de internação.

Todas as crianças foram submetidas a tratamento e seguimento de acordo com o padrão do Departamento de Pediatria.

### **3.5 VARIÁVEIS ANALISADAS:**

- Características demográficas: data de nascimento; idade; faixa etária; sexo;
- Sazonalidade (nº. Casos. Mês<sup>-1</sup>)
- Tempo de internação;
- Resultado da Imunofluorescência Indireta;
- Sinais e sintomas de DATRI;
- Diagnóstico clínico do tipo de DATRI;
- Pródromos de IVAS;
- Antecedentes pessoais: cardiopatia, prematuridade, broncodisplasia, doença do refluxo gastro-esofágico, outras doenças;
- Antecedentes familiares de tabagismo e sugestivos de atopia;
- Destino do paciente: manutenção na enfermaria ou internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI);
- Evolução: alta ou óbito.

### 3.6 DIVISÃO DOS PACIENTES EM GRUPOS

Os pacientes foram considerados em grupos específicos, dependendo da variável a ser estudada. Assim, foram divididos de acordo com:

- Faixa etária;
- Resultado da IFI para VSR positiva ou negativa:  $G_{VSR\oplus}$ ;  $G_{VSR}$  ;
- Presença de antecedentes pessoais específicos de grupo de risco de infecção por VSR<sup>[12, 15]</sup>:  $G_{Risco\oplus}$ ;  $G_{Risco}$  - pacientes com um ou mais dos antecedentes pessoais específicos a seguir descritos, foram considerados pertencentes ao Grupo de Risco de infecção por VSR:
  - Prematuridade (relatado na história, sem diferenciação quanto à Idade Gestacional e que no momento da inclusão apresentavam idade inferior a dois anos de idade);
  - Broncodisplasia (prematuros que apresentavam quadros pulmonares de repetição e pacientes submetidos a longos períodos de ventilação pulmonar mecânica com seqüela pulmonar, caracterizada por chiados recorrentes e/ou alterações radiológicas necessitando tratamento nos últimos seis meses);
  - Cardiopatia congênita com hiperfluxo pulmonar;
  - Quadros de imunidade comprometida.

### **3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística constou de três fases:

Fase 1 – análise da amostra como um todo, de acordo com as variáveis estudadas;

Fase 2 – divisão da amostra de acordo com o critério prova de IFI para VSR (positiva ou negativa) e análise comparativa das variáveis estudadas;

Fase 3 – divisão da amostra de acordo com o critério Grupo de Risco (positivo ou negativo) e análise comparativa das variáveis estudadas.

Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ .

Para a análise estatística, os dados foram codificados e enviados ao banco eletrônico de dados do Sigma Stat versão 3.5 e para elaboração de gráficos foi utilizado o Sigma Plot 10.0. e o Excel.

## 4 RESULTADOS

Durante o período de fevereiro de 2005 a setembro de 2006 foram incluídas na pesquisa 460 crianças, sendo excluídas cinco, por apresentarem resultados inconclusivos na IFI, ficando um total de 455 pacientes.

### 4.1 DADOS GERAIS

#### 4.1.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Da casuística de 455 pacientes, 211 (46,37%) eram do sexo feminino e 246 (53,63%) do sexo masculino.

A idade média da população incluída no estudo foi de 12,52 meses com desvio-padrão de 12,76 e mediana de 7,90 meses. O número total de pacientes em cada faixa etária e a respectiva porcentagem podem ser observados na Tabela 1.

TABELA 1. Número total de pacientes e porcentagem em cada faixa etária (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	<b>nº. pacientes</b>	<b>%</b>
Faixa etária <sub>0-1</sub>	306	67,25
Faixa etária <sub>1-2</sub>	77	16,92
Faixa etária <sub>2-3</sub>	36	7,91
Faixa etária <sub>3-4</sub>	21	4,62
Faixa etária <sub>4-5</sub>	15	3,30
TOTAL	455	100

Faixa etária<sub>0-1</sub> = 0 a 11 meses e 29 dias; Faixa etária<sub>1-2</sub> = 12 meses a 23 meses e 29 dias; Faixa etária<sub>2-3</sub> = 24 meses a 35 meses e 29 dias; Faixa etária<sub>3-4</sub> = 36 meses a 47 meses e 29 dias; Faixa etária<sub>4-5</sub> = 48 meses a 59 meses e 29 dias.

Em virtude da faixa etária de 0 a 11 meses e 29 dias apresentar 306 casos (67,25% do total) foi feito gráfico apenas com essa faixa, subdividindo-a a cada três meses mês (gráfico 1).

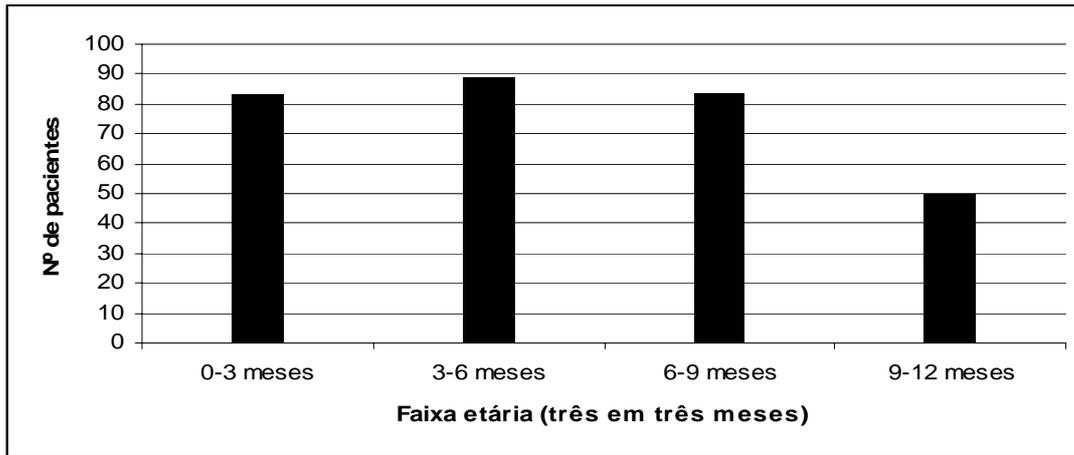


GRÁFICO 1 – Distribuição dos pacientes da faixa etária<sub>0-1</sub> (0 a 11 meses e 29 dias) de três em três meses. (Santa Casa de São Paulo, 2007).

#### 4.1.2 TEMPO DE INTERNAÇÃO

Os dados referentes ao tempo de internação dos pacientes estudados encontram-se na Tabela 02.

TABELA 02. Valores máximo, mínimo e mediana do tempo de internação (dias) dos pacientes estudados (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	Mediana	Média	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo
Tempo de internação	5,0	10,5	15,9	1	150

#### 4.1.3 SINAIS E SINTOMAS DE DATRI, TIPOS DE DIAGNÓSTICO DE DATRI E PRÓDROMOS DE IVAS.

As tabelas 03, 04 e 05 apresentam, respectivamente, os números totais e porcentagens dos sinais e sintomas de DATRI nos pacientes estudados, dos tipos de diagnósticos de DATRI e dos pródromos de IVAS nos pacientes estudados.

TABELA 03. Número total e porcentagem dos sinais e sintomas de DATRI nos pacientes estudados (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	<b>total</b>	<b>presente</b>	<b>% presente</b>	<b>ausente</b>	<b>% ausente</b>
Tosse	455	426	93,63	34	7,47
Febre	455	284	62,41	176	38,68
Falta de Ar	455	326	71,64	134	29,45
Apnéia	455	17	3,73	443	97,36
Sibilos	455	250	54,94	210	46,15
Dispnéia	455	265	58,24	195	42,85
Cianose	455	36	7,91	424	93,18
Tiragens	455	185	40,65	275	60,43
Batimento Asa Nasal	455	64	14,06	396	87,03

TABELA 04. Número total e porcentagem de tipos de diagnóstico de DATRI nos pacientes estudados (Santa Casa de São Paulo, 2007).

<b>Diagnóstico</b>	<b>Nº. total</b>
Broncoespasmo	231
Pneumonia não alveolar	192
Bronquiolite	112
Pneumonia alveolar	40
Mal asmático	9
Síndrome coqueluxóide	7
Laringite	3

TABELA 05. Número total e porcentagem de pródromos de IVAS nos pacientes estudados (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	<b>total</b>	<b>presente</b>	<b>% presente</b>	<b>ausente</b>	<b>% ausente</b>
Coriza	455	248	54,50	207	45,49
Espirros	455	54	11,86	401	88,13
Obstrução Nasal	455	101	22,19	354	77,80

#### 4.1.4 ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES

A tabela 06 apresenta o número total e a porcentagem de antecedentes mórbidos pessoais na população estudada, os quais ocorreram em 249 pacientes (54,13%).

TABELA 06. Número total e porcentagem de antecedentes mórbidos pessoais nos pacientes estudados (Santa Casa de São Paulo, 2007).

<b>Antecedentes pessoais</b>	<b>Nº. total</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Bebê chiador	66	14,51
Doença cardíaca	41	9,01
Prematuridade	37	8,13
DRGE	33	7,25
BDP	28	6,15
Asma	25	5,49
Outras doenças	19	4,18
Nenhum	206	45,27
<b>Total</b>	<b>455</b>	<b>100,00</b>

BDP = broncodisplasia; DRGE = doença do refluxo gastro-esofágico

Na tabela 07 pode-se observar o número total e porcentagem dos pacientes com história familiar de tabagismo e sugestiva de atopia.

TABELA 07. Número total e porcentagem de pacientes com história familiar de tabagismo e sugestiva de atopia (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	<b>total</b>	<b>presente</b>	<b>% presente</b>	<b>ausente</b>	<b>% ausente</b>
Atopia	455	132	29,01	323	70,98
Tabagismo	455	59	12,96	396	87,03

#### 4.1.5 RESULTADO DA IFI

Dos 455 pacientes, 130 (28,57%) tiveram resultado positivo da IFI para VSR e 325 (71,42%) negativo. A tabela 08 mostra o resultado da IFI de secreção de nasofaringe para todos agentes estudados, incluindo o VSR.

TABELA 08. Resultado da Imunofluorescência Indireta (número total e porcentagem) em todos pacientes estudados (Santa Casa de São Paulo, 2007).

<b>Resultado da IFI</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Negativo	277	60,88
Vírus Sincicial Respiratório	130	28,57
Parainfluenza 1,2 e 3	27	5,93
Influenza A e B	15	3,30
Adenovírus	6	1,32
Total	455	100,00

#### 4.1.6 EVOLUÇÃO

Na população estudada houve 44 pacientes que necessitaram internação em UTI (9,56%). Evoluíram a óbito 11 pacientes (2,39%), enquanto o restante teve alta hospitalar (97,61%).

## 4.2 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS QUANTO AO RESULTADO DA IFI PARA VSR

### 4.2.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à variável sexo, nos grupos positivos e negativos para VSR (tab.09)

TABELA 09. Distribuição dos pacientes com IFI para VSR positiva e negativa em relação ao sexo e resultado do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	<b>G<sub>VSR+</sub> (n=130)</b>		<b>G<sub>VSR-</sub> (n=325)</b>	
	n	%	n	%
Sexo Feminino	64	49,23%	147	45,23%
Sexo Masculino	66	50,76%	178	54,76%

p= 0,504 (Teste de Qui-Quadrado)

G<sub>VSR+</sub>= Grupo VSR Positivo

G<sub>VSR-</sub>= Grupo VSR Negativo

A comparação da mediana da idade dos pacientes dos grupos G<sub>VSR+</sub> e G<sub>VSR-</sub> mostrou diferença estatisticamente significativa (p = 0,045) (Tab. 10 e Gráfico 1)

TABELA 10. Valores máximo, mínimo e mediana da idade dos pacientes dos grupos G<sub>VSR+</sub> e G<sub>VSR-</sub> e resultado do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	<b>Mediana (meses)</b>	<b>Valor Mínimo</b>	<b>Valor Máximo</b>
G <sub>VSR+</sub>	7,50	0,03	50,93
G <sub>VSR-</sub>	7,90	0,23	59,80

p= 0,045 (Teste de Mann-Whitney)

G<sub>VSR+</sub>= Grupo VSR Positivo

G<sub>VSR-</sub>= Grupo VSR Negativo

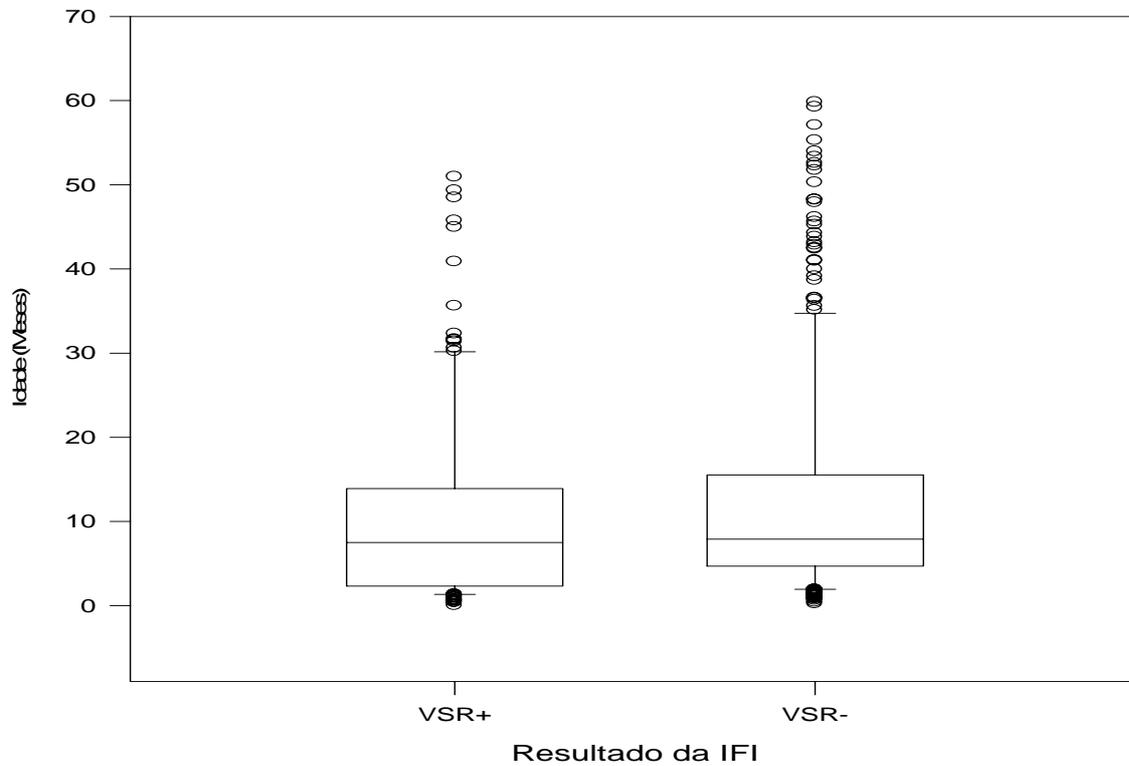


GRÁFICO 1: Box-Plot com a distribuição de idade em meses nos Grupos VSR+ (VSR positivos) e VSR – (VSR Negativo) ( Santa Casa de São Paulo,2007)

A divisão dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  de acordo com a faixa etária em anos pode ser observada na tab.11 e gráfico 2. A análise estatística ( $\chi^2$ ) não mostrou diferença significativa.

TABELA 11. Distribuição dos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  de acordo com a faixa etária em anos, resultado do teste estatístico empregado e Risco Relativo no Intervalo de Confiança de 95% (Santa Casa de São Paulo, 2007).

(anos)	$G_{VSR+}$		$G_{VSR-}$		p	Risco Relativo
	nº total	porcentagem (%)	nº total	porcentagem (%)		
0-1	92	70,77	214	66,67	0,36	0,85 – 1,63
1-2	20	15,38	57	17,27	0,17	0,59 – 1,34
2-3	12	9,23	18	5,45	0,22	1,44 – 2,29
3-4	3	2,31	24	6,97	0,064	0,13 – 1,10
4-5	3	2,31	12	3,64	0,57	0,25 – 1,93

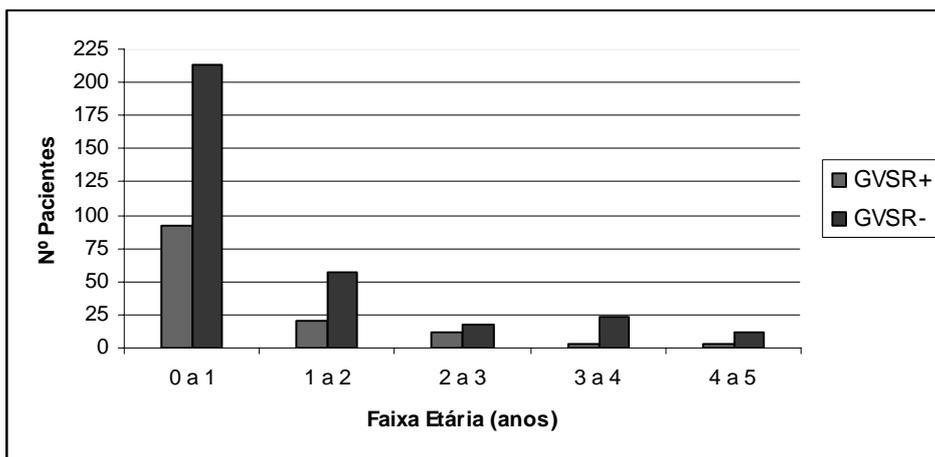


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  (Grupo VSR Positivo) e  $G_{VSR-}$  (Grupo VSR Negativo) de acordo com a faixa etária (anos). (Santa Casa de São Paulo, 2007).

Na tabela 12 e gráfico 3 são apresentados os resultados da distribuição de três em três meses dos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  da faixa etária de 0 a 11 meses e 29 dias. A análise estatística ( $\chi^2$ ) mostrou diferença significativa ( $p < 0,001$ ) para faixa etária de zero a três meses.

TABELA 12. Distribuição de três em três meses dos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  da faixa etária de 0 a 11 meses e 29 dias, resultado do teste estatístico empregado e Risco Relativo no Intervalo de Confiança de 95% (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	$G_{VSR+}$	$G_{VSR+}$	$G_{VSR-}$	$G_{VSR-}$	<b>p</b>	<b>Risco Relativo</b>
	nº total	porcentagem (%)	nº total	porcentagem (%)		
0-3	40	43,48	43	20,09	<0,001	1,49 – 2,86
3-6	18	19,57	71	33,17	0,234	0,38 – 0,93
6-9	13	14,13	71	33,17	<0,001	0,43 – 0,74
9-12	21	22,83	29	13,55	0,065	1,03 – 2,22

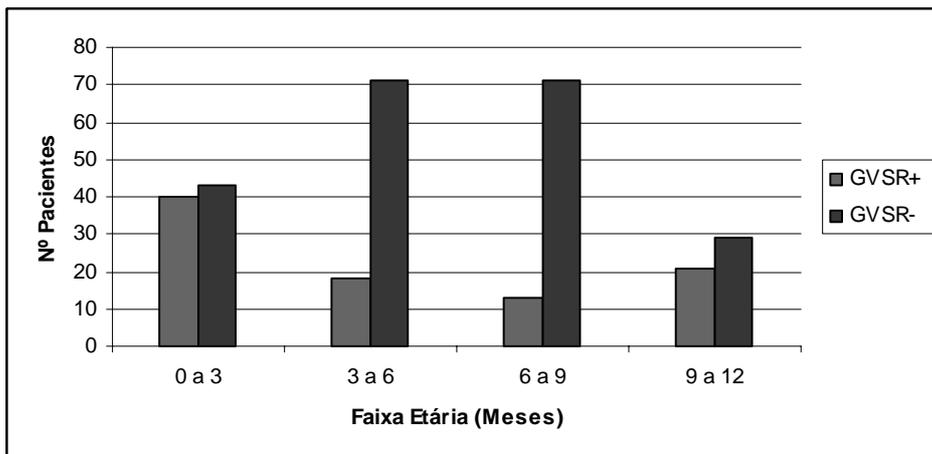


Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  de acordo com a faixa etária (meses). (Santa Casa de São Paulo, 2007).

#### 4.2.2 TEMPO DE INTERNAÇÃO

A mediana do tempo de internação em dias, foi 5,50 no grupo  $G_{VSR+}$  e 5,00 no grupo  $G_{VSR-}$ , não havendo diferença estatisticamente significativa (teste de Mann Whitney -  $p = 0,6524$ ) (tab. 13).

TABELA 13. Valores máximo, mínimo e mediana do tempo de internação (dias) dos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultado do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007)

(dias)	Mediana	Valor Mínimo	Valor Máximo
$G_{VSR+}$	5,5	1,00	114,0
$G_{VSR-}$	5	1,00	150,0

$p=0,6524$  (Teste de Mann Whitney)

$G_{VSR+}$ = Grupo VSR Positivo

$G_{VSR-}$ = Grupo VSR Negativo

#### 4.2.3 SINAIS E SINTOMAS DE DATRI, E TIPOS DE DIAGNÓSTICO DE DATRI E PRÓDROMOS DE IVAS

A tabela 14 apresenta os números totais e porcentagens dos sinais e sintomas de DATRI nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (teste de Fisher). Pode-se observar que houve diferença significativa apenas no sintoma cianose, com maior frequência no grupo  $G_{VSR-}$  ( $p=0,019$ ).

TABELA 14. Número total e porcentagem dos sinais e sintomas de DATRI nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	$G_{VSR+}$		$G_{VSR-}$		teste de Fisher
	presente	% presente	presente	% presente	p
Tosse	124	95,38	302	91,52	0,171
Febre	86	66,15	198	60,00	0,242
Falta de Ar	100	76,92	224	67,88	0,081
Apnéia	3	2,31	14	4,24	0,418
Sibilos	64	49,23	186	56,36	0,178
Dispnéia	78	60,00	187	56,67	0,531
Cianose	4	3,08	32	9,70	0,019
Tiragens	57	43,85	128	38,79	0,343
Batimento Asa Nasal	16	12,31	48	14,55	0,654

$G_{VSR+}$ = Grupo VSR Positivo

$G_{VSR-}$ = Grupo VSR Negativo

Em relação aos tipos de diagnóstico de DATRI nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$ , a tab.15 mostra os resultados e os valores do teste estatístico empregado, verificando-se diferença significativa nas freqüências de bronquiolite e de broncoespasmo entre os dois grupos estudados.

TABELA 15. Número total e porcentagem dos principais tipos de diagnóstico de DATRI nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	$G_{VSR+}$		$G_{VSR-}$		teste de Fisher
	presente	% presente	presente	% presente	p
Broncoespasmo	56	32,75	175	43,31	0,023
Pneumonia não alveolar	60	35,08	132	32,67	0,642
Bronquiolite	47	47,58	65	16,08	0,002
Pneumonia alveolar	8	4,67	32	7,93	0,223

$G_{VSR+}$ = Grupo VSR Positivo

$G_{VSR-}$ = Grupo VSR Negativo

A tabela 16 apresenta os números totais e porcentagens de pródromos de IVAS nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (teste de Fisher).

TABELA 16. Número total e porcentagem de pródromos de IVAS nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	$G_{VSR+}$		$G_{VSR-}$		teste de Fisher
	presente	% presente	presente	% presente	p
Coriza	73	56,15	175	53,03	0,604
Espirros	14	10,77	40	12,12	0,749
Obstrução Nasal	34	26,15	67	20,30	0,172

$G_{VSR+}$ = Grupo VSR Positivo

$G_{VSR-}$ = Grupo VSR Negativo

#### 4.2.4 ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES

A tabela 17 apresenta o número total e a porcentagem de antecedentes mórbidos nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (teste de Fisher). Não foi verificada diferença significativa em relação a qualquer dos antecedentes pessoais analisados.

TABELA 17. Número total e porcentagem de antecedentes mórbidos pessoais nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

Antecedentes pessoais	$G_{VSR+}$		$G_{VSR-}$		teste de Fisher p
	presente	% presente	presente	% presente	
Bebê chiador	14	10,77	52	15,76	0,186
Doença cardíaca	7	5,38	34	10,30	0,104
Prematuridade	12	9,23	25	7,58	0,570
DRGE	9	6,92	25	7,58	1,000
BDP	6	4,62	22	6,67	0,518
Asma	4	3,08	21	6,36	0,252
Outras doenças	6	4,62	12	3,64	0,601

BDP = broncodisplasia; DRGE = doença do refluxo gastro-esofágico

$G_{VSR+}$  = Grupo VSR Positivo

$G_{VSR-}$  = Grupo VSR Negativo

Na tabela 18 pode-se observar o número total e porcentagem dos pacientes com história familiar de tabagismo e sugestiva de atopia, observando-se diferença significativa em relação ao antecedente de tabagismo na família, mais freqüente no grupo  $G_{VSR-}$  ( $p=0,036$ ).

TABELA 18. Número total e porcentagem de antecedentes mórbidos familiares de tabagismo e sugestiva de atopia nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	$G_{VSR+}$		$G_{VSR-}$		Teste de Fisher p
	presente	% presente	presente	% presente	
Atopia	38	29,23	93	28,18	0,819
Tabagismo	11	8,46	53	16,06	0,036

#### 4.2.5 EVOLUÇÃO

Na população estudada houve 44 pacientes que necessitaram internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (9,7%). No grupo  $G_{VSR+}$ , a proporção foi de 9,20% de internação em UTI e 9,80% no grupo  $G_{VSR-}$ . Ao compararmos as freqüências e proporções de internação em UTI nos grupos VSR positivo e VSR negativo não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,979$  – Teste do Qui-Quadrado). O Risco Relativo foi de 0,95 (0,50 – 1,76), no IC 95% (Vide Tabela 19).

TABELA 19. Número total e porcentagem de pacientes que necessitaram internação em UTI nos pacientes dos grupos  $G_{VSR+}$  e  $G_{VSR-}$  e resultados do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	$G_{VSR+}$		$G_{VSR-}$	
	n	%	n	%
UTI+	12	9,20%	32	9,80%
UTI-	118	90,80%	293	90,20%
	130		325	

$p = 0,979$  (Teste do Qui-Quadrado)

$G_{VSR+}$ = Grupo VSR Positivo

$G_{VSR-}$ = Grupo VSR Negativo

### 4.3 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS QUANTO À PRESENÇA DE ANTECEDENTES PESSOAIS ESPECÍFICOS DE GRUPO DE RISCO DE INFECÇÃO POR VSR

Os pacientes com antecedentes pessoais específicos de grupo de risco de infecção por VSR constituíram 74 dos 455 pacientes (16,26%), sendo 26 prematuros (idade inferior a dois anos de idade), 14 com BDP, 32 com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar e dois com quadros de imunidade comprometida (um paciente com leucemia em tratamento quimioterápico e um paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)).

Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação da frequência de IFI positiva para VSR no Grupo de Risco (16 pacientes - 21,62%) e na população fora do Grupo de Risco (114 pacientes - 29,93%) ( $p = 0,191$  - Teste de Qui-Quadrado).

Com relação à frequência de internação em UTI e óbitos dos pacientes com IFI positiva para VSR ( $G_{VSR+}$ ), houve quatro internações (25%) e um óbito (6,25%) em 16 pacientes do Grupo de Risco e oito internações (7,02%) e um óbito (0,88%) em 114 pacientes não pertencentes ao Grupo de Risco. O teste exato de Fisher apontou  $p$  de **0,0417**, com Risco Relativo de **3,28 (1,25-8,59)**, no IC de 95% (tab. 20).

TABELA 20. Número total e porcentagem de pacientes do  $G_{VSR+}$  pertencentes ou não ao Grupo de Risco (GR) que evoluíram a óbito e necessitaram Internação em UTI e resultados dos testes estatísticos utilizados (Santa Casa de São Paulo, 2007).

	$G_{Risco+}$ (n=16)		$G_{Risco-}$ (n=114)		$p^*$	Risco Relativo
Óbito	1	6,25%	1	0,88%	0,231	4,27 (0,99-18,47)
Internações em UTI	4	25,00%	8	7,02%	0,041	3,28 (1,25 - 8,59)

\*Teste Exato de Fisher

$G_{VSR+}$ = Grupo VSR Positivo

$G_{VSR-}$ = Grupo VSR Negativo

Analisando-se separadamente os pacientes do Grupo de Risco ( $G_{\text{Risco}^{\oplus}}$ ), a mediana do dias de internação foi de 5,50 para os dois grupos  $G_{\text{VSR}^+}$  e  $G_{\text{VSR}^-}$ .

Comparando-se os pacientes do Grupo de Risco ( $G_{\text{Risco}^{\oplus}}$ ) com resultado da IFI para VSR negativa e positiva, verificou-se que seis (11%) pacientes do grupo  $G_{\text{VSR}^-}$  e quatro (25%) do grupo  $G_{\text{VSR}^+}$  ficaram internados em UTI, mostrando não haver diferença estatisticamente significativa ( $p=0,203$ ), sendo o Risco Relativo 2,20 (0,88 – 5,50).

Evoluíram a óbito 11 pacientes (2,41%) dos 455, sendo dois (1,54%) no grupo  $G_{\text{VSR}^+}$  e nove (2,77%) no grupo  $G_{\text{VSR}^-}$ . Não houve no entanto diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,736$ ), Risco Relativo de 0,63 (0,18 – 2,23) (Tab. 21).

TABELA 21. Número total e porcentagem de pacientes que foram a óbito nos grupos  $G_{\text{VSR}^+}$  e  $G_{\text{VSR}^-}$  e resultado do teste estatístico empregado (Santa Casa de São Paulo, 2007).

Óbito	$G_{\text{VSR}^+}$		$G_{\text{VSR}^-}$	
Positivo	2	1,54%	9	2,77%
Negativo	128	98,46%	316	97,23%
	130		325	

$p = 0,736$

$G_{\text{VSR}^+}$ = Grupo VSR Positivo

$G_{\text{VSR}^-}$ = Grupo VSR Negativo

#### 4.4 SAZONALIDADE

O pico de incidência do Vírus Sincicial Respiratório ocorreu nos meses de outono e inverno no período em que foi conduzido o estudo. No ano de 2005 o pico de

seleção de pacientes e coleta de secreções teve início no mês de março, indo até o mês de julho. Já no ano de 2006, o pico de coleta se iniciou em abril e foi até julho.

A positividade de VSR acompanhou os picos de incidência de coleta, com maior positividade entre os meses de março e julho de 2005 e março e julho de 2006, conforme demonstrado na tab. 22 e no Gráfico 2.

TABELA 22: Comparação em número absoluto dos casos coletados e dos casos VSR positivos ao longo do período do estudo (Santa Casa de São Paulo, 2007).

$G_{VSR+}$  (Grupo VSR positivo)/ pac. (pacientes)

	fev/05	mar/05	abr/05	mai/05	jun/05	jul/05	ago/05	set/05	out/05	nov/05
Nº. $G_{VSR+}$	0	7	7	3	8	9	5	4	1	4
Nº. total pac.	11	19	28	15	33	17	20	16	6	14
	dez/05	jan/06	fev/06	mar/06	abr/06	mai/06	jun/06	jul/06	ago/06	set/06
Nº. $G_{VSR+}$	0	0	0	10	26	24	4	9	6	2
Nº. total pac.	7	1	3	44	57	69	39	32	14	10

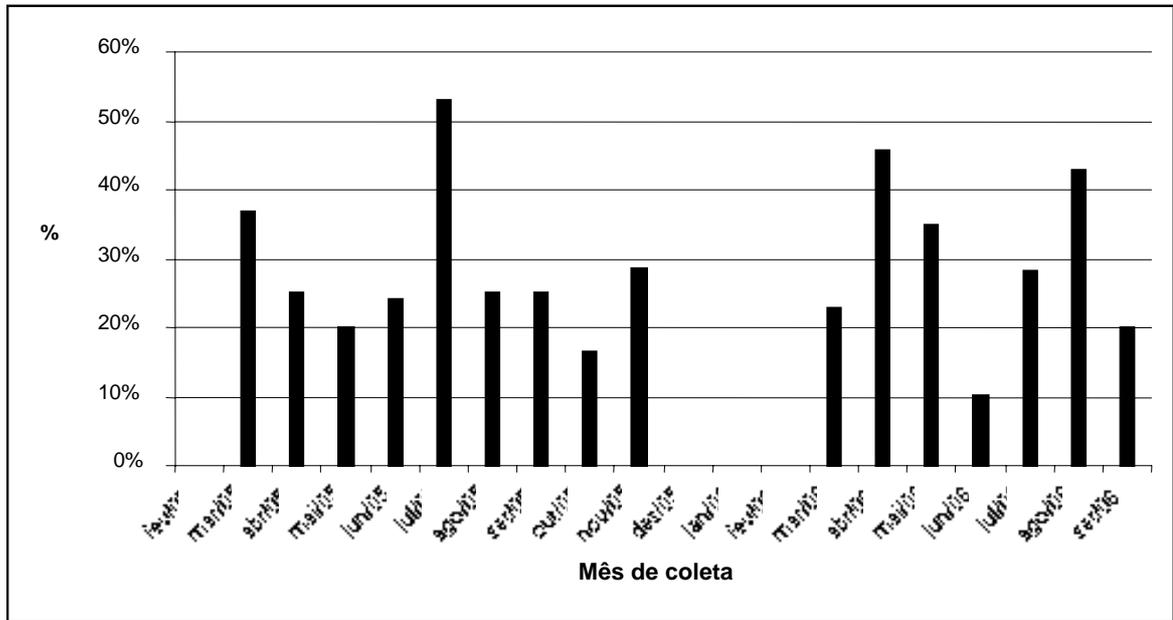


GRAFICO 4: Porcentagem dos casos com IFI positivas para VSR em cada mês (Santa Casa de São Paulo, 2007).

## 5 DISCUSSÃO

Durante o período de janeiro de 2005 e setembro de 2006 conduzimos no Departamento de Pediatria e Puericultura da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo estudo sobre a etiologia viral de infecções respiratórias agudas, com ênfase na análise da prevalência de VSR na população estudada, as características clínicas determinadas por sua infecção e a evolução dos pacientes afetados.

A população estudada foi a de crianças menores de cinco anos de idade internadas da enfermaria de Retaguarda do Pronto Socorro Infantil de nosso hospital, que se caracteriza por atendimento de nível terciário à população da região central e zona norte da cidade de São Paulo. O atendimento terciário se dá a crianças de zero a 14 anos de idade, havendo sido internados neste período uma média de 380 pacientes a cada mês. Entre janeiro de 2005 e setembro de 2006 foram internadas 6409 crianças menores que cinco anos de idade, sendo 1151 com DATRI.

Ao delimitarmos nossa população, utilizamos critérios semelhantes a de autores que também estudaram o mesmo assunto, limitando-se a crianças menores de cinco anos de idade com quadro de doença respiratória aguda<sup>[2, 5, 13, 71, 76-80]</sup>. Tal delimitação permitiu um estudo mais amplo das etiologias virais em infecções respiratórias agudas estendendo a população estudada além daquela em que a incidência de VSR é sabidamente maior (menores de um ano de idade).

A DATRI foi caracterizada pela presença de sinais de disfunção respiratória caracterizada por cansaço e/ou taquipnéia, e/ou sibilos e/ou crepitação obtidos ao exame físico de admissão, demonstrando o acometimento de vias aéreas inferiores.

Foi também critério de inclusão a presença de pródromos de IVAS, visto que o VSR inicia seu ciclo infeccioso acometendo as vias aéreas superiores<sup>[1, 20, 53]</sup>. A delimitação do tempo de doença em cinco dias coincide com o tempo médio de incubação demonstrado na literatura<sup>[1, 20, 53]</sup>.

A imunofluorescência é um método laboratorial utilizado na detecção viral, com sensibilidade de 80% e especificidade de 90% na detecção do VSR<sup>[81]</sup>. A utilização de cultura no diagnóstico da infecção por esse vírus, apesar de ser o padrão ouro, tem suas limitações, sendo a principal, o tempo para a observação do efeito citopático do vírus nas células, que é de em média 14 dias, inviabilizando sua utilização na prática clínica diária<sup>[63, 64]</sup>. Já as técnicas de PCR e RT-PCR, que vêm sendo cada vez mais utilizadas, apesar da melhor sensibilidade e especificidade que a IF, tem sua limitação no custo. Outra limitação do PCR seria a possibilidade de baixos títulos de vírus na amostra coletada ou contaminação com outros agentes. Já os testes sorológicos poderiam aumentar a sensibilidade na detecção de vírus, mas implica em punção venosa, o que pode levar a resistência por parte dos responsáveis, seja para diagnóstico, seja para estudos epidemiológicos<sup>[71]</sup>. Parece bem aceitável a utilização de IFI e IFD para diagnóstico de infecção pelo VSR, assim como a coleta de secreção de nasofaringe é efetiva e praticamente inócua à criança.

Dividimos a população estudada em faixas etárias de um em um ano e notamos que 306 (67,25%) dos pacientes eram menores de um ano de idade.

Os vírus foram causa de IRA em 39,2% dos pacientes. A prevalência de VSR foi de 28,5%, sendo este o agente viral mais isolado. Na literatura, a prevalência de vírus como agente de IRA varia de 23,8 a 75%<sup>[2, 5, 13, 71, 74, 77]</sup>. Já o VSR é apontado como o principal agente de IRA em vários estudos e sua prevalência varia de 17,4% a

73,3%<sup>[2, 5, 8, 10, 11, 13, 19, 51, 71, 73-75, 77-79, 82-84]</sup>. Essas variações se devem a diferenças nos diversos estudos como o perfil das populações incluídas, a idade desta população, o local de atendimento destes pacientes, a época do ano em que o estudo foi conduzido e sua duração, o método laboratorial empregado no isolamento viral e os vírus estudados.

Na população total incluída neste estudo a taxa de negatividade para qualquer vírus foi de 60,88%, o que pode ser considerada alta. Mas em estudos já citados no parágrafo anterior, em que a população estudada tinha um limite de idade de até cinco anos, a negatividade foi semelhante. Se considerarmos a faixa etária até seis meses, a positividade para VSR foi de 50,8%, e na população até um ano de idade, a taxa de positividade para este agente foi de 30%. De todo modo, ao compararmos a positividade para VSR nas diferentes faixas etárias divididas de um em um ano não encontramos diferença. Já se dividirmos esta população de até um ano de idade em faixas etárias de três em três meses, encontramos diferença estatisticamente significativa, com maior positividade (43,48%) na faixa etária de zero a três meses (**p<0,001**).

Com relação à variação de prevalência de VSR encontrado nos estudos, outro fator importante é o desenho do estudo. Assim, encontramos prevalências baixas, como 13%, no estudo conduzido por Nascimento et al, 1991, no Rio de Janeiro, que incluiu crianças atendidas tanto em Unidade Básica de Saúde, quanto na emergência, ou ainda internados, ressaltando que a prevalência entre os pacientes internados foi maior (23,5%)<sup>[78]</sup>. sendo neste caso semelhante aos 28,5% encontrados no presente estudo. Prevalência de 15,8% foi apontada por Rodrigues et al, 2004, em trabalho

realizado em Centro de Saúde Escola em Belém do Pará, no ano de 2000, com crianças menores de dois anos de idade<sup>[74]</sup>.

Já D'Elia et al, 2005, realizaram estudo no qual foram incluídos 89 lactentes, menores de 1 ano de idade, hospitalizados em dois centros da região metropolitana do Rio de Janeiro, somente nos meses de maior incidência de VSR (entre maio e julho), em dois anos consecutivos e obtiveram prevalência de 47,1% para VSR<sup>[81]</sup>. Neste último estudo houve exclusão dos pacientes que não apresentavam uma mínima quantidade de secreção nasal necessária para a pesquisa viral o que é apontado pelos autores como uma possível causa para a alta prevalência encontrada. Outro fator que colaborou para essa alta prevalência, foi o local de seleção (pacientes internados), a idade da inclusão (menores de um ano de idade) e a época da inclusão, que coincide com a maior incidência de VSR na cidade do Rio de Janeiro.

Prevalências altas também foram encontradas por Vieira et al, 2004, em estudo que incluiu lactentes internados em hospital da Cidade de São Paulo, com doença respiratória aguda, menores de um ano de idade, e utilizou IFD e Cultura como métodos laboratoriais. A incidência de VSR nesta população foi de 60,9%<sup>[19]</sup>. Em nosso trabalho, a prevalência para VSR em menores de um ano de idade foi de 30%.

Outro autor, Pitrez et al, 2005, aponta incidência de 73,3% de VSR, ao estudar lactentes menores de seis meses de idade, internados, com diagnóstico de bronquiolite no Rio Grande do Sul<sup>[85]</sup>. Este autor somente incluiu crianças com bronquiolite, e não com outras DATRI, de modo diferente ao presente trabalho que incluiu crianças com qualquer tipo de DATRI. Ainda assim, obtivemos uma prevalência de VSR de 50,8%.

Em nosso estudo, a prevalência de VSR foi de 28,5%, tendo sido incluídos pacientes menores de cinco anos de idade internados. Costa et al, 2006, estudaram

etiologia viral de infecções respiratórias agudas, e o VSR foi o agente mais isolado, com prevalências de 26,4%. Esse autor incluiu 379 pacientes menores de cinco anos de idade, atendidos na emergência além dos internados em UTI ou enfermaria, utilizando a IFI e o PCR como método diagnóstico<sup>[5]</sup>. Caley et al, 2005, conduziu estudo em Uberlândia, Minas Gerais, com 317 crianças menores de 54 meses de idade, internadas ou atendidas em emergência, utilizando-se de IFI, e a prevalência de VSR foi de 24%<sup>[76]</sup>. Stralioto et al, 2002, em estudo conduzido em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, incluiu 862 crianças menores de cinco anos de idade, internadas ou atendidas na emergência e a prevalência de VSR foi de 26,2%<sup>[79]</sup>.

Talvez, o melhor local para seleção de pacientes, seja a unidade de atendimento de emergência e as enfermarias de pediatria, locais aonde chegam os pacientes com sintomatologia de IRA com acometimento de trato respiratório inferior, como aqueles com bronquiolite ou pneumonia. Deve-se ressaltar que uma porcentagem significativa das crianças com infecção por VSR, que apresentam quadros leves ou até mesmo assintomáticos, não procuram atendimento médico. A literatura estima que as internações em infecções pelo VSR ocorram em 0,5 a 2% dos casos<sup>[20]</sup>.

Quando analisamos estudos que investigaram outros agentes virais, podemos citar o de Costa et al, 2006, que pesquisou a incidência de Rinovírus além dos vírus aqui pesquisados e a incidência deste foi maior que a do VSR (29,6% X 26,4%)<sup>[5]</sup>. Já Wolf et al, 2006, analisaram também a presença de hMPV em crianças menores de cinco anos de idade internadas na enfermarias pediátricas do Hospital da Universidade de Soroka em Israel, entre novembro de 2001 e outubro de 2002. Ainda assim, o VSR foi o agente viral mais prevalente nesse estudo (20%), seguido do hMPV (13%), tendo sido utilizado a IFI e o PCR<sup>[13]</sup>. Não pesquisamos a presença de Rinovírus e nem no

hMPV, esse último apontado como uma importante etiologia de infecções respiratórias agudas.

A proporção entre sexo feminino e masculino no grupo  $G_{VSR+}$  foi 0,96:1, semelhante à da literatura<sup>[2, 77]</sup>. Wolf et al, 2006, demonstraram proporções de sexo feminino:masculino de 0,66:1 em seu estudo<sup>[13]</sup>.

Quando analisamos as médias e medianas de idade neste trabalho, encontramos valores mais baixos no grupo  $G_{VSR+}$ , além de significância estatística ao compararmos a faixa etária que vai de zero a três meses com as demais faixas etárias e mesmo se compararmos com o número total de casos menos a faixa comparada. Outras faixas etárias com diferença estatisticamente significativa foram a que vai de seis a nove meses, e que vai de nove a doze meses, mas nestas faixas, a positividade para VSR foi significativamente menor.

Se compararmos esses dados com os da literatura, encontramos que há predominância de incidência de VSR nas faixas etárias mais baixas. No estudo conduzido por Moura et al, 2003, que estudou etiologia viral de infecções respiratórias agudas em crianças menores de cinco anos de idade, a maior incidência de IRA viral ocorreu no primeiro ano de vida, sendo o VSR o vírus mais freqüentemente isolado e mais especificamente até os seis meses de idade<sup>[77]</sup>. No estudo de Bosso et al, 2004, que pesquisou o VSR em crianças de até dois anos de idade na cidade de Botucatu, São Paulo, 80% dos casos positivos para VSR tinham menos de um ano de idade<sup>[75]</sup>, devendo ser considerado que a faixa etária em nosso caso foi mais ampla. O estudo de Costa et al, 2006, que estudou diversas etiologias virais em pacientes menores de cinco anos de idade em Uberlândia, Minas Gérias, mostrou maior positividade de VSR na faixa etária que vai de zero a três meses, como em nosso trabalho<sup>[5]</sup>. Iwane et al,

2004, ao estudar etiologia viral de infecções respiratórias agudas em menores de cinco anos de idade, encontrou que mais da metade dos casos de VSR positivos eram menores que seis meses de idade e 80% destes casos eram menores que um ano de idade<sup>[71]</sup>. Na nossa casuística, 44% dos pacientes VSR positivos eram menores que seis meses de idade e 70% eram menores de um ano de idade. De qualquer forma, não houve diferença estatisticamente significativa ao compararmos a positividade para VSR nos menores que um ano e nos maiores que um ano. Analisando cada faixa etária, a positividade em nossa casuística foi maior nas crianças menores que 3 meses de idade e tendeu a diminuir com a progressão desta, mas houve uma alta prevalência de VSR na faixa etária que vai de nove a doze meses de idade não explicada.

Analisando a sazonalidade para VSR no presente estudo, essa vai ao encontro da literatura para uma cidade como a de São Paulo, em que o pico de incidência ocorre nos meses frios e secos, correspondendo a abril, maio, junho e julho<sup>[5, 8, 19, 51, 76, 78, 80, 84, 86]</sup>. com pico no mês de maio . O pico de incidência de VSR em países de clima temperado como os Estados Unidos também ocorre nos meses mais frios do ano <sup>[71]</sup>. Como o Brasil tem uma extensão continental, variações na sazonalidade são encontradas, como a demonstrada por Moura et al, em Salvador, onde a maior incidência de VSR se deu ao longo da estação chuvosa, que vai até os meses de julho e agosto, com pico de incidência em julho <sup>[77]</sup>. Já em Pelotas, Rio Grande do Sul, trabalho conduzido por Macedo et al, 2003, demonstrou picos de incidência no mês de setembro<sup>[73]</sup>. Cabe ressaltar que no ano de 2005, não encontramos um pico de incidência como o esperado, pois houve uma diminuição da inclusão de pacientes justamente no mês de maio.

A ocorrência sazonal de VSR é um reconhecido aspecto epidemiológico, mas não há uniformidade em todas as regiões. Os trabalhos conduzidos na Cidade de São Paulo, assim como no Rio de Janeiro, demonstram picos de incidência nos meses de março até agosto, com pico em maio, o que é esperado em uma cidade de clima subtropical<sup>[8, 51, 78]</sup>. Em países da América Latina ocorrem picos de incidência nos meses de inverno, como visto na Argentina<sup>[10]</sup>, e no Uruguai<sup>[83]</sup>. No México, trabalho conduzido por Cabello et al, 2006, demonstra picos de incidência de VSR na primavera<sup>[2]</sup>. Em São Paulo, não podemos associar os picos de incidência do VSR à estação chuvosa ou aos meses mais frios, havendo maior incidência nos meses mais secos, quando há maior concentração de poluentes no ar<sup>[51]</sup>. Na Bahia, os picos de incidência ocorrem na estação chuvosa<sup>[77]</sup>.

Os dados de sazonalidade apresentados no presente estudo levantam duas questões importantes: 1) Qual seria o melhor mês para o início de profilaxia? 2) É possível considerarmos uma sazonalidade única para um país como o Brasil? Para o Estado de São Paulo, deveríamos iniciar a profilaxia no mês de março, ou até mesmo fevereiro, se levarmos em conta os dados do presente trabalho e os de outros autores que estudaram a sazonalidade em nosso Estado. Ao considerarmos a sazonalidade proposta pela SBP, estaríamos iniciando a profilaxia com Palivizumabe no mês de abril. Quanto à outra questão, temos que considerar que há variações regionais de sazonalidade expostas no parágrafo anterior. Assim fica reforçada a necessidade de manutenção de estudos epidemiológicos para determinar a melhor época para realização de profilaxia com imunoglobulina e quais as populações que se beneficiariam de seu uso.

A literatura aponta que há maior risco para evolução grave em paciente pertencente a grupos de risco, sobretudo os prematuros, os com cardiopatia congênita com hiperfluxo pulmonar e os com displasia broncopulmonar [12, 15-17]. No presente trabalho, as crianças do Grupo de Risco necessitaram mais de internação em UTI quando do grupo  $G_{VSR+}$ , comparado à necessidade de internação em UTI nos pacientes do grupo  $G_{VSR+}$  fora do Grupo de Risco. Não encontramos taxas de óbito maior na população do Grupo de Risco VSR positivo, comparados ao Grupo VSR Positivo fora do Grupo de Risco. Na nossa casuística, não houve delimitação da Idade Gestacional dos prematuros, o que poderia apontar para maior gravidade (maior tempo de internação, maior mortalidade e maior necessidade de internação em UTI) nos pacientes com Idades Gestacionais mais baixas.

Com relação aos dados de exame físico e dados da história clínica do paciente, analisamos a presença destes nos Grupos VSR + e VSR -, não encontrando diferenças, ou seja, nenhum dado foi mais presente nos dois grupos analisados.

O Tabagismo familiar é apontado como um fator de risco para ocorrência de VSR e para evoluções mais graves [12, 15]. Os dados de nosso trabalho mostram uma incidência maior de tabagismo familiar no  $G_{VSR-}$ , inclusive com diferença estatisticamente significativa. Mas estes dados não são suficientes para contrapor a literatura. Talvez houve algum tipo de viés na obtenção da informação por parte dos responsáveis, visto que o tabagismo não é bem visto na sociedade atual.

Quanto ao diagnóstico respiratório na admissão, as proporções de bronquiolite como diagnóstico clínico do  $G_{VSR+}$  foi significativamente maior, sobretudo nas faixas etárias mais baixas (menores de seis meses). Este dado está de acordo com o exposto na literatura, sendo que de 80 a 90% dos diagnósticos de bronquiolite são relacionados

ao VSR sobretudo na época de maior incidência <sup>[20, 34]</sup>. Wolf et al, 2006, e Costa et al, 2006, em seus trabalhos, também associam bronquiolite com infecção pelo VSR em crianças de baixa faixa etária<sup>[5, 13]</sup>.

As taxas de mortalidade pelo VSR são apontadas como baixas na população de crianças previamente saudáveis, estando abaixo de 1%. Estudo conduzido na região rural da Ásia por Djelantik et al, 2003, que seguiu crianças menores de dois anos de idade hospitalizadas por IRA, apontou uma taxa de óbito de 1,9% relacionada ao VSR<sup>[82]</sup>. Já no trabalho de Stralio et al, 2002, que estudou etiologia viral de infecção respiratória aguda em crianças menores de sete anos de idade internadas em UTI, houve uma taxa de óbito de 2,8%<sup>[79]</sup>.

Em nossa coorte, a taxa de óbito foi de 2,41%, sendo menor no  $G_{VSR+}$  que no  $G_{VSR-}$  (1,54% x 2,77%). Dos pacientes que evoluíram a óbito no  $G_{VSR+}$ , um apresentava cardiopatia congênita com hiperfluxo pulmonar, e o outro não tinha antecedente patológico algum, mas ambos eram menores de dois meses de idade, reforçando pior evolução em crianças de baixa faixa etária e pertencentes a grupos de risco.

## 6 CONCLUSÕES

A) Os vírus respiratórios foram identificados como etiologias de Infecção Respiratória Aguda nas crianças internadas no Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, tendo sido encontrados em 39,2% dos pacientes. O VSR foi responsável por 28,5% dos casos de IRA.

B) As características clínicas das crianças com infecção pelo VSR foram avaliadas e comparadas com as sem infecção pelo VSR. Não houve diferenças quando as variáveis foram sexo, história clínica ou dados do exame físico. A idade do grupo VSR positivo foi menor que a do grupo VSR negativo, e a faixa etária até três meses de idade apresentou positividade para VSR em proporção significativamente maior que a da população estudada.

C) Os diagnósticos clínicos mais freqüentes nos pacientes VSR positivos foram bronquiolite, em 47,58%% dos casos, pneumonia não alveolar 35,08% dos casos, broncoespasmo em 32,75% dos casos, e pneumonia alveolar em 4,67% dos casos. O diagnóstico de bronquiolite foi o mais associado à presença de VSR em crianças, inclusive com diferença estatisticamente significativa ( $p=0,002$ ).

D) Não houve diferenças na evolução clínica nos grupos VSR positivo e VSR negativo quanto à necessidade de internação em UTI ou evolução a óbito. Houve maior necessidade de internação em UTI nos pacientes VSR positivos pertencentes ao Grupo de Risco.

E) A sazonalidade em nossa casuística demonstra picos de incidência de VSR no período que compreende os meses de março a agosto nos dois anos consecutivos, o que vai ao encontro do exposto na literatura para as cidades de São Paulo e Rio de Janeiro.

## 7 ANEXOS

### 7.1 ANEXO I - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA SANTA CASA DE SÃO PAULO



**IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**  
 Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo –SP  
 PABX (11) 21767000 Ramais: 5502/5710 – Fax- 2176.7041 E-mail: [eticamed@santacasasp.org.br](mailto:eticamed@santacasasp.org.br)

Projeto nº 389/04  
 Informe este número para  
 identificar seu projeto no CEP

São Paulo, 06 de fevereiro de 2006.

Ilmo.(a).Sr.(a).  
**Dr.(a). Dr. Rogério Pecchini**  
 Departamento de Pediatria

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, reunido no dia **15/12/2004** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: **“Estudo dos agentes virais na etiologia das doenças do trato respiratório em crianças menores de cinco anos assistidas num Hospital de Referência da Cidade de São Paulo: Santa Casa de São Paulo”** emitiu parecer enquadrando-o na seguinte categoria:

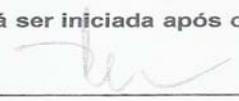
**Aprovado (inclusive o TCLE versão);**

**Com pendências** (há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em 60 dias, enviar as alterações em duas cópias);

**Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);

**Não aprovado:** e

**Aprovado** (inclusive TCLE -Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. **Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.**



\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Daniel R. Muñoz**  
 Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa  
 ISCMSP

## 7.2 ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Nome do Paciente:.....  
 Registro Hospitalar:.....Sexo:.....Data de Nascimento:...../...../.....  
 Responsável Legal:.....Natureza:.....  
 Documento de Identidade:.....Sexo:.....Data de Nascimento:...../...../.....  
 Endereço:.....N.....Complemento:.....  
 Bairro:.....Cidade:.....  
 CEP:.....Telefone:.....

### DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1) Título: **Tarefa Coordenada de Vírus Respiratório Sincicial Humano (HRSV), em São Paulo, SP**
- 2) Clínico: Prof. Dr. Rogério Pecchini CRM 83165  
Cargo: Médico Assistente – PS Infantil (Retaguarda) da Santa Casa de SP
- 3) Avaliação do risco da Pesquisa: Sem risco
- 4) Duração da Pesquisa: 2 anos.
- 5) Resumo do Projeto:  
Os vírus respiratórios são responsáveis por grande número de internações de crianças com problemas respiratórios durante todo o ano, principalmente nos períodos de epidemias. Na Santa Casa, sabemos que cerca de metade das crianças internadas nos meses de outono e inverno apresentam infecções virais. Estudos locais analisando as características clínicas e epidemiológicas são de grande importância e estudos imunológicos visam o possível desenvolvimento de medidas profiláticas como a implantação de esquemas eficientes de vacinação. Neste projeto, há necessidade de coleta de material de nasofaringe da criança para a identificação do agente. Este procedimento não oferece risco para o paciente. A identificação rápida do agente de infecção pode ser benéfica para o paciente evitando outros exames e medicamentos.
- 6) É garantido ao sujeito da pesquisa ou ao seu responsável legal, o acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados a pesquisa.
- 7) É garantida a liberdade para retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo à continuidade da assistência.
- 8) Serão mantidas a confidencialidade, o sigilo e a privacidade.
- 9) É garantida a disponibilidade de assistência na Santa Casa de SP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
- 10) Se necessário contato com os pesquisadores em casos de intercorrências:  
Dr. Rogério Pecchini fone:2176-7000 Ramal 5533

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

São Paulo, .....de.....de.....

.....  
Assinatura do responsável legal

.....  
Assinatura do Clínico

## 7.3 ANEXO III – PROTOCOLO

(Modelo padronizado para o projeto VGDN)

**Projeto Diversidade Genética – Vírus Respiratórios Humanos**  
**PACIENTES ATENDIDOS EM SERVIÇO DE ENFERMARIA**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Data do atendimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Número do caso: \_\_\_\_\_

Número Registro Hospitalar: \_\_\_\_\_ Hospital: \_\_\_\_\_

Nome da mãe ou responsável: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M Raça: ( ) B ( ) N ( ) A ( ) Outra

EXAME FÍSICO		História clínica:	tempo de duração (horas/dias)
Peso		Tosse ( ) S ( ) N	
Estatura		Coriza ( ) S ( ) N	
E geral	( ) BEG ( ) REG ( ) MEG	Espirros ( ) S ( ) N	
Febre	( ) S ( ) N T.max=	Febre ( ) S ( ) N	T max =
Sibilos	( ) S ( ) N	Chiado no peito ( ) S ( ) N	
Roncos	( ) S ( ) N	Peito cheio ( ) S ( ) N	
Dispnéia	( ) S ( ) N	Falta de ar ( ) S ( ) N	
Cianose	( ) S ( ) N	Apnéia ( ) S ( ) N	
Tiragens	( ) S ( ) N	Obstrução nasal ( ) S ( ) N	
Bat. asas de nariz	( ) S ( ) N	Prurido ocular	
Apnéia	( ) S ( ) N	Outras queixas:	
Freq. respiratória		<b>Frequência de crises de chiado no peito:</b>	
Freq. cardíaca		Perene ( )	
Saturação de O <sub>2</sub>		≥ 2X/mês ( )	
Otoscopia alterada	( ) S ( ) N	1X a cada 2 a 3 meses ( )	
Orofaringe alterada	( ) S ( ) N	< 3 meses ( )	
		Outras: _____	
		<b>Outros achados:</b>	
		<b>Antecedentes Pessoais:</b>	
		( ) asma ( ) rinite ( ) eczema ( ) DRGE ( ) cardiopatia	
		( ) neuropatia ( ) prematuridade	
		( ) O <sub>2</sub> neonatal ( ) BDP ( ) F.Cística ( ) HIV	
		( ) outras imunodeficiências ( ) tuberculose	
		( ) outros _____ ( ) episódios prévios de chiado	

Idade do desmame: \_\_\_\_\_

**Antecedentes Familiares:**

( ) asma ( ) rinite ( ) tuberculose (com contato) ( ) dermatite ( ) fumo passivo

**DIAGNÓSTICO:** \_\_\_\_\_**CONDUTA MÉDICA:** \_\_\_\_\_

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lourenção LG,Junior JBS,Rahal P,Souza FPd Zanetta DMT. Infecção pelo Vírus Sincial Respiratório em crianças. Pulmão RJ. 2005;14(1):59-68.
2. Cabello C,Manjarrez M,Olvera R,Vullalba 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. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;10(1):21-24.
3. World Health Organization. The World Health Report 2004 -changing history. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2004.
4. DATASUS. Available from: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br) (16 mai 2007).
5. Costa LF,Yokosawa J,Mantese OC,Oliveira TFM,Silveira HL,Nepomuceno LL, et al. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlândia, MG, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101(3):301-06.
6. van den Hoogen BG,de Jong JC,Groen J,Kuiken T,de Groot R,Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med. 2001 Jun;7(6):719-24.
7. Bloomfield P,Dalton D,Karleka A,Kesson A,Duncan G Isaacs D. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. Arch Dis Child. 2004 Apr;89(4):363-7.
8. D'Elia C,Siqueira MM,Portes SA Sant'Anna CC. Infecções do trato respiratório inferior pelo vírus sincial respiratório em crianças hospitalizadas menores de um ano de idade. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(1):7-10.
9. Hernandez MC,Haellux GC Halleuz C. Vírus Sincial Respiratório. Rev Med Maule. 2003;22(1):23-30.
10. Speranza AM,Clary AL,Pereira T,Sapoznicoff L Schenone N. Estudio multicentrico de infecciones respiratorias bajas em niños hospitalizados menores de dos años. Arch Argent Pediatr. 2003;101(6):365-73.
11. Weber MW,Milligan P,Sanneh M,Awemoyi A,Dakour R,Schneider G, et al. An epidemiological study of RSV infection in the Gambia. Bull World Health Organ. 2002;80(7):562-8.

12. World Health Organization. Initiative for Vaccine research (IVR) - Acute Respiratory Infections: Respiratory syncytial virus (RSV). 2006 World Health Organization, Geneva, Suíça, 2004.
13. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Apr;25(4):320-4.
14. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Feb;158(2):127-37.
15. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5 Suppl):S118-26.
16. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995 Feb;126(2):212-9.
17. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada*. *J Pediatr*. 1992 Sep;121(3):348-54.
18. Prober CG, Sullender WM. Advances in prevention of respiratory syncytial virus infections. *J Pediatr*. 1999 Nov;135(5):546-58.
19. Vieira SE. Características do lactente hospitalizado com infecção do aparelho respiratório inferior por vírus sincicial respiratório: tipos e genótipos do vírus e anticorpos específicos. Tese (Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2004.
20. Bricks LF. Prevention of Respiratory syncytial virus infections. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2001;56(3):79-90.
21. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):541-55.
22. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiology Rev*. 2000 Jan;13(1):1-15.
23. Chanock RM. Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup. *J Exp Med*. 1956;104:555-75.

24. Chanock RM,Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CAA). II - epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Amer J Hyg.* 1957;66:291-300.
25. Chanock RM,Roizman B Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CAA). I - Isolation, properties and characterization. *Amer J Hyg.* 1957;60:281-90.
26. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* 1999 Sep 4;354(9181):847-52.
27. Feldman SA,Crim RL,Audet SA Beeler JA. Human respiratory syncytial virus surface glycoproteins F, G and SH form an oligomeric complex. *Arch Virol.* 2001 Dec;146(12):2369-83.
28. Leader S,Kohlhase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000.*J Pediatr.* 2003 Nov;143(5 Suppl):S127-32.
29. Candeias JAN. Isolamento de vírus respiratório sincicial em crianças com quadros respiratórios agudos. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1967;9:27-30.
30. Bachi T,Howe C. Morphogenesis and ultrastructure of respiratory syncytial virus. *J Virol.* 1973 Nov;12(5):1173-80.
31. Santos NTO,Ramanos MTV Wigg M. Introdução à Virologia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara 2002.
32. Brooks GF,Butel JS Morse SA. Jawetz, Melnick & Adelberg: microbiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara 2000.
33. Hacking D,Hull J. Respiratory syncytial virus - viral biology and the host response. *J Infec* 2002;45(1):18-24.
34. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenzae virus. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1917-28.
35. <<http://www.virology.net>> Acessado 05 mai 2007.
36. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/>>. Acessado 05 mai 2007.
37. Bourgeois C,Bour JB,Lidholt K,Gauthray C Pothier P. Heparin-like structures on respiratory syncytial virus are involved in its infectivity in vitro. *J Virol.* 1998 Sep;72(9):7221-7.
38. Tripp RA,Jones LP,Haynes LM,Zheng H,Murphy PM Anderson LJ. CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat Immunol.* 2001 Aug;2(8):732-8.

39. Johnson PR, Jr.,Olmsted RA,Prince GA,Murphy BR,Alling DW,Walsh EE, et al. Antigenic relatedness between glycoproteins of human respiratory syncytial virus subgroups A and B: evaluation of the contributions of F and G glycoproteins to immunity. *J Virol.* 1987 Oct;61(10):3163-6.
40. Techaarpornkul S,Collins PL Peeples ME. Respiratory syncytial virus with the fusion protein as its only viral glycoprotein is less dependent on cellular glycosaminoglycans for attachment than complete virus. *Virology.* 2002 Mar 15;294(2):296-304.
41. Malhotra R,Ward M,Bright H,Priest R,Foster MR,Hurle M, et al. Isolation and characterisation of potential respiratory syncytial virus receptor(s) on epithelial cells. *Microbes Infect.* 2003 Feb;5(2):123-33.
42. Calder LJ,Gonzalez-Reyes L,Garcia-Barreno B,Wharton SA,Skehel JJ,Wiley DC, et al. Electron microscopy of the human respiratory syncytial virus fusion protein and complexes that it forms with monoclonal antibodies. *Virology.* 2000 May 25;271(1):122-31.
43. Tripp RA,Dakhama A,Jones LP,Barskey A,Gelfand EW Anderson LJ. The G glycoprotein of respiratory syncytial virus depresses respiratory rates through the CX3C motif and substance P. *J Virol.* 2003 Jun;77(11):6580-4.
44. Kurt-Jones EA,Popova L,Kwinn L,Haynes LM,Jones LP,Tripp RA, et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol.* 2000 Nov;1(5):398-401.
45. Schlender J,Zimmer G,Herrler G Conzelmann KK. Respiratory syncytial virus (RSV) fusion protein subunit F2, not attachment protein G, determines the specificity of RSV infection. *J Virol.* 2003 Apr;77(8):4609-16.
46. Sugrue RJ,Brown C,Brown G,Aitken J Mc LRHW. Furin cleavage of the respiratory syncytial virus fusion protein is not a requirement for its transport to the surface of virus-infected cells. *J Gen Virol.* 2001 Jun;82(Pt 6):1375-86.
47. Rodriguez L,Cuesta I,Asenjo A Villanueva N. Human respiratory syncytial virus matrix protein is an RNA-binding protein: binding properties, location and identity of the RNA contact residues. *J Gen Virol.* 2004 Mar;85(Pt 3):709-19.
48. Falsey AR,Cunningham CK,Barker WH,Kouides RW,Yuen JB,Menegus M, et al. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis.* 1995 Aug;172(2):389-94.
49. Langley JM,LeBlanc JC,Wang EE,Law BJ,MacDonald NE,Mitchell I, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a

- Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics*. 1997 Dec;100(6):943-6.
50. Hall CB Douglas RG, Jr. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. 1981 Jul;99(1):100-3.
  51. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Torok TJ, Anderson LJ, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001 May-Jun;43(3):125-31.
  52. Vieira SE, Gilio AE, Miyao CR, Hein N, Betta SL, Lotufo JPB, et al. Sazonalidade do vírus respiratório sincial na Cidade da São Paulo, SP. *Pediatria (São Paulo)*. 2002;24(1/2):73-4.
  53. Domachowske JB Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Apr;12(2):298-309.
  54. Silvestri M, Sabatini F, Defilippi AC Rossi GA. The wheezy infant -- immunological and molecular considerations. *Ped Resp Rev*. 2004;5 Suppl A:S81-7.
  55. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Nov;16(11):1065-8.
  56. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 2):S2-6.
  57. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundemberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-41.
  58. Perez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejias A Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and development of childhood asthma - a sistematic rewiw of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):733-39.
  59. Openshaw PJ, Dean GS Culley FJ. Links between respiratory syncytial virus bronchiolits and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S58-S64.
  60. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV Simoes EA. Respiratory outcomes in high-risk children 7 a 10 years after prophylaxix with respiratory syncytial virus immune globulin. *Am J Med*. 2002;112:627-33.

61. Kuypers J,Wright N,Ferrenberg J,Huang ML,Cent A,Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol.* 2006 Jul;44(7):2382-8.
62. Cox MJ,Azevedo RS,Cane PA,Massad E Medley GF. Seroepidemiological study of respiratory syncytial virus in Sao Paulo state, Brazil. *J Med Virol.* 1998 Jul;55(3):234-9.
63. Storch GA. *Diagnostic Virology.* Philadelphia, New York: Lippincott-Raveen Publishers 1996.
64. Solomon HE,Grandien M,Avilla MM,Peterson CA Weissenbacher MC. Comparison of three techniques for detection of respiratory viruses in nasopharyngeal aspirates from children with lower acute respiratory infections. *J Med Virol.* 1989;28:159-62.
65. Hein N,Santos NC,Cacharro AL,Lopes CDLBC,Gomes MCS,Durigon EL, et al. A coleta simultânea de swab nasal e do aspirado de nasofaringe para pesquisa de vírus respiratórios em crianças hospitalizadas. *Pediatria (São Paulo).* 2003;25(3):84-90.
66. Chin J,Magoffin RL,Shearer LA,Schieble JH Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidem.* 1969 Apr;89(4):449-63.
67. Sidwell RW Barnard DL. Respiratory syncytial virus infections: recent prospects for control. *Antiviral Res.* 2006 Sep;71(2-3):379-90.
68. Sociedade Brasileira de Pediatria. *Recomendações para a prevenção de doença grave pelo Vírus Sincicial Respiratório.* 2006.
69. Cardenas S,Auais A Piedimonte G. Palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection. *Expert Rev Anti-infect Ther.* 2005;3:719-26.
70. IMPACT-RSV. Group S. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998;102:531-37.
71. Iwane MK,Edwards KM,Szilagyi PG,Walker FJ,Griffin MR,Weiberg GA, et al. Population-Based Surveillance for Hospitalization Associated with Respiratory Syncytial Virus, Influenza Virus, and Parainfluenza Viruses among young children. *Pediatrics.* 2004;113(6):1758-64.
72. Wolf DG,Greenberg D,Kalkstein D,Shemer-Avni Y,Givon-Lavi N,Saleh N, et al. Comparison of Human Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Virus Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Young Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):320-24.

73. Macedo SEC, Menezes AMB, Post P, Albernaz E, Knorst M. Respiratory syncytial virus infection in children under one year of age hospitalized for acute respiratory diseases in Pelotas, RS. *J Pneumol*. 2003;29(1):4-8.
74. Rodrigues OG, Rozov T, Silva EM, Kopelman BI. Infecções virais em crianças portadoras de doença respiratória aguda, atendidas em um Centro de Saúde Escola, em Belém, Pará, Brasil. *Pediatria (São Paulo)*. 2004;26(1):13-20.
75. Bosso PAR, Candeias JMG, Paduan KdS, Ricchetti SMQ, Miranda AFMd, Rugolo LMSdS, et al. Human Respiratory Syncytial Virus detection in children admitted at a community hospital in Botucatu, SP, Brazil. *Brazilian J of Microbiology*. 2004;35:348-51.
76. Calegari T, Queiroz DAO, Yokosawa J, Silveira HL, Costa LF, Oliveira TFM, et al. Clinical-Epidemiological Evaluation of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children Attended in a Public Hospital in Midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(2):156-61.
77. Moura FEA, Borges LC, Souza LSdF, Ribeiro DH, Siqueira MM, Ramos EAG. Estudo de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um centro pediátrico em Salvador (BA). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2003;39(4):275-82.
78. Nascimento JP, Siqueira MM, Suttmoller F, Krawczuk MM, de Farias V, Ferreira V, et al. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991 Jul-Aug;33(4):287-96.
79. Stralioatto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Jul-Aug;35(4):283-91.
80. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Souza TS, Oliveira DBL, Golono MA, et al. Vigilância de oito vírus respiratórios em amostras clínicas de pacientes pediátricos no sudeste do Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):422-28.
81. Ray CG, Minnich LL. Efficiency of immunofluorescence for rapid detection of common respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 1987;25:355-57.
82. Djelantik IG, Gessner BD, Soewignjo S, Steinhoff M, Sutanto A, Widjaya A, et al. Incidence and clinical features of hospitalization because of respiratory syncytial virus lower respiratory illness among children less than two years of age in a rural Asian setting. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2):150-7.

83. Spremolla A, Pascale I, Pirez M, Giachetto G, Chiparelli H, Sanguinetti S, et al. Investigacion de virus respiratorios en ninos menores de dos anos hospitalizados por infeccion respiratoria aguda baja. Arch Pediatr Urug. 2003;74(3):176-81.
84. Cintra OA, Owa MA, Machado AA, Cervi MC, Figueiredo LT, Rocha GM, et al. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. J Med Virol. 2001 Oct;65(2):408-12.
85. Pitrez PMC, Stein RT, Stuermer L, Macedo IS, Schmitt VM, Jones MH, et al. Bronquiolite aguda por rinovirus em lactentes jovens. J Ped (Rio J) 2005;81(5):417-20.
86. Ricetto AG, Ribeiro JD, Silva MTN, Almeida RS, Arns CW, Baracat CE. Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Tract Disease: Incidence and Associated Risks. Braz J Infect Dis. 2006;10(5):357-61.

## RESUMO

### PREVALÊNCIA DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM CRIANÇA INTERNADAS POR DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA

Autor: Rogério Pecchini

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da F.C.M. Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de Mestre. Ano 2008.

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é considerado o agente mais comum de infecções respiratórias agudas (IRA) na infância, tem distribuição mundial e padrão sazonal característico. Acomete, sobretudo crianças de baixa faixa etária, além de crianças com antecedentes patológicos, podendo causar doença grave.

**Objetivos:** Avaliação da prevalência de infecção pelo VSR em crianças menores de cinco anos de idade, assim como suas características clínicas, evolução quanto à necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), os diagnósticos clínicos mais freqüentes associados à infecção, assim como sua sazonalidade.

**Métodos:** Realizado trabalho prospectivo com crianças internadas no Departamento de Pediatria e Puericultura da Santa Casa de São Paulo, por IRA, e acometimento de via aérea inferior (com disfunção respiratória caracterizada por cansaço, e/ou taquipnéia, e/ou sibilos e /ou crepitação ao exame físico) com duração menor de cinco dias e com idade inferior a cinco anos. Realizado coleta de secreção de nasofaringe que foi submetida a imunofluorescência indireta (IFI) para VSR, vírus parainfluenza (PIV), adenovírus (AdV) e Influenza A e B (FLU A/B). Foram realizadas análises demográficas, quanto às características clínicas e evolução destes pacientes, assim como avaliação se pertenciam ou não a grupo de risco para pior evolução da doença.

**Resultados:** Entre os meses de janeiro de 2005 e setembro de 2006 foram incluídos 455 pacientes. A IFI foi positiva em 39,12% dos pacientes, sendo 28,57% para VSR, 5,93% para PIV, 3,30% para FLU A/B e 1,32% para AdV. Da população incluída, 46,37% era do sexo feminino, mas não houveram diferenças na comparação entre os Grupos VSR positivo (GVSR+) e VSR negativo (GVSR-). A mediana de idade em meses foi menor no GVSR+ ( $p < 0,05$ ), sendo a faixa etária de crianças menor de três meses de vida a mais acometida ( $p < 0,01$ ). Não houve diferença quando a variável estudada foi tempo de internação nos GVSR+ e GVSR-. Nenhum sinal ou sintoma foi capaz de diferenciar a ocorrência ou não de infecção pelo VSR. Os pacientes pertencentes ao Grupo de Risco, com VSR+ tiveram maior índice de internação em UTI ( $p < 0,05$ ). O diagnóstico clínico mais freqüente no GVSR+ foi bronquiolite ( $p < 0,05$ ) e no GVSR- foi broncoespasmo ( $p < 0,05$ ). A ocorrência de VSR foi maior entre os meses de abril e setembro nos dois anos em que ocorreu o estudo.

**Conclusões:** O VSR foi o agente viral mais prevalente na população estudada, não havendo diferenças clínicas nos pacientes infectados por esse vírus quando comparados aos negativos. Os pacientes sem antecedentes patológicos com VSR+ não tiveram evolução mais desfavorável, embora os pacientes pertencentes ao grupo de risco necessitaram mais de UTI. O diagnóstico clínico mais associado à infecção pelo VSR foi bronquiolite. Os meses de maior incidência de VSR coincidem com os dados da literatura para a cidade de São Paulo.

## ABSTRACT

### PREVALENCE OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN CHILDREN HOSPITALIZED FOR ACUTE RESPIRATORY DISEASE

Author: Rogério Pecchini

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da F.C.M. Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de Mestre, 2008.

Respiratory Syncytial Virus (RSV) is considered the most common agent for acute respiratory infections (ARI) in early childhood, with seasonal patterns and worldwide distribution. It affects, above all, very young children as well as children with pathological conditions and can cause serious illnesses.

**Objectives:** To evaluate the prevalence of RSV infection in children under five years of age; its clinical characteristics; incidence of ICU care; most frequent clinical diagnosis, as well as seasonal occurrence.

**Methods:** A prospective study was conducted of ARI inpatient children at the Pediatric and Department at Hospital Santa Casa in Sao Paulo, Brazil . The children presented impaired lower airway (respiratory dysfunction characterized by fatigue and/or tachypnea, wheezing, cracking symptoms presented for five days or less in children under five years of age. Nasopharyngeal secretion was collected and submitted to indirect immunofluorescence assay (IFA) for RSV, Parainfluenza Virus (PIV), adenovirus (AdV) and Influenza A and B (FLU A/B). The demographic, clinical characteristics and evolution of the disease were analyzed and patients were categorized into at risk group for grave evolution of the disease based on pathological predisposition and non-risk group.

**Results:** From January 2005 to September 2006, 455 patients were studied. IFA was positive in 39.12% of the patients, of which 28.57% had been diagnosed with RSV, 5.93% with PIV, 3.30% with FLU A/B and 1.32% with AdV. Of the population studied, 46.37% were female, although no statistically significant differences were found for the variable of sex between Positive RSV Group (GRSV+) and Negative RSV Group (GRSV-). The mean age in months was younger for GRSV+ ( $p < 0,05$ ), with infants under three months of age most affected ( $p < 0,01$ ). There was no difference when the variable studied was length of time hospitalized for GRSV+ and GRSV-. No sign or symptom was found to differentiate the occurrence or not of RSV infection. The risk group patients with RSV+ had a greater incidence of ICU care ( $p < 0,05$ ). The most frequent clinical diagnosis in GRSV+ was bronchiolitis ( $p < 0,05$ ) and wheezing in GRSV- ( $p < 0,05$ ). The incidence of RSV was higher between the months of April to September for both years of the study.

**Conclusions:** RSV was the most prevalent viral agent in the population studied and no clinical differences were found when infected and non-infected patients were compared. RSV+ patients with no pathological history did not have a less severe evolution of the disease, although patients belonging to the risk group required more ICU care. Bronchiolitis was the clinical diagnosis most associated to RSV infection. The months of highest incidence for RSV in this population coincided with the highest period of incidence described in the literature for the city of São Paulo, Brazil.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)