

**FATORES DE RISCO PARA INTERNAÇÃO
POR BRONQUIOLITE SECUNDÁRIA A
VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)
EM HOSPITAL PEDIÁTRICO**

**Autor: Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Orientador: Prof. Sérgio Luís Amantéa**

2008

Dissertação de Mestrado

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Área de Concentração:

Métodos Diagnósticos e Epidemiologia das Doenças Crônico-Degenerativas

FATORES DE RISCO PARA INTERNAÇÃO POR BRONQUIOLITE
SECUNDÁRIA A VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)
EM HOSPITAL PEDIÁTRICO

GIOVANNI DI GESU

Porto Alegre, 2008.

GIOVANNI DI GESU

**FATORES DE RISCO PARA INTERNAÇÃO POR BRONQUIOLITE
SECUNDÁRIA A VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)
EM HOSPITAL PEDIÁTRICO**

*Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre.*

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Luís Amantéa
Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Guerra Bernd

Área de Concentração:

Métodos Diagnósticos e Epidemiologia das Doenças Crônico-Degenerativas

Porto Alegre, 2008.

À minha Querida **Regina**, por seu amor, energia, e incentivo que me dedica em todos os momentos.

Aos nossos Queridos **Isabella e Pedro**, com quem dividimos nossa alegria e felicidade.

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Sérgio Luís Amantéa**, que de maneira incansável, me privilegiou com seus conhecimentos e orientações para a realização deste estudo. Agradeço-lhe pelos seus generosos incentivos, ensinamentos, confiança e amizade.

Ao **Dr. Luiz Antonio Guerra Bernd**, que com didática e dedicação inspiradoras ao ensinar seus alunos, incentivou-me a realizar esta Pós-Graduação. Sou muito grato por seus ensinamentos, confiança e amizade.

Aos **Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas**, que ao transmitirem seu conhecimento com grande entusiasmo, estimulam seus alunos a analisarem as informações científicas com uma visão crítica e apurada.

À **Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre**, por me proporcionar este aperfeiçoamento.

Ao **Hospital da Criança Santo Antonio (Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre)**, e às **Crianças**, fontes dos dados para a pesquisa, imprescindíveis para a realização deste estudo.

À Estatística **Ceres Oliveira**, pela precisão e disponibilidade para consultoria e análise estatística.

Aos **colegas** de curso e **funcionários** da Pós-Graduação, pelos agradáveis momentos compartilhados.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

VSR	Vírus Sincicial Respiratório
MPVH	Metapneumovírus Humano
PIV3	Parainfluenzavírus 3
PIV1	Parainfluenzavírus 1
PIV2	Parainfluenzavírus 2
PIV4a	Parainfluenzavírus 4a
PIV4b	Parainfluenzavírus 4b
RNA	Ácido Ribonucléico
IgM	Imunoglobulina M
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgG ₁	Subclasse de Imunoglobulina G ₁
IgG ₃	Subclasse de Imunoglobulina G ₃
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DBP	Displasia Broncopulmonar
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ELISA	Imuno-ensaio Enzimático
IF	Imunofluorescência
IFI	Imunofluorescência Indireta
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
ADH	Hormônio Antidiurético
RSV-IG	Imunoglobulina Intravenosa Anti-VSR
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-1 β	Interleucina 1 beta
TNF-1 α	Fator de necrose tumoral 1 alfa
BVA	Bronquiolite Viral Aguda
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VM	Ventilação Mecânica
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confiança
OR	Odds Ratio
NNT	Número de tratamentos necessários para poupar 1 evento

LISTA DE TABELAS E ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Aspectos da infecção pelo VSR.....pág 12

Tabela 1: Família Paramyxoviridae.....pág 13

Figura 1: Vírus Sincicial Respiratório (VSR).....pág 17

Figura 2: Micrografia do VSR.....pág 19

RESUMO

Nossos objetivos foram de determinar a prevalência de bronquiolite viral aguda (BVA) por vírus sincicial respiratório (VSR) e avaliar se os fatores de risco presentes na diretriz nacional da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), para indicação de imunoprofilaxia com Palivizumabe, estariam associados a maiores taxas de internação e pior evolução da doença. Realizamos estudo de caso-controle, delineado a partir da análise de prontuários de lactentes internados (2003 a 2005), com BVA por VSR. Os controles foram pareados sequencialmente, por idade e sexo, a partir de internações de causas não respiratórias. Prematuridade, displasia broncopulmonar (DBP), cardiopatias congênitas e neuropatias, assim como duração da internação, necessidade de UTI e suporte ventilatório tiveram suas associações testadas (teste qui-quadrado e Mann-Whitney) em ambas as populações. A caracterização de tais fatores como risco, foi estabelecida pela medida da Razão de Chances (IC95%). A significância adotada foi de 95% ($p < 0.05$). Prematuridade (OR=1,92; IC95%=0,81-4,58), cardiopatias (OR=0,68; IC95%=0,25-1,86) e DBP (OR=6,38; IC95%=0,75-53,97) não se constituíram fatores de risco para internação por BVA. Lactentes portadores de BVA apresentaram maior necessidade de UTI e suporte ventilatório, além de permanecerem internados por mais tempo ($p < 0,001$). Tal diferença é mais evidente a favor da permanência hospitalar (HR=3,04; IC95%=1,91-4,83), quando discriminamos os casos de VSR presentes. Nossa população de pacientes internados por BVA-VSR, não apresenta um comportamento de risco por características demográficas, identificado às normas da SBP para indicação de imunoprofilaxia com Palivizumabe. Embora as infecções por VSR sejam causa prevalente de internação em nosso meio, estudos direcionados para avaliação de custo-efetividade da indicação de imunoprofilaxia se fazem necessários.

Descritores:

Bronquiolite viral, Doenças respiratórias, Infecção por VSR, Palivizumabe.

ABSTRACT

Our objectives were to establish the prevalence of bronchiolitis due to respiratory syncytial virus (RSV) infection and examine if the risk factors mentioned in the Brazilian Society of Pediatrics' (SBP) guidelines for immunoprophylaxis with palivizumab are associated with worse outcomes of the disease. This is a case-control study, with revision of medical records of the infants admitted with RSV bronchiolitis in our hospital, between 2003 and 2005. Controls admitted due to non respiratory causes were matched sequentially by age and gender. Associations of prematurity, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart diseases and neurological diseases, as well as the need of intensive care or mechanical ventilation were tested in both populations (Qui-square test / Mann-Whitney). The characterization of such risk factors was established by Odds Ratio (CI 95%). We adopted a 95% significance ($p < 0,05$). Prematurity (OR=1,92; CI95%=0,81-4,58), congenital heart diseases (OR=0,68; CI95%=0,25-1,86) and bronchopulmonary dysplasia (OR=6,38; CI95%=0,75-53,97) were not associated with greater risk for admissions in the bronchiolitis group. On the other hand, these risk factors determined more intensive care, mechanical ventilation, and also, more days in the hospital ($p < 0,001$). Such difference is clearer when we discriminate the infants with the mentioned risk factors (HR=3,04; CI 95%=1,91-4,83). In our study, we did not observe significant association with the risk factors referred in the SBP's guidelines for immunoprophylaxis with palivizumab. Although RSV bronchiolitis is considered a prevalent cause of admission to our hospital, studies delineated to test the cost-effectiveness of such procedure, will be necessary.

Key-words:

Viral Bronchiolitis, Respiratory Diseases, RSV Infection, Palivizumab.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	v
LISTA DE TABELAS E ILUSTRAÇÕES.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. INTRODUÇÃO	
1.1 Generalidades.....	12
1.2 Histórico	14
2. VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO.....	17
2.1 Patogênese.....	20
2.2 Fisiopatologia.....	21
3. QUADRO CLÍNICO.....	23
4. DIAGNÓSTICO.....	26
5. TRATAMENTO	
5.1 Cuidados Gerais.....	29
5.2 Indicações de Hospitalização.....	30
5.3 Suporte	
5.3.1 Suporte Respiratório.....	31
5.3.2 Administração de Fluidos.....	31
5.4 Fisioterapia.....	32
5.5 Tratamento Farmacológico.....	32
5.6 Broncodilatadores.....	33
5.6.1 β 2 agonistas.....	34
5.6.2 Alfa adrenérgicos.....	34
5.6.3 Anticolinérgicos.....	35
5.6.4 Xantinas.....	36
5.7 Corticoesteróides.....	36
5.8 Ribavirina.....	37
5.9 Antibioticoterapia.....	38
6. IMUNOPROFILAXIA	
6.1 Aspectos gerais.....	40
6.2 Grupos de risco.....	43
6.1.1 Prematuridade.....	43
6.1.2 Displasia Broncopulmonar.....	45
6.1.3 Cardiopatias Congênitas.....	45
6.1.4 Imunodeficiências.....	46
6.1.5 Outros fatores.....	46
6.2 Relação Custo-benefício.....	50

SUMÁRIO

7. OBJETIVOS	
7.1 Objetivo principal.....	53
7.2 Objetivos Secundários.....	53
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
9. ARTIGO.....	60
10. ANEXOS.....	73

1. INTRODUÇÃO

Generalidades

Histórico

1 INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral aguda é caracterizada por sibilância e obstrução ao fluxo aéreo decorrentes de processo inflamatório das pequenas vias e bronquíolos, causada geralmente por vírus e menos frequentemente por bactérias¹. O vírus sincicial respiratório (VSR) é o patógeno mais relacionado a surtos epidêmicos de bronquiolite no mundo inteiro, resultando em uma das mais freqüentes causas de internação hospitalar em crianças até os dois anos de idade².

O aparecimento do maior número de casos dá-se geralmente durante o período do outono e inverno, ocasião em que aumenta a prevalência de casos de bronquiolite, sendo este um fenômeno observado em diversos países.

Quadro 1

<u>Aspectos da Infecção pelo VSR</u>
<ul style="list-style-type: none">• Distribuição Universal e surtos epidêmicos anuais• Virtualmente 100% dos lactentes são infectados• Responsável por 70% dos casos de bronquiolite• Tosse e resfriados em crianças maiores e adultos• O mesmo sorotipo pode re-infectar crianças e adultos• Associado à sibilância recorrente após a bronquiolite

Durante os períodos entre as epidemias, o VSR parece desaparecer, situação que associada à persistência de certo grau de imunidade e à grande diversidade genética que caracteriza o vírus, explicaria o freqüente aparecimento de surtos epidêmicos nas crianças susceptíveis mais jovens.

Embora o VSR seja o agente etiológico mais comum³, e virtualmente o único vírus responsável pelas epidemias de bronquiolite, outros vírus como parainfluenza tipos 1 e 3, rinovírus, adenovírus, coronavírus e influenza A, também podem induzir bronquiolites⁴. Os adenovírus podem estar relacionados a quadros graves com alta mortalidade⁵. Em recente levantamento⁶, a identificação de vírus nas secreções da nasofaringe de crianças com até 5 anos de idade com doença do trato respiratório inferior, revelou a presença de VSR em 24,1%, o metapneumovírus humano (MPVH) em 17,8%, o vírus da parainfluenza 3 (PIV3) em 8,3%, o adenovírus em 6,8% e vírus influenza A em 5%.

Tabela 1: Família Paramyxoviridae

Família Paramyxoviridae		
Ordem	<i>Mononegavirales</i>	Espécies
Família	<i>Paramyxoviridae</i>	
Sub-Família	<i>Paramyxovirinae</i>	
Gênero	<i>Respirovírus</i>	PIV1, PIV3
	<i>Rubulavírus</i>	Vírus da Caxumba, PIV2, PIV4a, PIV4b
	<i>Morbilivírus</i>	Vírus da Rubéola
Sub-Família	<i>Pneumovirinae</i>	
Gênero	<i>Pneumovírus</i>	VSR
	<i>Metapneumovírus</i>	Metapneumovírus humano

PIV, parainfluenzavírus; VSR, vírus sincicial respiratório.

1.1 HISTÓRICO

O termo bronquiolite tem sido empregado para denominar um complexo de sintomas característicos em crianças pequenas desde 1940. Somente em 1956 o VSR foi inicialmente isolado, quando um grupo de chimpanzés apresentou um quadro característico de resfriado. Morris e colaboradores isolaram um agente em um destes chimpanzés que apresentava um quadro respiratório alto associado a sintomas gerais. Foi então inicialmente denominado: agente da coriza de chimpanzés. Estes investigadores examinaram toda a colônia e encontraram um índice de contaminação próximo a 100%.

Em 1957, Chanock e Finberg isolaram o VSR em dois lactentes com bronquiolite. Been e colaboradores em 1960 identificaram o VSR em 31 lactentes com bronquiolite. Posteriormente o VSR foi identificado como agente etiológico da maioria dos lactentes com bronquiolite⁷. Outros vírus como: adenovírus, parainfluenza, enterovírus e influenza foram associados à bronquiolite em um menor número de casos⁸.

No Brasil, o primeiro artigo relatando o isolamento do vírus foi publicado em 1967 por Candeias, referindo-se a um estudo de 24 crianças internadas com quadro respiratório agudo no Hospital Infantil Menino Jesus, na cidade de São Paulo em 1964. Na ocasião foram colhidas amostras da mucosa nasal e nasofaríngea e isoladas quatro amostras de VSR no total. Em 1983, Góes e colaboradores, publicaram um levantamento de todos os dados de isolados de vírus respiratórios

realizados no Instituto de Microbiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de 1957 a 1980, relatando o isolamento do VSR desde 1960.

2. VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Patogênese

Fisiopatologia

2 VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)

O VSR (Figura 1) é o agente etiológico responsável por grande parte das infecções de vias aéreas superiores e inferiores como bronquiolite e pneumonia. Juntamente com os vírus parainfluenza e metapneumovírus (Tabela 1), compõe a família paramyxoviridae, que apresenta o grupo de patógenos respiratórios de maior importância epidemiológica⁹.

O VSR apresenta uma mínima heterogeneidade antigênica. Possui dois subgrupos sorológicos principais: A e B, com diferenças antigênicas nas proteínas G, F, N e P. A proteína G é a mais variável, com apenas 53% de homologia nas seqüências de aminoácidos entre as proteínas dos grupos A e B. Por outro lado, existe semelhança genética e antigênica nas proteínas F e N de ambos os grupos.

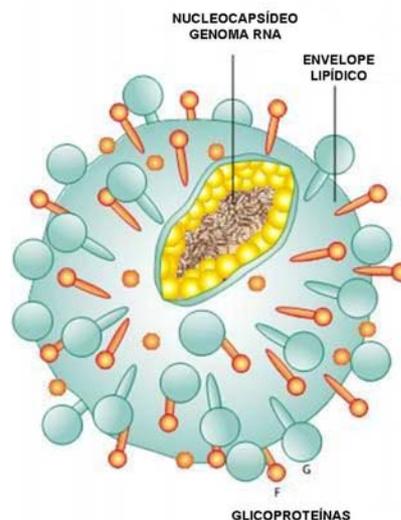


Figura 1: Vírus Sincicial Respiratório. Extraída da Referência 2.

Dados recentes indicam que existe diversidade genética considerável entre os grupos A e B. As seqüências de proteína G podem diferir 20% em diferentes linhagens do grupo A e 9% em diferentes linhagens do grupo B. Não existe consenso na literatura se existe predominância na freqüência e prevalência do grupo A sobre o B durante os períodos de surto. Por outro lado, estudos científicos apontam para uma associação do grupo A com infecções mais graves naquelas crianças que necessitam internação hospitalar e atendimentos em unidades de tratamento intensivo.

O vírus apresenta tropismo pelo trato respiratório e a sua replicação ocorre primariamente em células epiteliais ciliares. Fixa-se à célula através da proteína G. O envelope viral funde-se com a membrana plasmática da célula do hospedeiro através da proteína F. Após a penetração, o nucleocapsídeo do vírus é liberado no citoplasma celular, momento em que ocorre a replicação. Os antígenos virais podem ser detectados após 9 horas de cultura e o vírus infectante em 11 a 13 horas.

A resposta imune à infecção pelo VSR é seguida pelo desenvolvimento de anticorpos séricos e nas mucosas, especialmente IgM, IgA e IgG³. A infecção primária induz a formação de IgM em 5 a 10 dias, que persiste por 1 a 3 meses. Respostas insuficientes de IgM têm sido observadas em crianças abaixo dos 6 meses de vida. A IgG pode ser detectada em 20 a 30 dias após o início do quadro, principalmente as subclasses IgG₁ e IgG₃. Os níveis de IgG declinam ao longo do período de 1 ano e podem elevar-se 5 a 7 dias após uma re-infecção. A produção de IgA ocorre diversos dias após IgM e IgG, podendo ser encontrada em secreções da nasofaringe dos pacientes^{4,9,10}.

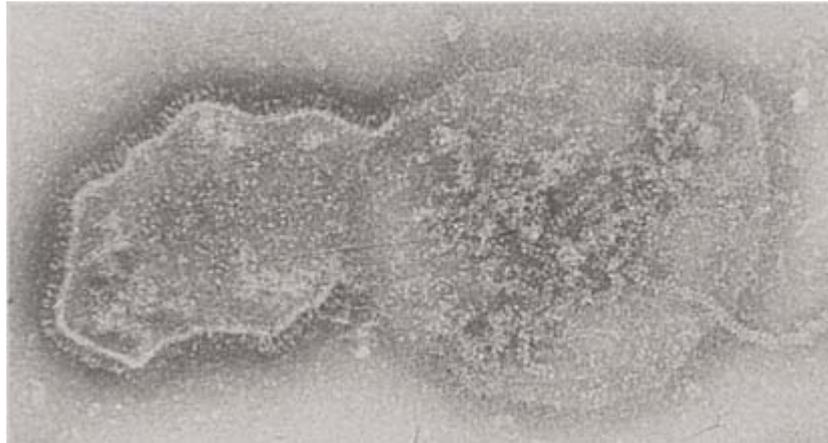


Figura 2: Micrografia do VSR, vírus intacto à esquerda e rompido à direita, liberando DNA viral. Extraída da Referência 2.

A penetração do VSR ocorre através das mucosas oculares, nasais, das vias respiratórias e pela boca. Indivíduos infectados pelo VSR apresentam grandes quantidades de vírus nas secreções da nasofaringe e na saliva.

Lactentes com infecção respiratória baixa e menos de um ano de idade, podem apresentar altas concentrações do vírus nas secreções por até três semanas. Além disso, o vírus pode sobreviver em fômites nos berços por até seis horas, uma hora e meia em luvas de látex, em lenços por 45 minutos ou na pele por 20 minutos. A contaminação pelo VSR ocorre facilmente pela exposição às secreções provenientes de espirros e tosse, ou pelo contato indireto com fômites contaminados.

Dentre as medidas mais importantes para a prevenção da transmissão do VSR no ambiente hospitalar estão: lavar as mãos, além do emprego de máscaras e gorros. O pessoal médico e de enfermagem, além dos responsáveis em contato direto com pacientes infectados devem ser adequadamente orientados quanto às formas de disseminação do VSR. Crianças pertencentes a grupos de maior risco

para infecção pelo VSR, não devem ser expostas às aglomerações, à fumaça de tabaco ou freqüentar creches durante os períodos sazonais.

2.1 PATOGÊNESE

As infecções virais são freqüentes na infância, porém, a ocorrência de bronquiolites é praticamente restrita aos dois primeiros anos de vida.

A fácil transmissão e a patogenicidade do VSR fazem com que nos primeiros dois anos de vida, o lactente exposto ao vírus, possa desenvolver extensa reação inflamatória em toda a via aérea. O impacto do quadro obstrutivo resultante desta inflamação é significativo, dado o calibre reduzido dos bronquíolos nesta faixa etária. Na vigência da infecção viral, as características físico-químicas das secreções alteram-se desfavoravelmente, ao mesmo tempo em que pode ocorrer espasmo da musculatura lisa bronquiolar, contribuindo para o agravamento do quadro clínico.

A imaturidade imunológica do lactente tem sido responsabilizada pelo maior tempo de excreção viral e pelo maior acometimento bronquiolar³. O efeito protetor do aleitamento materno em relação à ocorrência de bronquiolite, é indício indireto da importância dos aspectos imunológicos na fisiopatogenia da doença.

2.2 FISIOPATOLOGIA

A alteração histológica mais precoce na bronquiolite é a necrose do epitélio com destruição das células ciliadas, seguida por infiltrado linfocitário. Restos celulares e fibrina formam rolhas que podem obstruir a luz bronquiolar de forma parcial ou total. A submucosa torna-se edematosa sem destruição do colágeno ou tecido elástico. Durante a sua evolução normal, a regeneração da mucosa inicia-se em três a quatro dias, a partir das camadas basais com reaparecimento ciliar em cerca de quinze dias³.

No processo fisiopatológico comum da doença ocorre acúmulo de muco e restos celulares, edema da submucosa e um grau variado de espasmo da musculatura lisa, levando à obstrução das pequenas vias aéreas. Por consequência, ocorre hiperinsuflação alveolar, e possível atelectasia nos grupamentos alveolares conectados a bronquíolos totalmente obstruídos. O mecanismo valvular promove aumento da capacidade residual funcional, e aumento desigual da resistência das vias aéreas. Estas alterações determinam uma redução da complacência dinâmica e acréscimo no trabalho respiratório. A hipoxemia está geralmente presente resultando do desequilíbrio da relação ventilação / perfusão, com perfusão de áreas não ventiladas e hiperventilação de áreas pouco perfundidas. A retenção de dióxido de carbono pode ocorrer nos casos mais graves e o nível gasométrico apresenta correlação com o grau de falência respiratória e de acometimento bronquiolar.

3. QUADRO CLÍNICO

3 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da infecção pelo VSR pode variar de acordo com a idade, estado clínico prévio e se a infecção é primária ou secundária. A infecção primária entre seis semanas a dois anos é frequentemente sintomática e afeta o trato respiratório inferior. Formas assintomáticas de infecção primária pelo VSR em crianças são raras. Infecções subseqüentes em crianças maiores costumam ser mais leves².

As manifestações clínicas características iniciam-se por um período prodrômico de um a dois dias com febre baixa, rinorréia, tosse, inapetência, seguidos pelo surgimento de sibilos expiratórios. Nos casos mais graves podem ser observados sinais de maior sofrimento respiratório: batimento de asas do nariz, tiragem, períodos de cianose, além de prolongamento da fase expiratória e sibilância mais intensa. A infecção por VSR em recém nascidos pode cursar sem sibilância, e apresentar-se com insuficiência respiratória (apnéia) como a única manifestação⁷. Nesses casos, observam-se alguns fatores de risco relativamente bem estabelecidos: prematuridade, história pregressa de apnéia no período neonatal e faixa etária reduzida (poucos meses de idade). O mecanismo pelo qual a infecção pelo VSR pode levar à apnéia não está totalmente esclarecido, especula-se que seja devido à possível atuação do vírus no centro respiratório. Embora tenha excelente prognóstico em crianças saudáveis, com sintomas que regredem em sete a dez dias, a bronquiolite por VSR pode estar relacionada à maior morbidade e mortalidade quando certas condições estiverem associadas. A infecção por certos genótipos

mais patogênicos de VSR pode explicar quadros de pior evolução e desenvolvimento de complicações. Por outro lado, está bem estabelecido que crianças portadoras de doenças pulmonares (DBP, fibrose cística), cardiopatias congênitas, prematuros, portadores de imunodeficiências primárias ou adquiridas (HIV, uso de imunossupressores) e portadores de neuropatias entre outras condições, exibem maiores riscos de infecção pelo VSR e de que esta tenha uma evolução mais sombria^{10, 11}.

Infecções isoladas de vias aéreas superiores associadas ao VSR podem ocorrer em crianças maiores e adultos, após uma re-exposição. Os sintomas típicos compreendem rinorréia, congestão nasal, faringite e tosse, podendo ter uma evolução mais longa do que os induzidos por outros vírus.

4. DIAGNÓSTICO

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da bronquiolite baseia-se fundamentalmente no quadro clínico já descrito e no exame radiológico do tórax. Os achados radiológicos podem incluir: infiltrado característico e hiperinsuflação pulmonar (60% dos casos), espessamento peribrônquico (45%), opacificações segmentares (25%) e atelectasias em 12% dos casos¹².



Ilustração 3: Raio-X de tórax de lactente com Bronquiolite.

O diagnóstico etiológico pode ser feito através da coleta de secreções respiratórias e incluem o isolamento do vírus em cultura de células ou detecção de antígenos por ELISA ou imunofluorescência². Os melhores espécimes são obtidos por aspiração ou lavagem das secreções de nasofaringe. Secreções do trato respiratório inferior são desnecessárias para o diagnóstico de rotina. A partícula viral

presente nas secreções é altamente lábil e as amostras devem ser mantidas sob refrigeração enquanto são transportadas ao laboratório onde será feito o isolamento em cultura. Se houver demora entre a colheita dos espécimes e sua inoculação em culturas celulares, devem então ser mantidos a 4° C e não congelados. O congelamento e descongelamento dos espécimes clínicos frequentemente resulta completa perda da infectividade.

Devido às dificuldades de isolamento do vírus a partir de materiais clínicos, muitos dos diagnósticos são feitos por imunofluorescência (IF) ou ELISA diretamente a partir das secreções respiratórias. A IF e ELISA são métodos mais rápidos e são boas alternativas ao isolamento, uma vez que este é um método mais demorado para o diagnóstico. No Brasil, alguns estudos que compararam os métodos diagnósticos foram realizados nas últimas duas décadas e encontraram uma concordância de 72,5% entre imunofluorescência indireta (IFI) e isolamento em cultura, sendo que a IFI foi mais sensível para a detecção do VSR.

Dentre todos os métodos de diagnóstico utilizados atualmente, a imunofluorescência parece ser o método mais apropriado para diagnóstico rápido, levando-se em consideração a sensibilidade, o tempo gasto, os custos e a disponibilidade dos reagentes necessários.

Disponível em apenas alguns centros de pesquisa, a reação em cadeia da polimerase (PCR), além de ser método adequado para estudos epidemiológicos e levantamentos microbiológicos rápidos, mostra-se útil para a identificação de infecções duplas⁶.

5. TRATAMENTO

Cuidados Gerais

Indicações de Hospitalização

Suporte

- Suporte Respiratório
- Administração de Fluidos

Fisioterapia

Tratamento Farmacológico

- Broncodilatadores
 - β 2 agonistas
 - Alfa adrenérgicos
 - Anticolinérgicos
 - Xantinas
- Corticoesteróides
- Ribavirina
- Antibioticoterapia

5. TRATAMENTO

Em lactentes previamente hígidos, a bronquiolite é de maneira geral uma doença auto-limitada. O tratamento na maioria dos casos consiste em assegurar ao paciente boa oxigenação e hidratação¹³.

Alguns fatores como idade da criança, estágio da infecção, gravidade da doença bem como aspectos relativos à obstrução das vias aéreas devem ser considerados para a adoção de medidas terapêuticas acertadas.

5.1 CUIDADOS GERAIS

A posição da criança no leito deve facilitar a sua respiração, com a elevação dos ombros, ficando o pescoço apoiado em um coxim ligeiramente mais alto. Diminui-se o peso das vísceras sobre o diafragma obtendo-se discreta retificação da via aérea. A criança deve permanecer aquecida e pouco manuseada¹.

A ocorrência de dificuldades na alimentação, associadas a um esforço respiratório importante, com taquipnéia, batimento de asas do nariz e hipóxia, são considerados sinais indicativos de maior gravidade da doença e como tal, devem ser adequadamente tratados^{14,15,16}.

A alimentação deve ser suspensa apenas nos casos em que a taquipnéia for muito intensa, devendo ser restabelecida logo que possível, de maneira lenta e cuidadosa, respeitando a aceitação da criança.

Alguns fatores de risco para o surgimento de complicações ou para bronquiolite com uma evolução mais grave incluem: prematuridade (idade gestacional < 37 semanas, idade < 12 meses), doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita, imunodeficiência, alterações anatômicas das vias aéreas e doenças neurológicas. Outras condições como: exposição ao tabaco, convívio em creches ou com vários irmãos, também podem contribuir para bronquiolites mais graves.

5.2 INDICAÇÕES DE HOSPITALIZAÇÃO

De maneira geral, os critérios para hospitalização incluem¹⁷⁻²⁰:

- Aparência toxêmica, dificuldades para alimentação, letargia, desidratação.
- Insuficiência respiratória: tiragem intercostal, batimento de asas do nariz, frequência respiratória (> 70 movimentos respiratórios/minuto) e cianose.
- Apnéia, hipoxemia (saturação <95%) com ou sem hipercapnia (>45 mmHg)
- Incapacidade dos pais em seguir o tratamento domiciliar

5.3 SUPORTE

Os objetivos principais são de manter o suporte respiratório e adequada hidratação. A obstrução nasal pode ser aliviada com o emprego de solução salina em gotas.

As crianças hospitalizadas devem ter constante monitoração das suas frequências cardíaca e respiratória, bem como sua saturação. Crianças com insuficiência respiratória importante ou apnéia devem ser admitidas à unidade de terapia intensiva (UTI).

5.3.1 SUPORTE RESPIRATÓRIO

O oxigênio pode ser fornecido por cânula nasal ou máscara, com o intuito de manter a saturação acima de 90 a 92%²¹. A presença de febre, acidose ou hemoglobinopatias indicam a necessidade de um valor de “cutoff” de saturação de oxigênio mais alto^{22,23}. Cuidados especiais devem ser adotados na retirada de oxigênio de crianças prematuras, ou portadoras de cardiopatias ou doença pulmonar crônica.

5.3.2 ADMINISTRAÇÃO DE FLUIDOS

A administração parenteral de fluidos é necessária para assegurar hidratação adequada e evitar o risco de aspiração em crianças com bronquiolite. As crianças com bronquiolite podem ter dificuldades em manter uma hidratação adequada devido ao aumento das perdas (relacionadas à febre e taquipnéia), e à diminuição da ingestão (relacionada à taquipnéia e à insuficiência respiratória).

Em um grupo restrito de crianças com bronquiolite, o aumento da secreção de ADH pode levar a hiponatremia, que pode acompanhar-se de convulsões e apnéias recorrentes. Nesse caso, uma restrição do volume hídrico a ser infundido é imperativa²⁷.

5.4 FISIOTERAPIA

Uma revisão sistemática de três ensaios randomizados demonstrou que a fisioterapia empregando vibração ou percussão não melhora os escores clínicos, não reduz as necessidades de oxigênio suplementar ou número de dias necessários de permanência no hospital. Também foi observado que a fisioterapia pode aumentar a angústia respiratória e a irritabilidade de crianças enfermas²⁴.

Deve ser reservada apenas naqueles casos em que atelectasias estejam presentes, mas após a fase aguda da doença.

5.5 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A grande maioria das crianças apresenta quadros leves que podem ser tratados no domicílio com medidas conservadoras. Naquelas que necessitem internação, o aporte de oxigênio é de importância vital, e apesar de todos os conhecimentos assimilados pelo estudo dos aspectos envolvidos na fisiopatologia da

doença, várias medidas farmacológicas têm sido empregadas, conforme revisaremos a seguir.

5.6 BRONCODILATADORES

Até recentemente existiam algumas controvérsias com relação à teoria de que os lactentes não teriam musculatura lisa suficientemente desenvolvida para responder à terapêutica broncodilatadora²⁵. Atualmente esta afirmação não tem mais encontrado uma fundamentação científica aceitável²⁶. As controvérsias persistem no sentido de se procurar estabelecer quanto um comprometimento da musculatura lisa possa estar associado às manifestações da doença, ou quais outros mecanismos de ação dessas medicações broncodilatadoras possam ser de benefício terapêutico. Todas essas observações assumem maior importância ao lembrarmos que muitas dessas drogas broncodilatadoras não têm ação exclusiva sob a musculatura lisa dos brônquios, mas também ação sobre outros sítios (coração e vasculatura pulmonar). Essas ações cardiovasculares podem ser responsabilizadas por um agravamento da hipoxemia, principalmente através de seu efeito em nível das relações ventilação-perfusão. Atenção especial deve ser dada ao aumento no gasto energético, que pode estar associado à instituição da terapêutica inalatória em alguns pacientes (pouco cooperativos ou que não toleram o procedimento). Isso pode ser considerado como um fator potencial para descompensação e conseqüente piora clínica. Portanto, a terapêutica broncodilatadora, apesar de ser considerada por alguns

como uma medida de baixa morbidade, quando indicada para pacientes portadores de bronquiolite viral aguda acentua alguns potenciais prejuízos, que sempre devem ser considerados e avaliados. Embora os broncodilatadores possam não ser eficazes na bronquiolite viral, os pacientes com predisposição à asma podem apresentar uma resposta positiva a estas drogas. A continuidade do tratamento só deve ser mantida em caso de resposta clínica confirmada¹.

5.6.1 β -2 AGONISTAS

Entre as drogas broncodilatadoras, os β -2 agonistas têm sido as mais freqüentemente utilizadas. Apesar de o seu uso atingir a quase totalidade dos pacientes portadores da doença, sua real eficácia clínica permanece incerta, e os resultados de seu emprego no tratamento da bronquiolite são variáveis²⁷. Inúmeras variáveis costumam ser selecionadas para analisar uma resposta ao tratamento: dados clínicos isolados, escores clínicos, análise de gases arteriais, monitorização dos níveis de saturação de oxigênio e testes de função pulmonar.

5.6.2 α – ADRENÉRGICOS

A estimulação dos receptores alfa adrenérgicos pela adrenalina reduz o extravasamento microvascular capilar e pós-capilar, reduzindo o edema sobre a

mucosa brônquica. Esse mecanismo de ação tem justificado o uso de tal terapêutica em situações clínicas associadas a comprometimento de outras zonas de mucosa por edema, principalmente nas vias aéreas superiores. Também é importante considerar que a adrenalina é uma droga potente na reversão de quadros de broncoespasmo, o que poderia também favorecer sua utilização nesses pacientes.

Tais mecanismos têm motivado alguns autores a utilizar a adrenalina como droga broncodilatadora preferencial na terapêutica inalatória dos pacientes portadores de bronquiolite. Por outro lado, outros estudos não demonstraram um benefício clínico inequívoco do uso adrenalina, quando comparado à droga β_2 seletiva²⁸.

5.6.3 ANTICOLINÉRGICOS

O brometo de ipratrópio é uma droga anticolinérgica, com ação principal nas vias aéreas de maior calibre. Tem sua ação mediada por bloqueio de receptores colinérgicos na musculatura lisa brônquica, portanto com ação do tônus muscular brônquico. Alguns estudos apontam possíveis benefícios clínicos ao se utilizar o brometo em lactentes na faixa etária entre cinco e trinta meses. Mais recentemente, a utilização do brometo de ipratrópio de maneira isolada, ou em associação com salbutamol, não pareceu influenciar a evolução clínica dos pacientes portadores de bronquiolite²⁷.

5.6.4 XANTINAS

Embora sejam identificados alguns efeitos farmacológicos associados ao uso das xantinas, com potencial efeito em muitas doenças respiratórias, sua indicação permanece controversa. Em pacientes asmáticos, nos últimos anos, a droga tem sido freqüentemente reavaliada, e seus benefícios questionados.

Uma ação farmacocinética influenciada por muitos fatores externos (principalmente em pacientes pediátricos) e associada a uma janela terapêutica estreita (muito próxima da toxicidade) é um fator que limita o uso das xantinas em pacientes dessa faixa etária. Além disso, inúmeras tentativas de demonstrar um benefício real desta classe terapêutica em pacientes portadores de bronquiolite foram frustradas²⁸.

5.7 CORTICOESTERÓIDES

Os corticoesteróides podem ser benéficos em crianças maiores e adultos que apresentem broncoespasmo associado ao VSR, particularmente naqueles pacientes com possível componente asmático.

A fundamentação científica para sua utilização, está relacionada à possível importância da inflamação na gênese do processo. O papel da inflamação é sustentado por evidências de aumento na liberação de mediadores do processo inflamatório e em achados anátomo-patológicos. Sua atividade inclui o potencial em reduzir o edema e a obstrução das vias aéreas através de sua ação antiinflamatória.

Apesar do seu uso freqüente em alguns centros e dos seus potenciais benefícios teóricos, ensaios randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas não têm demonstrado a eficácia dos corticoesteróides no tratamento da bronquiolite aguda^{29, 30}.

Por outro lado, os corticoesteróides inalatórios poderiam ser utilizados para se obter uma redução da gravidade e persistência de sibilância que sucederia a bronquiolite viral aguda¹². Sua administração na fase aguda da doença tem sido preconizada por alguns autores, como um fator que talvez pudesse ser responsável por uma diminuição da sintomatologia no período subsequente à fase aguda da doença.

5.8 RIBAVIRINA

A ribavirina é um agente antiviral com boa atividade *in vitro* contra o VSR. Todavia, ensaios clínicos iniciais mostraram resultados duvidosos. Em alguns, o efeito benéfico do uso de ribavirina pode ser observado e em outros, não. Uma revisão sistemática indicou que estes ensaios randomizados comparando a eficácia de ribavirina versus placebo não tiveram poder suficiente para fornecer estimativas confiáveis de seus efeitos³¹.

A Academia Americana de Pediatria recomenda que as decisões a respeito do uso de ribavirina devam ser baseadas em aspectos clínicos (portadores de

cardiopatia congênita, imunossupressão, necessidade de ventilação mecânica) e experiência clínica.

5.9 ANTIBIOTICOTERAPIA

Embora seja uma doença viral, alguns estudos demonstraram que cerca de 70 a 80% dos pacientes internados receberam antibióticos³². Alguns autores consideram o uso de antibióticos em crianças com deterioração clínica súbita, leucocitose, proteína C reativa aumentada, além de infiltrado pulmonar progressivo observado no exame radiológico de tórax.

Os antibióticos devem ser reservados a crianças com infecção bacteriana secundária comprovada ou suspeita. As técnicas laboratoriais de identificação de vírus podem influenciar o médico assistente na decisão de administrar ou suspender a antibioticoterapia, mas não devem ser analisadas em dissociação aos demais achados clínicos e radiológicos.

6. IMUNOPROFILAXIA

Aspectos Gerais

Grupos de Risco

- Prematuridade
- Displasia Broncopulmonar
- Cardiopatias Congênitas
- Imunodeficiências
- Outros Fatores

Relação Custo-benefício

6. IMUNOPROFILAXIA

Dados de estudos epidemiológicos sugerem que lactentes com altos títulos de anticorpos maternos contra o VSR, desenvolvem quadros de bronquiolite pelo VSR menos graves³³. Estes achados, aliados a estudos piloto que demonstravam a eficácia e segurança na diminuição da gravidade da bronquiolite através do emprego de injeções mensais de imunoglobulinas, estimularam o desenvolvimento de dois agentes para a imunoprofilaxia das infecções pelo VSR:

- Imunoglobulina anti-VSR (RespiGam[®] / RSVIG)
- Palivizumabe (Synagis[®])

A imunoglobulina anti-VSR (RSVIG), atualmente não disponível, foi desenvolvida a partir de anticorpos neutralizantes em altos títulos presentes em doadores. Em ensaios controlados, demonstrou-se que a RSV-IG reduz as internações decorrentes da infecção pelo VSR em taxas de 41 a 63%³⁴. Entretanto, seu uso foi associado a aumento da morbidade e mortalidade em lactentes portadores de cardiopatias congênitas, o que impediu a liberação de seu uso neste grupo de pacientes. Além disso, a RSV-IG tem o potencial de interferir na resposta imune a certas vacinas de vírus vivos como: varicela e tríplice. Outro anticorpo neutralizante anti-VSR mais potente, o MEDI-504 ou Numax[®], derivado do palivizumabe, tem demonstrado maior eficácia em animais e tem sido objeto de avaliações clínicas.

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado com atividade direcionada à glicoproteína F do VSR. Tem seu uso licenciado em lactentes

nascidos de parto prematuro (≤ 35 semanas) e portadores de displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita com comprometimento hemodinâmico significativo. A sua facilidade de uso e a não interferência com as vacinas de vírus vivos atenuados, tornaram o palivizumabe o agente profilático preferencial pelos especialistas, antes mesmo da interrupção da produção de RSV-IG^{35,36}.

Para o palivizumabe a dose preconizada é de 15 mg/kg IM, com intervalos mensais, no total de cinco doses. A primeira dose deve ser aplicada no mês que antecede a estação de maior frequência de infecções pelo VSR. A imunoprofilaxia deve ser mantida mesmo que o lactente apresente um quadro de infecção pelo VSR neste período, já que poderá ser infectado novamente por mais de uma cepa de VSR circulante na comunidade em que vive.

A eficácia do palivizumabe na prevenção de infecções graves pelo VSR em lactentes pertencentes ao grupo de maior risco, tem sido demonstrada em ensaios randomizados:

Estudo IMPact³⁷: trata-se de estudo multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, a respeito da eficácia de palivizumabe na profilaxia de infecções pelo VSR, foi realizado em 139 centros distribuídos entre o Reino Unido, Canadá e Estados Unidos. Crianças abaixo de dois anos de idade portadoras de displasia broncopulmonar requerendo tratamento nos últimos seis meses anteriores à inclusão no estudo, e prematuros nascidos com menos de 35 semanas de gestação com idade abaixo de seis meses na época de inclusão no estudo, foram alocados aleatoriamente para uso de palivizumabe ou placebo. As crianças que receberam palivizumabe tiveram uma redução geral de 55% no número

de hospitalizações quando comparados ao grupo placebo. No grupo de crianças portadoras de displasia broncopulmonar, ocorreu uma redução de 59% nas internações, e de 47% nos prematuros com menos de 32 semanas de gestação. Para os lactentes sem displasia broncopulmonar, a redução no número de internações atingiu 78%. Em lactentes prematuros de 32 a 35 semanas de gestação portadores de doença pulmonar crônica alcançou os 80% de redução, e 82% naqueles sem doença pulmonar. Observaram-se significativas reduções na permanência no hospital e na necessidade de oxigênio terapia³⁸⁻⁴¹.

Em outro estudo⁴², 1287 crianças portadoras de cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica foram aleatoriamente submetidas a tratamento com palivizumabe ou placebo. Aqueles que receberam palivizumabe tiveram menos hospitalizações associadas ao VSR quando comparado ao grupo placebo: 5,3 versus 9,3%, uma redução de 45%. Da mesma forma, houve redução do número de dias necessários de tratamento com oxigênio: 178 versus 658, uma redução de 73%, e menos dias no hospital: 367 versus 876, uma redução de 56%. As taxas de mortalidade foram similares em ambos os grupos. Não ocorreram mortes ou eventos adversos atribuíveis ao palivizumabe, tornando-o uma opção segura na profilaxia de infecções graves pelo VSR em lactentes portadores de cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica significativa.

Casos raros de reações de hipersensibilidade grave têm sido descritos⁴³ após a dose inicial ou após a re-exposição à droga (<1 em 100.000 casos). O desenvolvimento de VSR resistentes ao palivizumabe é outro efeito adverso

potencial, embora isto não tenha sido observado em um estudo com 458 lactentes tratados. O palivizumabe não interfere nas imunizações rotineiras da infância.

6.1 GRUPOS DE RISCO

Certas condições como prematuridade, displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita, imunodeficiência primária ou adquirida, doenças hematológicas malignas, fibrose cística ou outras doenças pulmonares crônicas e transplantes, implicam em alto risco para infecções pelo VSR. Outros fatores têm sido associados à infecção grave por VSR mesmo em crianças nascidas a termo ou previamente saudáveis. São eles: mês de nascimento, idade abaixo de seis meses, sexo masculino, falta de aleitamento materno, baixas condições sócio-econômicas, vida em aglomerados ou creches, número de irmãos, exposição à fumaça de tabaco, além de história familiar de asma ou atopia¹⁰.

6.1.1 PREMATURIDADE

Lactentes prematuros com ou sem doença pulmonar crônica associada, apresentam elevado risco para infecções graves por VSR, devido à pelo menos dois fatores: menor diâmetro das pequenas vias aéreas e pulmões menos maduros, além

de níveis de imunoglobulinas significativamente mais baixos do que em nascidos a termo^{44, 45}.

No período final da gestação, os bronquíolos terminais (estruturas mais periféricas da árvore respiratória), diferenciam-se em bronquíolos respiratórios e ductos alveolares. Por volta de 17 a 27 semanas de gestação, os bronquíolos terminais aumentam em número e um alvéolo se forma em cada extremidade. Embora neste momento os pulmões estejam mais completamente formados, a oxigenação é limitada pelas diminutas dimensões das vias aéreas e por barreiras mecânicas às trocas gasosas. O aumento do número de alvéolos e o desenvolvimento pulmonar continuam após o nascimento. O intervalo entre 27 e 40 semanas é especialmente delicado, pois danos aos centros de diferenciação e crescimento de vias aéreas podem determinar prejuízos importantes para o desenvolvimento pulmonar. Existem suspeitas ainda não confirmadas de que a bronquiolite por VSR possa afetar o desenvolvimento normal, resultando em um menor calibre das vias aéreas na infância e idade adulta^{25, 46,47}.

As crianças nascidas a termo apresentam níveis normais de IgG, já que a transferência deste anticorpo materno através da placenta ocorre de maneira mais eficiente no final da gestação. Por conseqüência, crianças nascidas a termo apresentam anticorpos anti-VSR (subclasses IgG₁ e IgG₃), o que não ocorre em prematuros, tornando-os mais suscetíveis às formas graves da doença.

6.1.2 DISPLASIA BRONCOPULMONAR

As vias aéreas de crianças prematuras não apresentam somente menores dimensões, mas também são estruturas mais elásticas que podem distender-se ou entrar em colapso mais facilmente do que as vias aéreas mais rígidas e maduras. A distensão pode ocorrer devido a um aumento do fluxo aéreo, por acidose, hipercapnia, atelectasias ou pela aplicação de pressão positiva nas vias aéreas. Ocorre um aumento de volume nas vias aéreas distendidas, resultando em um espaço morto e retenção de dióxido de carbono²⁶. A ventilação mecânica pode determinar uma diminuição na espessura da cartilagem e do músculo liso que circundam as vias aéreas, facilitando o seu colapso. O tubo endotraqueal pode lesar o epitélio causando hemorragia, granulação e fibrose da parede, além de ser um agente facilitador da colonização bacteriana e infecção da parede da via aérea. Células epiteliais expostas a stress, podem liberar mediadores tais como: IL-6, IL-8 IL-1 β e TNF-1 α , aumentando o processo inflamatório. A ocorrência de bronquiolite neste contexto pode resultar em alto grau de doença obstrutiva das vias aéreas.

6.1.3 CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

A bronquiolite por VSR em crianças portadoras de cardiopatias pode aumentar o tempo de internação, a necessidade de tratamento intensivo e a insuficiência respiratória e mortalidade, quando comparada a crianças sem

cardiopatias. As mortes são mais freqüentes em lactentes portadores de cardiopatias cianóticas ou de hipertensão pulmonar, devido a já se apresentarem com hipóxia, previamente à infecção pelo VSR⁴².

6.1.4 IMUNODEFICIÊNCIAS

As crianças portadoras de imunodeficiências congênitas (primárias) ou adquiridas podem apresentar desfechos mais graves nas infecções pelo VSR. Várias condições como neoplasias, transplantes, imunodeficiências primárias ou secundárias ao HIV, podem estar associadas a quadros extremamente graves de infecções pelo VSR^{3,4}.

As crianças com deficiência de imunidade celular também podem apresentar formas graves de infecções pelo VSR, inclusive com pneumonia. A deficiência de linfócitos T permite uma replicação profusa e persistente do VSR nos pulmões, facilita a disseminação do vírus e retarda a melhora da infecção.

6.1.5 OUTROS FATORES DE RISCO

Em diversos levantamentos ficou demonstrado que meninos apresentam bronquiolite mais grave do que as meninas. Simões¹⁵ analisou uma série de estudos realizados em 30 anos, e encontrou uma proporção de casos graves de 1,425

meninos para cada menina. As vias aéreas mais curtas e estreitas dos meninos em relação às das meninas parece ser a explicação para a doença com evolução mais grave.

Estudos a respeito de taxas de hospitalização pela bronquiolite por VSR de acordo com a idade revelaram que 10 a 28% têm < 6 semanas de idade, 49 a 70% têm < 6 meses e de 66 a 100% têm < 1 ano. Além disso, verificou-se que a maioria das crianças que necessitam ventilação mecânica por infecções graves, tem < 6 semanas. Nestes recém nascidos, a ausência de anticorpos maternos, as vias aéreas estreitas, a imaturidade imunológica e possivelmente um desvio de resposta TH2 para a infecção pelo VSR, podem isoladamente ou em conjunto, ser responsáveis pelas infecções mais graves^{48, 49}.

O nascimento na 1ª metade da estação de maior incidência do VSR, é fator que tem sido associado a um maior risco de infecções pelo VSR, bem como por maior necessidade de internações por estas infecções. Ocorre aumento da exposição ao VSR na tenra idade, possivelmente devido à infecção materna pelo VSR, aumentando o risco de infecções graves nos lactentes. Recém-nascidos na 1ª metade da estação de maior incidência de VSR, não apresentam anticorpos anti-VSR, ao contrário do que acontece com nascidos na 2ª metade, que apresentam anticorpos decorrentes da infecção materna.

O caráter protetor do aleitamento materno na prevenção de infecções respiratórias de vias aéreas inferiores, internações e de mortes nos países em desenvolvimento é inquestionável. Já em países desenvolvidos, o papel do aleitamento materno na prevenção de infecções respiratórias baixas e bronquiolite

estão estabelecidos, mas o valor protetor específico para a infecção pelo VSR ainda não está bem claro. No entanto, para crianças abaixo dos três meses de idade a ausência do aleitamento materno associado ao convívio em aglomerados, à exposição à fumaça de tabaco e a baixo nível educacional materno, são considerados fatores de risco significativos para infecções pelo VSR. Existem controvérsias a respeito do papel protetor do aleitamento na prevenção dos quadros mais graves que levam à necessidade de internação hospitalar.

O colostro contém imunoglobulinas anti-VSR e lactoferrina, que podem ter ação antiviral. Através da prolactina, o leite materno pode promover o amadurecimento pulmonar.

De maneira geral, o aleitamento materno tem papel protetor contra infecções respiratórias baixas pelo VSR em países em desenvolvimento e pode proteger as crianças que vivem em más condições nos países desenvolvidos⁴⁸.

O compartilhamento de uma mesma cama entre dois ou mais irmãos, o nível cultural materno mais baixo, e a ausência do aleitamento materno contribuem para o desenvolvimento de infecções respiratórias baixas pelo VSR.

Outras doenças crônicas

Especialistas familiarizados com quadros de infecção pelo VSR, julgam que crianças traqueostomizadas, portadoras de fibrose cística, de doenças neuromusculares, também apresentam maior risco de evoluções clínicas mais graves.

A Academia Americana de Pediatria recomenda que a imunoprofilaxia deva ser considerada para estes grupos de crianças com risco de infecções de maior gravidade pelo VSR. Além destas, outras condições que possam dificultar o

tratamento adequado de doenças respiratórias, como doenças neurológicas ou difícil acesso a serviços de saúde, devem ser consideradas.

O palivizumabe está indicado para lactentes com displasia broncopulmonar que tenham necessitado tratamento para sua doença pulmonar até 6 meses antes do início da estação de maior incidência do VSR.

Os lactentes portadores de cardiopatias congênitas devem receber palivizumabe, considerando-se o grau de comprometimento cardiovascular. Para pacientes deste grupo que necessitem “by-pass” durante a estação de VSR, uma dose de palivizumabe deve ser administrada logo que estejam clinicamente estáveis, uma vez que a concentração da droga diminui em até 50% após estes procedimentos.

O palivizumabe deve ser administrado em prematuros com menos de um ano nascidos com ≤ 28 semanas de gestação e naqueles com menos de seis meses nascidos entre 29 a 32 semanas de gestação. O custo-benefício do palivizumabe em crianças nascidas entre 32 a 35 semanas de gestação deve ser cuidadosamente examinado. A maior parte dos especialistas concorda que lactentes deste grupo com < 6 meses de vida ou para crianças mais velhas exposta a ≥ 2 fatores de risco (freqüentam creches, irmãos em idade escolar, expostos a poluentes, portadores de malformações respiratórias ou de doenças neuro-musculares) no início da estação do VSR, devam receber palivizumabe.

O uso de imunoprofilaxia do VSR em imunocomprometidos não foi avaliado em estudos controlados. Apesar disto, crianças com imunodeficiências primárias ou adquiridas poderão ter benefícios com o emprego do palivizumabe.

6.2 RELAÇÃO CUSTO-BENEFÍCIO

O maior benefício demonstrado na imunoprofilaxia das infecções por VSR reside no decréscimo da necessidade de internação hospitalar. Entretanto, apesar da eficácia comprovada, vários estudos têm sido realizados no intuito de avaliar a relação custo-benefício desta intervenção. O custo das aplicações mensais de palivizumabe durante os períodos do ano em que a bronquiolite é mais freqüente, tem sido considerado muito elevado, mesmo para os padrões econômicos norte-americanos ou europeus. Em um levantamento recentemente publicado, realizado a respeito de crianças prematuras, pesquisadores ingleses concluíram que somente se pelo menos 31% das crianças portadoras de bronquiolite tivessem indicação de internação hospitalar, o custo da profilaxia estaria justificado⁵⁰. Em um estudo com crianças portadoras de cardiopatias congênitas com repercussões hemodinâmicas, a profilaxia mostrou-se eficaz na redução da necessidade de internações, mas não mostrou a mesma eficácia na diminuição da necessidade de tratamento intensivo ou ventilação mecânica.

Heikkinen e colaboradores⁵¹, ao analisarem retrospectivamente todas as crianças nascidas em um período de 10 anos em um hospital finlandês, concluíram que seria necessário tratar 43 crianças prematuras de ≤ 32 semanas com palivizumabe para prevenir uma única internação por VSR. Para crianças portadoras de doença pulmonar crônica, o número de crianças tratadas necessário para prevenir uma internação, seria de quinze.

Em um estudo de duas coortes de crianças com idade gestacional entre 32 e 35 semanas, Wegner e colaboradores⁵², demonstraram que o custo da profilaxia com palivizumabe superou em muito os custos financeiros do tratamento da bronquiolite por VSR. Neste estudo, o custo do tratamento profilático necessário para prevenir uma única internação, superou 100 mil dólares.

Embleton e colaboradores⁵⁰ admitem que existam enormes dificuldades em estabelecer critérios economicamente viáveis para a indicação de profilaxia de infecções graves pelo VSR, através da administração de palivizumabe. Consideram seu emprego justificável apenas para as crianças portadoras de doença pulmonar crônica em atividade.

7. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Objetivos Secundários

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar a presença de fatores de risco estabelecidos para internação por bronquiolite secundária ao Vírus Sincicial Respiratório (VSR).

7.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar a presença de fatores de risco para internação por bronquiolite secundária ao Vírus Sincicial Respiratório entre crianças com este desfecho e uma população controle.
- Caracterizar se as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria para indicação de profilaxia para infecções graves pelo Vírus Sincicial Respiratório com o anticorpo monoclonal humanizado (Palivizumabe), são justificáveis em nosso meio.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piedra PA, Stark AR. Treatment, outcome and prevention of bronchiolitis in infants and children. Official topic review from **Up to Date**[®], clinical information service on the web, 2007. <http://www.utdol.com/utd/store/index.do>.
2. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. **The Lancet**. 2006;368:312-22.
3. Ogra PL. Respiratory Syncytial Virus: the virus, the disease and the immune response. **Paediatr Resp Rev**. 2004;5(Suppl A):S119-126.
4. Crowe Jr JE, Williams JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. **Paediatr Resp Rev**. 2003;4:112-119.
5. Zhang L, Abreu e Silva F. Bronquiolite obliterante em crianças. **J Pediatr (Rio J)**. 2000;76:185-192.
6. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DB, Golono MA, et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. **J Pediatr (Rio J)**. 2007;83(5):422-428.
7. Wohl MB. Bronchiolitis Chapter 17 – Infections of the respiratory tract. **Kendig's Disorders of the respiratory tract in children**, 1983.
8. Mackie PL. The classification of viruses infecting the respiratory tract. **Paediatr Resp Rev**. 2003;4:84-90.
9. Silvestri M et al. The Wheezy Infant – immunological and molecular considerations. **Paediatr Resp Rev**. 2004;5(Suppl A):S81-S87.
10. DeVincenzo JP. Factors predicting childhood respiratory syncytial virus severity, what they indicate about pathogenesis. **Pediatr Infect Dis J**. 2005; 24: S177-183.
11. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus infection (RSV). **J Pediatr**. 2003;S112-117.
12. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. **Pediatrics**. 2006;118:1774-1793.
13. Barr FE, Graham BS. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. Official topic review from **Up to Date**[®], clinical information service on the web, 2007. <http://www.utdol.com/utd/store/index.do>.

14. Shaw, KN, Bell, LM, Sherman, NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. **Am J Dis Child**. 1991;145:151.
15. Simões, EA. Respiratory syncytial virus infection. **The Lancet**. 1999;354:847.
16. Perlstein PH et al. Sustaining the implementation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. **Arch Pediatr Adolesc Med**. 2000;154:1001.
17. Muething, S, Schoettker, PJ, Gerhardt, WE, et al. Decreasing overuse of therapies in the treatment of bronchiolitis by incorporating evidence at the point of care. **J Pediatr**. 2004;144:703.
18. Steiner, RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. **Am Fam Physician**. 2004;69:325.
19. 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;126:212.
20. Willwerth, BM, Harper, MB, Greenes, DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. **Ann Emerg Med**. 2006;48:441.
21. Panitch, HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. **Pediatr Infect Dis J**. 2003; 22:S83.
22. Bass JL, Gozal D. Oxygen Therapy for bronchiolitis. **Pediatrics**. 2007; 119:611.
23. Bass JL, Corwin M, Gozal D. et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. **Pediatrics**. 2004; 114:805.
24. Perrotta, C, Ortiz, Z, Roque, M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. **Cochrane Database Syst Ver**. 2005;CD004873.
25. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV associated hospitalizations among premature canadian infants. **J Pediatr**. 2003;143:S150-156.
26. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB. Severe syncytial virus bronchiolitis. Epidemiologic variations associated with the initiation of Palivizumab in severely premature infants with brochopulmonary dysplasia. **Pediatr Infect Dis J**. 2004;23:1081-1085.
27. Amantéa SL, Abreu e Silva F. Bronquiolite Viral Aguda – Um tema ainda controvertido. **J Pediatr (Rio J)**. 1998;74(Supl. 1):S37-S47.

28. Gadomski, AM, Bhasale, AL. Bronchodilators for bronchiolitis. **Cochrane Database Syst Rev**. 2006;3:CD001266.
29. Lozano, JM. Bronchiolitis. **Clin Evid**. 2004;11:1.
30. King, VJ, Viswanathan, M, Bordley, WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. **Arch Pediatr Adolesc Med**. 2004;158:127.
31. Guerguerian, AM, Gauthier, M, Lebel, MH, et al. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. **Am J Respir Crit Care Med**. 1999;160:829.
32. Davison, C, Ventre, KM, Luchetti, M, Randolph, AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: A systematic review and meta-analysis. **Pediatr Crit Care Med**. 2004;5:482.
33. Glezen, W, Paredes, A, Allison, J, et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. **J Pediatr**. 1981;98:708.
34. Rodriguez, WJ, Gruber, WC, Welliver, RC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. **Pediatrics**. 1997; 99:454.
35. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn of The American Academy of Pediatrics. Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections: Indications for the Use of Palivizumab and Update on the Use of RSV-IGIV. **Pediatrics**. 1998;102:1211-16.
36. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn of The American Academy of Pediatrics. Revised indications for the use of palivizumab and the respiratory syncytial virus immunoglobulin intravenous for the prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. **Pediatrics**. 2003;112:1442-46.
37. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. **Pediatrics**. 1998;102:531.
38. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella and pneumococcal infections: economic-based decision making. **J Pediatr**. 2003;S157-162.
39. Paes B. Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease. **Paediatr Resp Rev**. 2003;4;21-27.

40. Prais D, Schonfeld T, Amir J. Admission to the Intensive Care Unit for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: a national survey before Palivizumab use. **Pediatrics**. 2003;112:548-552.
41. Mejías A, Chávez-Bueno S, Jafri HS, Ramilo O. Respiratory Syncytial Virus Infections: old challenges and new opportunities. **Pediatr Infect Dis J**. 2005;24:S189-197.
42. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of Palivizumab in infants with congenital heart disease. **Pediatrics**. 2004;114:1606-11.
43. Meissner, HC, Long, SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. **Pediatrics**. 2003;112:1447.
44. Greenough A, Broughton S. Chronic manifestations of respiratory syncytial virus infection in premature infants. **Pediatr Infect Dis J**. 2005;24:S184-188.
45. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. **J Pediatr**. 2003;S133-141.
46. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. **Am J Resp Crit Care Med**. 2001;63:S2-6.
47. Leader S, Kohlhase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. **J Pediatr**. 2003;143:S127-132.
48. Simões E. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. **J Pediatr**. 2003;S118-126.
49. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, Castro M. Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. **Pediatrics**. 2005;115:7-14.
50. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**. 2005;90:F286-F289.
51. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for Palivizumab prophylaxis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**. 2005;90:F64-F68.
52. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, Stiles A. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid Program. **Pediatrics**. 2004;114:1612-1619.

9. ARTIGO

TÍTULO DO ARTIGO

FATORES DE RISCO PARA INTERNAÇÃO POR BRONQUIOLITE SECUNDÁRIA A VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) EM HOSPITAL PEDIÁTRICO

Autores

Giovanni M. S. Di Gesu
Sérgio L. Amantéa
Luiz A. G. Bernd
Priscila Brodt
Regina S. W. Di Gesu

Titulação dos Autores

Giovanni M. S. Di Gesu – Aluno de Mestrado da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS. Médico Alergista do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS.

Sérgio L. Amantéa - Professor Adjunto, Departamento de Pediatria, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS. Chefe, Serviço de Emergência Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS.

Luiz A. G. Bernd – Professor Titular de Imunologia Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS. Médico Alergista do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS.

Priscila Brodt – Médica-Residente, Programa de Residência do Departamento de Pediatria, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS.

Regina S. W. Di Gesu – Especialista em Pediatria, Alergia e Imunologia. Médica Alergista do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS.

Endereços eletrônicos

Giovanni M. S. Di Gesu: digesu@terra.com.br
Sérgio L. Amantéa: samantea@terra.com.br
Luiz A. G. Bernd: lagbernd@terra.com.br
Priscila Brodt: pribrodt@vetorial.net
Regina S. W. Di Gesu: rwdigesu@terra.com.br

9 ARTIGO

FATORES DE RISCO PARA INTERNAÇÃO POR BRONQUIOLITE SECUNDÁRIA A VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) EM HOSPITAL PEDIÁTRICO

Introdução

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a infecção das vias aéreas inferiores mais freqüente nos primeiros dois anos de vida¹⁻². Virtualmente, ao longo deste período, todos os lactentes terão sido infectados pelo vírus sincicial respiratório (VSR)³⁻⁴. Taxas de admissão hospitalar relacionadas à doença, oscilam entre 1 e 2%⁵, com mortalidade estimada de 1% em crianças híginas, enquanto que naquelas com história prévia de prematuridade, cardiopatias congênitas, displasia broncopulmonar ou imunodeficiências, este mesmo índice pode atingir de 3,5 a 37%⁶⁻⁷.

Sendo assim, a busca por medidas preventivas relacionadas ao aparecimento da doença, principalmente na população de maior risco, tem sido uma constante. Novas perspectivas surgiram com o advento da imunização passiva com a imunoglobulina específica intravenosa (RSV-IG) e com o anticorpo monoclonal palivizumabe. Entretanto, as recomendações específicas para a utilização destes imunobiológicos de maneira universal, esbarram em aspectos econômicos.

No ano de 2003, a Academia Americana de Pediatria (AAP) revisou e publicou as indicações para uso da RSV-IG e do palivizumabe na profilaxia das infecções pelo VSR⁸. Estas recomendações salientam que lactentes prematuros, portadores de displasia broncopulmonar ou de cardiopatias congênitas com significativa repercussão hemodinâmica, devem receber a imunoprofilaxia por apresentarem risco aumentado de infecções graves pelo VSR. Recentemente, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) adotou diretrizes baseadas nas recomendações norte-americanas para utilização do palivizumabe⁹ (Quadro 1). Porém, até o momento, nenhum estudo foi delineado para avaliar o impacto destas diretrizes no nosso meio.

O presente estudo tem o objetivo de determinar a prevalência de bronquiolite pelo VSR em um hospital geral pediátrico ao longo de três anos, e de avaliar se os fatores de risco presentes na diretriz nacional para indicação de palivizumabe, estariam associados a maiores taxas de internação e uma pior evolução clínica da doença.

Métodos

Delineou-se estudo retrospectivo do tipo caso-controle, a partir da análise de prontuários de lactentes (0-24 meses) internados no Hospital da Criança Santo Antônio (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil) com diagnóstico clínico e laboratorial de bronquiolite por VSR no período de 2003 a 2005. Determinada a prevalência da doença no período, e a partir de uma incidência estimada de fatores de risco para internação por bronquiolite secundária ao VSR em taxas de 15% entre os casos e 5% entre os controles, calculamos uma tomada amostral mínima de 204 pacientes (102 casos e 102 controles). A caracterização dos fatores de risco associados à internação, foram baseadas na Recomendação para Prevenção da Doença Respiratória Grave pelo VSR, segundo normativa da Sociedade Brasileira de Pediatria (Quadro 1).

Casos e controles foram pareados em uma proporção de 1:1, por idade cronológica, sexo e data de internação. Os casos foram selecionados pela ordem em que foram admitidos no hospital, em intervalos de uma para cada seis internações. Os controles foram identificados sequencialmente como a próxima internação de causa não respiratória, ajustados para idade e sexo.

Os dados dos prontuários foram transcritos pelo mesmo pesquisador em uma ficha padronizada, que incluía as seguintes variáveis: dados de identificação do lactente, idade na internação, e duração da mesma (em dias), presença de fatores de risco (prematuridade, displasia broncopulmonar, cardiopatias congênitas e neuropatias). Foram registradas informações relativas às evoluções clínicas e

necessidade de admissão à Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) e ventilação mecânica (VM).

Análise Estatística

Os dados coletados foram analisados utilizando-se o programa estatístico Statistical Package For the Social Sciences (SPSS versão 10.0). As variáveis categóricas foram representadas por freqüências absolutas e percentagens. As variáveis contínuas (dias de internação, UTI e VM) são apresentadas por mediana e intervalo com 95% de confiança estimado pelo método de Kaplan-Meier. Na comparação entre casos e controles, utilizou-se o teste qui-quadrado para as variáveis categóricas, e para a idade, devido à assimetria da distribuição, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Para comparações das curvas de sobrevivência entre as duas populações, foi utilizado o teste qui-quadrado de log-rank. Foi utilizada como medida de associação a razão de densidade de incidências (Hazard Ratio, HR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A estimativa de risco associada à presença de prematuridade, displasia broncopulmonar, cardiopatias congênitas ou neuropatias, entre casos e controles, foi estabelecida pela medida da Razão de Chances, com intervalo de confiança de 95%. Em todas as análises, um valor de $p \leq 0,05$, foi considerado estatisticamente significativo.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (Projeto número 204/6).

Resultados

No período de fevereiro de 2003 a setembro de 2005 foram admitidas 30.100 crianças no HCSA. Destas, 638 (2,1%) tiveram diagnóstico confirmado de

bronquiolite viral aguda por VSR. No presente estudo, 204 crianças foram avaliadas (102 casos e 102 controles). Os diagnósticos mais freqüentes de causas não respiratórias que motivaram a internação para os controles foram: as gastroenterites virais (34,31%), as estafilococcias cutâneas (12,74%) e as epilepsias (7,8%). Na figura 1, podemos observar a distribuição relativa da totalidade de lactentes que apresentaram infecção por VSR (n=638) e os casos selecionados (n=102) ao longo do período do estudo, evidenciando o caráter sazonal das infecções pelo vírus.

Em relação as suas principais características demográficas, verificamos uma média de idade dos pacientes portadores de BVA foi de $5,77 \pm 4,79$ meses (desvio padrão: 4,79 meses, mediana: 4,97 meses) e nos controles de 5,68 meses (desvio padrão: 4,67 meses, mediana: 4,63 meses). Quanto ao sexo, a distribuição foi de 61 meninos (59,8%) e 41 meninas (40,2%).

Relativamente à presença dos fatores considerados de risco para internação por BVA secundária ao VSR, não existiram diferenças entre casos e controles para prematuridade, cardiopatias e DBP. Da mesma maneira, nenhuma destas variáveis (DBP, prematuridade, cardiopatia congênita e neuropatia), esteve associada a risco significativo de internação secundária à infecção por VSR, quando comparadas à população controle (Tabela 1).

Quanto à evolução clínica dos pacientes, observamos uma maior morbidade nos pacientes portadores de BVA (Tabela 2). Estes apresentaram maior necessidade de tratamento intensivo e suporte ventilatório. A mortalidade encontrada neste grupo de pacientes foi próxima de 5%, enquanto que no grupo controle nenhum paciente evoluiu para o óbito. A prematuridade, a displasia broncopulmonar, as cardiopatias congênitas ou a presença de doença neurológica, não estiveram associadas a uma pior evolução clínica destes pacientes. Na tabela 3 encontramos os dados estratificados referentes aos pacientes portadores de BVA em função da presença dos fatores referidos como de risco e a sua evolução para a necessidade de UTI, de suporte ventilatório e ocorrência de óbito.

A respeito da duração da internação hospitalar, novamente observamos dados que apontam para uma maior morbidade nos pacientes portadores de BVA. Analisando de maneira estratificada a probabilidade acumulada do paciente portador

de BVA sem fatores de risco permanecer internado ao final de uma semana, esta é quase duas vezes maior que a dos controles (HR= 1,68; IC 95%=1,24 - 2,27) (Figura 2). Considerando os casos de BVA nos quais os antecedentes de risco estão presentes, a probabilidade sobe para 3,04 (IC 95%=1,91 – 4,83).

Discussão

Nossos achados reforçam a importância da BVA por VSR como causa prevalente de internação hospitalar. Entretanto, chama a atenção o fato de que mesmo com critérios clínicos ajustados às normas da AAP para a indicação de imunoprofilaxia com palivizumabe, nenhum paciente relacionado em nosso estudo recebeu a medida profilática. Em nossa casuística, 27 lactentes (26,5%) poderiam ter recebido o imunobiológico. Fatores de ordem econômica e a ausência na época de uma normativa nacional para indicação do palivizumabe, são aspectos que podem ter influenciado tais achados. A população selecionada no estudo foi constituída na sua grande maioria por pacientes de baixa condição sócio-econômica, assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Sendo assim, mesmo estando comercialmente disponível em nosso meio desde o ano de 2001, os custos atribuídos a sua indicação praticamente inviabilizam sua utilização em populações menos favorecidas.

Considerando as recentes diretrizes da SBP com relação às indicações do palivizumabe para prevenção da doença respiratória grave pelo VSR, não fomos capazes de discriminar diferenças entre os pacientes internados em nosso hospital. Dados de literatura¹⁰ e a própria diretriz da SBP, caracterizam as populações consideradas como de maior risco para infecção pelo VSR. Os mecanismos fisiopatológicos próprios dessas situações clínicas (displasia broncopulmonar, prematuridade, cardiopatias congênitas, doenças neuro-musculares e imunodeficiências) podem resultar em uma maior susceptibilidade à infecção respiratória¹¹⁻¹⁴.

Embora as subpopulações de linfócitos T pareçam ser funcionalmente normais em recém-nascidos prematuros, podem ocorrer desequilíbrios na regulação de mediadores inflamatórios, aumentando a susceptibilidade às infecções virais. A transferência incompleta de anticorpos maternos e fatores anatômicos associados à deficiência de desenvolvimento do sistema respiratório, podem também contribuir para tais achados. Taxas de hospitalização relativas à infecção pelo VSR em prematuros têm sido relatadas como sendo até três vezes superiores às aquelas observadas em recém nascidos a termo¹⁵. A prematuridade por si, é referida como fator de risco independente da idade gestacional, conforme análise realizada por Stevens e colaboradores¹⁶. Outros estudos¹⁷⁻¹⁸ conduzidos nas últimas décadas indicam que a presença de displasia broncopulmonar e cardiopatia congênita também podem influenciar de maneira significativa a frequência de admissões relacionadas à infecção por VSR nos dois primeiros anos de vida, podendo atingir taxas próximas de 17% em ambas as condições clínicas.

Contudo, nossos resultados não confirmam tais observações. Tanto a prematuridade, assim como a presença de doença pulmonar crônica ou cardiopatia congênita, não se constituíram em fatores de risco para internação pelo VSR.

Thomas e colaboradores¹⁹ no Reino Unido, já haviam referido que no seu acompanhamento de um grupo de prematuros (com idade gestacional < 32 semanas), as taxas de internação secundária à infecção pelo VSR foram similares as de recém-nascidos a termo, oscilando por volta de 4%. Até mesmo pacientes portadores de DBP têm apresentado decréscimo nas taxas de admissões secundárias à infecção por VSR. Deshpande e colaboradores²⁰ demonstraram taxas de admissão oscilando por volta de 2%, portanto muito similares às referidas na população normal.

Analisando outras variáveis, apenas o tempo de permanência hospitalar apresentou diferença significativa entre casos e controles. Ao final de dez dias, os pacientes portadores de infecção por VSR apresentavam uma maior chance de permanecerem internados, se comparados aos seus controles. Tal diferença torna-se mais marcada analisando de maneira estratificada o grupo VSR, quanto à presença ou não dos fatores de risco. Pacientes portadores de VSR com fatores de

risco associados, apresentaram maior tempo de internação (mediana: 10; IC 95%=6,47 – 13,43) (Figura 2). Tal achado aponta para uma maior morbidade no grupo de pacientes com VSR onde os fatores de risco estão presentes. Avaliando a evolução clínica das duas populações, observamos diferenças significativas quanto à necessidade de UTI e suporte ventilatório, além de uma maior frequência de óbitos, embora esta última variável não tenha contemplado significância estatística entre casos e controles. Tal dado já era esperado, visto que a morbidade relacionada à doença respiratória e, mais especificamente à BVA, é maior que na doença diarreica, epilepsias e estafilococcias cutâneas, diagnósticos que perfizeram mais de 50% das causas de internação em nossa população controle.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A primeira delas tem relação direta com a análise retrospectiva da coleta de dados. Embora exista a possibilidade de sub-notificação das informações, a utilização de um grupo controle constituído pela mesma estratégia de seleção, diminui a possibilidade de discrepâncias intencionais.

Apesar de serem considerados fatores de risco menores para infecção por VSR, segundo as normas da Academia Americana de Pediatria, optamos por excluir da análise informações relativas à história familiar de asma e presença de exposição ao fumo. Acreditamos que dado o caráter retrospectivo do estudo, tais variáveis apresentariam maior chance de sub-notificação principalmente no grupo controle (portadores de doenças não respiratórias), não oportunizando uma avaliação fidedigna. Por outro lado, também citada no mesmo documento, a presença de doença neurológica foi contabilizada em nossa análise, mesmo não estando referida na normativa nacional⁹.

Embora não tenhamos encontrado diferenças com relação à presença dos fatores de risco entre os dois grupos populacionais avaliados, nossos dados não são capazes de avaliar o impacto econômico do imunobiológico. Uma revisão sistemática da literatura direcionada para a análise econômica da imunoprofilaxia para VSR em lactentes de alto risco, já salienta que muitas das decisões estabelecidas na prática clínica advêm de um único estudo²¹, o que poderia resultar em vieses. Ainda que algumas recomendações tenham sido publicadas para

estabelecimento de indicações de uso do palivizumabe ou RSV-IG, o fato é que não existem dados que referendem com segurança os benefícios econômicos relacionados à proposta. Inúmeros estudos têm apontado para uma ausência de benefícios custos-efetivos diretos pela aplicação do imunobiológico. Entretanto, salientamos a dificuldade de se avaliar a possibilidade de impacto sobre uma visão mais ampla de custos (impacto familiar e social, danos potenciais a longo prazo, entre outros).

Divergências quanto ao número necessário de lactentes tratados para prevenir uma única internação (NNT), que em alguns estudos revelaram-se elevados, tem sido objeto de avaliação por diversos pesquisadores²²⁻²⁴. Heikkinen e colaboradores²⁵, ao acompanharem 906 lactentes com infecção pelo VSR, observaram que 741 destes (81,8%), necessitaram hospitalização. Portadores de displasia broncopulmonar, prematuros com idade gestacional de até 28 semanas e prematuros com idade gestacional 29-32 semanas, apresentaram respectivamente taxas de 12%, 7,1% e 6,8%. Ao assumirem que o uso de palivizumabe reduziria as taxas de admissão hospitalar em 55% para cada grupo, os autores verificaram que seriam necessárias 15 crianças tratadas com o imunobiológico para prevenir uma única internação para os portadores de displasia broncopulmonar. O mesmo cálculo aplicado aos grupos de lactentes com idades gestacionais de ≤ 28 semanas ou de 29-32 semanas o NNT seria respectivamente, de 38 e 45 crianças tratadas para prevenir uma única internação.

Moler e colaboradores²⁶, através de uma análise de sensibilidade determinaram que a probabilidade de admissão hospitalar deveria ser igual ou maior que 31%, para que a imunoprofilaxia se tornasse custo-efetiva. Embora nossos dados apontem para que a BVA por VSR seja causa prevalente de internação hospitalar, nossas taxas estão distantes desta realidade. Dentro de nosso perfil populacional, até mesmo os referidos pacientes como sendo “população de risco” para infecção por VSR não evidenciaram tal comportamento.

Considerando estes dados, reforçamos a importância de análises de taxas locais de admissão hospitalar secundária à infecção por VSR em lactentes, apreciando-se os mais variados perfis demográficos. A própria recomendação da

SBP para indicação de palivizumabe, adaptada das normas da Academia Americana de Pediatria, pode não estar ajustada às nossas necessidades, assim como já fora observado em outros países. Estudos delineados para uma adequada avaliação de custo-benefício se fazem necessários, para que a recomendação da SBP esteja alinhada à nossa realidade.

Referências Bibliográficas

1. Simões E. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. **J Pediatr**. 2003;143:S118-126.
2. Mackie PL. The classification of viruses infecting the respiratory tract. **Paediatr Resp Rev**. 2003;4:84-90.
3. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. **The Lancet**. 2006;368:312-22.
4. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. **Pediatrics**. 2006;118:1774-1793.
5. Amantéa SL, Abreu e Silva F. Bronquiolite viral aguda – um tema ainda controvertido. **J Pediatr (Rio J)**. 1998;74(supl 1):S37-S47.
6. Giugno KM, Machado DC, Amantéa SL, Mena Barreto SS. Concentrações de interleucina-2 na secreção nasofaríngea de crianças com bronquiolite viral aguda pelo vírus respiratório sincicial. **J Pediatr (Rio J)**. 2004;80(4):315-20.
7. Leader S, Kohlhase K. Recent Trends in Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Among US Infants, 1997 to 2000. **J Pediatr**. 2003;143:S127-S132.
8. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn of The American Academy of Pediatrics. Revised indications for the use of palivizumab and the respiratory syncytial virus immunoglobulin intravenous for the prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. **Pediatrics**. 2003;112:1442-1446.
9. Sociedade Brasileira de Pediatria, sbp.com.br [site na internet]. Recomendações para a Prevenção da Doença Respiratória Grave pelo Vírus Sincicial Respiratório. <http://www.sbp.com.br/departamentocientificos>. Acesso em: 17/11/2006.

10. DeVincenzo JP. Factors predicting childhood respiratory syncytial virus severity, what they indicate about pathogenesis. **Pediatr Infect Dis J.** 2005;24:S177-183.
11. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. **J Pediatr.** 2003;S133-141.
12. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB. Severe syncytial virus bronchiolitis. Epidemiologic variations associated with the initiation of Palivizumab in severely premature infants with brochopulmonary dysplasia. **Pediatr Infect Dis J.** 2004;23:1081-85.
13. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus infection (RSV). **J Pediatr.** 2003;S112-117.
14. Greenough A, Broughton S. Chronic manifestations of respiratory syncytial virus infection in premature infants. **Pediatr Infect Dis J.** 2005;24:S184-188.
15. Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. **Pediatr Infect Dis J.** 2003;22:S33-9.
16. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, et al. Respiratory Syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: Hospitalization and economic implications of prophylaxis. **Arch Pediatr Adolesc Med.** 2000;154:55-61.
17. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. **J Pediatr.** 2000;137:865-70.
18. Greenough A, Cox S, Alexander J, et al. Health care utilization of infants with chronic lung disease, related to hospitalization for RSV infection. **Arch Dis Child.** 2001;85:463-8.
19. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants: implication for use of RSV immunoglobulin. **Arch Dis Child.** 2000;83:122-27.
20. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. **Arch Dis Child.** 2003;88:1065-9.
21. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. **Pediatrics.** 1998;102(3 Pt 1):531-37.

22. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of Palivizumab in infants with congenital heart disease. **Pediatrics**. 2004;114:1606-1611.
23. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella and pneumococcal infections: economic-based decision making. **J Pediatr**. 2003;S157-162.
24. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**. 2005;90:F286-89.
25. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for Palivizumab prophylaxis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**. 2005;90:F64-68.
26. Moler FW. RSV immune globulin prophylaxis: is an ounce of prevention worth a pound of cure? **Pediatrics**. 1999;104:559-60.

10. ANEXOS

ANEXO 1

VARIÁVEIS		Casos (n=102) n (%)	Controles (n=102) n (%)	p*	OR (IC 95%)
PREMATURIDADE	Sim	16 (15,7)	9 (8,8)	0,200	1,92 (0,81-4,58)
	Não	86 (84,3)	93 (91,2)		
DBP	Sim	6 (5,9)	1 (1,0)	0,065	6,38 (0,75-53,97)
	Não	95 (93,1)	101 (99,0)		
	Indeterminado	1 (1,0)	0 (0,0)		
CARDIOPATIAS CONGÊNITAS	Sim	7 (6,9)	10 (9,8)	0,612	0,68 (0,25-1,86)
	Não	95 (93,1)	92 (90,2)		
NEUROPATIAS	Sim	5 (4,9)	9 (8,8)	0,406	0,53 (0,17-1,65)
	Não	97 (95,1)	93 (91,2)		
	Não	84 (82,4)	86 (84,3)		

Tabela 1 - * Avaliação dos fatores de risco para Bronquiolite viral aguda pelo VSR. Teste Qui-quadrado de Pearson e Odds Ratio (IC 95%)

ANEXO 2

VARIÁVEIS		Casos (n=102) n (%)	Controles (n=102) n (%)	p*
UTI	Sim	26 (25,5)	1 (1,0)	<0,001
	Não	76 (74,5)	101 (99,0)	
VM	Sim	17 (16,7)	0 (0,0)	<0,001
	Não	85 (83,3)	102 (100,0)	
ÓBITO	Sim	5 (4,9)	0 (0,0)	0,059
	Não	97 (95,1)	102 (100,0)	

Tabela 2 - † Indicação de UTI, VM e evolução ao óbito em casos e controles Teste qui-quadrado de Pearson

ANEXO 3

VARIÁVEIS		UTI		VM		ÓBITO	
		Sim (n=26) n (%)	Não (n=76) n (%)	Sim (n=17) n (%)	Não (n=85) n (%)	Sim (n=5) n (%)	Não (n=97) n (%)
IDADE GESTACIONAL	≤ 28	0(0,0)	2(20,0)	0(0,0)	2(16,7)	0(0,0)	2(13,3)
	29 – 32	2(33,3)	2(20,0)	2(50,0)	2(16,7)	1(100,0)	3(20,0)
	> 32	4(66,7)	6(60,0)	2(50,0)	8(66,7)	0(0,0)	10(66,7)
	p*	0,474		0,344		0,202	
PREMATURIDADE	Sim	6(23,1)	10(13,2)	4(23,5)	12(14,1)	1(20,0)	15(15,5)
	Não	20(76,9)	66(86,8)	13(76,5)	73(85,9)	4(80,0)	82(84,5)
	p*	0,230		0,463		0,582	
DPB	Sim	3(11,5)	3(3,9)	3(17,6)	3(3,5)	0(0,0)	6(6,2)
	Não	23(88,5)	72(94,7)	14(82,4)	81(95,3)	5(100,0)	90(92,8)
	Indeterminado	0(0,0)	1(1,3)	0(0,0)	1(1,2)	0(0,0)	1(1,0)
	p*	0,313		0,058		0,824	
CARDIOPATIAS CONGÊNITAS	Sim	4(15,4)	3(3,9)	2(11,8)	5(5,9)	1(20,0)	6(6,2)
	Não	22(84,6)	73(96,1)	15(88,2)	80(94,1)	4(80,0)	91(93,8)
	p*	0,068		0,330		0,304	
NEUROPATIAS	Sim	4(15,4)	1(1,3)	4(23,5)	1(1,2)	2(40,0)	3(3,1)
	Não	22(84,6)	75(98,7)	13(76,5)	84(98,8)	3(60,0)	94(96,9)
	p*	0,014		0,003		0,018	

Tabela 3 – ‡ Relação entre os fatores de risco e UTI, VM e evolução ao Óbito no grupo de casos. *Teste Qui-quadrado de Pearson

ANEXO 4

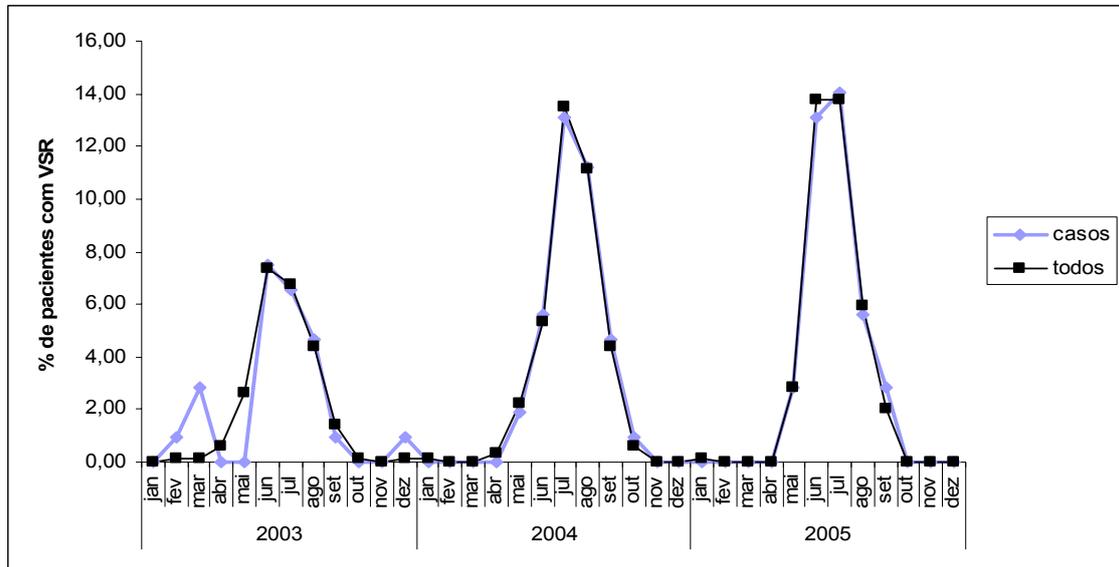
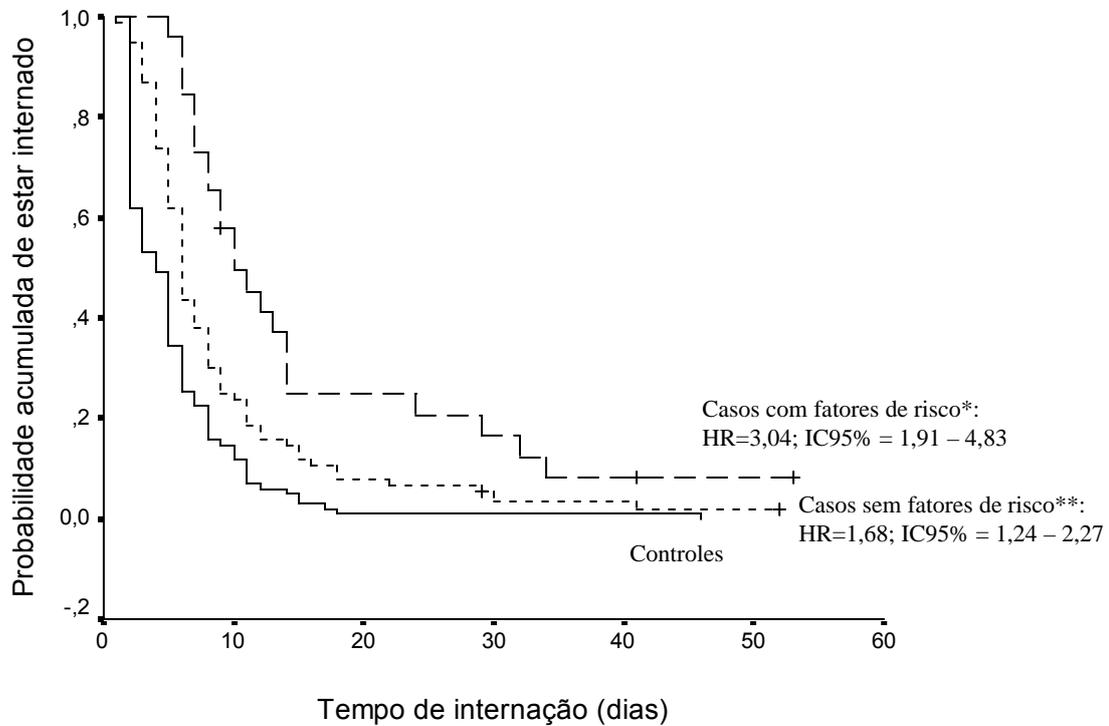


Figura 1 - Distribuição mensal de ocorrência de infecções por VSR e seleção de casos com picos sazonais ao longo do período do estudo.

ANEXO 5



Casos com fatores de risco: mediana=10; IC 95%=6,47 – 13,43;

Casos sem fatores de risco: mediana=6; IC95%=5,40 – 6,60;

Controles: mediana=4; IC 95%=2,94 – 5,06;

* apresentou diferença estatisticamente significativa para o grupo dos casos sem fatores de risco (log rank=8,86; $p=0,0029$) e controles (log rank=25,98; $p<0,0001$);

** apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle (log rank=13,01; $p=0,0003$);

Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier na avaliação do tempo de internação

ANEXO 6

Recomendações Para a Prevenção da Doença Respiratória Grave Pelo
Vírus Sincicial Respiratório (VSR)
Profílixia com Palivizumabe – Sociedade Brasileira de Pediatria

Altamente Recomendada

- Crianças <2 anos de idade e DBP, e que tenham necessitado tratamento nos 6 meses anteriores ao início do período de sazonalidade
- Prematuros com idade gestacional ≤ 28 semanas, sem DBP, a menos de 12 meses do início do período de sazonalidade
- Em crianças <2 anos com cardiopatia congênita cianótica, cardiopatias com hipertensão pulmonar grave ou em tratamento para ICC

Recomendada

- Crianças com idade gestacional entre 29-32 semanas, sem DBP, a menos de 12 meses do início do período de sazonalidade do VSR
- Prematuros com idade gestacional entre 33-35 semanas, com indicação individual se apresentarem dois ou mais fatores de risco
- As medidas de higiene na prevenção devem ter ênfase especial, estímulo à amamentação
- Durante a sazonalidade devem ser administradas 5 doses, sendo a 1ª dose no mês que antecede este período

Quadro 1 - Recomendações para imunoprofilaxia das infecções graves por VSR – SBP

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](#)