

FATORES PROGNÓSTICOS PARA BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

GILBERTO BUENO FISCHER

Porto Alegre

1994

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA : PNEUMOLOGIA

FATORES PROGNÓSTICOS PARA BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

GILBERTO BUENO FISCHER

ORIENTADOR : FERNANDO ANTONIO DE ABREU E SILVA

CO-ORIENTADORA : SANDRA COSTA FUCHS

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-graduação em
Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

1994

Aos meus pais Eugenio e Cidia

Aos meus filhos André e Márcia

AGRADECIMENTOS

À Direção do Hospital da Criança Santo Antônio, em especial ao Professor Raul Seibel que desde o início deste projeto mostrou sensibilidade, interesse e apoio firme para que fosse concretizado.

Aos colegas do Hospital da Criança Santo Antônio que apoiaram esta pesquisa e permitiram que seus pacientes fossem incluídos.

Aos colegas Fernanda Menezes Martins, Maurício Schotkis, João Lima e José Antonio Flores por suas participações na pesquisa.

À Assistente Social Cláudia Liziane dos Santos por sua colaboração.

Aos colegas do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas em especial ao Paulo Oppermann e ao Professor Enio Gastaldo que permitiram meu afastamento temporário para execução da pesquisa além do contínuo incentivo.

Aos colegas do Serviço de Pneumologia do Hospital da Criança Santo Antonio Helena Mocelin e João Lima por suprirem minhas ausências.

Às virologistas Selir Stragliotto e Marilza Siqueira que realizaram as pesquisas virológicas.

Ao colega Marcus Herbert Jones pelo seu imprescindível apoio na área de informática.

Aos colegas do Departamento de Pediatria da Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre em especial ao Professor Gentil Bonetti primeiro grande incentivador na busca da informação científica.

Aos funcionários do laboratório e da radiologia do HCSA pela colaboração prestada.

À Rosa Maria Bueno Fischer pelo apoio na revisão de português.

À Empresa White Martins pelo empréstimo do Oxímetro de Pulso.

À FAPERGS pela concessão de bolsas de iniciação científica aos acadêmicos.

Aos meus orientadores Sandra Fuchs e Fernando Abreu.

RESUMO

Bronquiolite Viral Aguda (BVA) é uma doença de alta prevalência no Rio Grande do Sul e causa um importante número de hospitalizações em crianças menores de um ano de idade. Os pacientes com maior gravidade, nos três primeiros dias de internação, podem evoluir para insuficiência ventilatória e necessitarem oxigênio ou até ventilação mecânica, como forma de tratamento.

Com o objetivo de identificar precocemente os episódios mais graves, investigaram-se fatores prognósticos através de sinais clínicos e laboratoriais, durante a hospitalização de crianças com BVA.

Estudou-se uma coorte de 213 crianças menores de um ano com BVA admitidas no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre. Esses pacientes foram seguidos desde a hospitalização, nos três dias subsequentes, na alta hospitalar e até 30 e 60 dias após. Caracterizou-se a necessidade de oxigênio no terceiro dia ou de ventilação mecânica nos três primeiros dias de hospitalização, como critérios de gravidade.

As hospitalizações ocorreram, predominantemente, nos meses de julho a setembro, e a maior parte das crianças (60%) apresentava idade inferior a quatro meses. Dentre as características sócio-econômicas estudadas, observou-se que 50% das famílias tinham renda mensal menor que três salários mínimos e 18% viviam em residências aglomeradas. Das 213 crianças acompanhadas até a alta hospitalar, 61(29%) necessitaram de oxigênio no terceiro dia, e 12(6%), ventilação mecânica nas primeiras 72 horas.

Verificou-se que 17% dos pacientes apresentavam história de prematuridade, 24% estavam sendo amamentados quando hospitalizaram e 12% nunca haviam mamado no peito. Cerca de 35% das famílias referiram história de asma brônquica.

As principais características clínicas na hospitalização foram: frequência respiratória maior que 60(67%), presença de sibilos(76%) e estertores crepitantes(57%) à ausculta pulmonar e tiragem subcostal (56%). Entre os sinais investigados, associaram-se significativamente com maior gravidade: frequência respiratória maior que 70, enchimento capilar lento, cianose de extremidades e tiragem supraesternal. A saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina inferior a 91% e atelectasia ao exame radiológico de tórax, mostraram-se associadas significativamente com maior gravidade.

Entre os fatores prognósticos, identificou-se o risco relativo associado a maior gravidade: idade inferior a 4 meses (RR1,7), peso de nascimento inferior a 2500g (RR 2,3) e desnutrição grave(RR 2,0).

Constituíram-se escalas de gravidade através de análise discriminante incluindo-se os seguintes itens: idade inferior a 3 meses, prostração, batimento de asas do nariz, frequência respiratória maior ou igual a 70, tiragem (subcostal, intercostal e supraesternal), saturação de oxigênio menor ou igual a 90%, uso de oxigênio, internação em UTI e uso de ventilação mecânica. Através do somatório de cada um dos itens, resultaram os escores de gravidade. Os escores foram dicotomizados em menores ou iguais a 3 e maiores que 3 (mais graves).

No seguimento após a alta hospitalar, observou-se que a maioria dos pacientes que compareceram apresentou episódios de sibilância e que foi elevado o número de reinternações (26% aos 60 dias).

ABSTRACT

Acute viral bronchiolitis (AVB) has a high prevalence in Rio Grande do Sul. It accounts for a high number of hospital admissions in infants. The patients with a more severe disease, in the first three days of hospitalization may develop respiratory failure and might need oxygen or mechanical ventilation.

The aim of this study was to investigate prognostic factors (clinical signs and laboratory tests) in hospitalized infants with AVB.

The research conducted was a cohort study of 213 infants with AVB who were admitted to the Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre. These patients were followed up from the admission, in the three first days, to their discharge and at 30 and 60 days after admission.

Severity criteria were defined such as need of oxygen in the third day of admission or mechanical ventilation in the first three days.

The admissions occurred predominantly from July to September and the majority (60%) were infants under four months of age. It was observed that 50% of the families had monthly wages below three minimum salaries and 18% lived in crowded homes. Sixty one (29%) of the children needed oxygen in the third day of admission and 12 (6%) were put on mechanical ventilation.

It was observed that 17% of the patients had a past history of prematurity, 24% were being breast fed at admission and 12% had never been breast fed. Around 35% of the families had a past history of bronchial asthma.

The main clinical characteristics were: respiratory rate above 60 (67%), wheezes (76%), crepitations (57%) and subcostal retraction (56%).

The following findings were significantly associated to severity : respiratory rate above 70 mpm, peripheric cyanosis, low capillary filling, supraesternal retraction, transcutaneous oxygen saturation below 91%, atelectasis at the chest X-ray.

Among the prognostic features, some were identified as presenting high relative risk associated to severity: Age under 4 months (RR 1,7), birth weight below 2500 g (RR 2,3) and malnutrition (RR 2,0).

Severity scales have been developed using discriminant analysis with the following items: age under 3 months, prostration, flaring of the alae nasi, respiratory rate above 70 mpm, retractions (subcostal, intercostal and supraesternal), transcutaneous oxygen saturation, need of oxygen, admission in intensive care unit and use of mechanical ventilation. Severity scores resulted from the addition of the value attributed to each of the items (0 or 1). They were dichotomized in above (more severe) and below or equal to 3.

At the follow up, after the discharge it was observed that the majority of the children who had been seen at thirty and sixty days had wheezing episodes and there was a high rate of re admissions (26% at 60 days).

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Revisão da literatura	2
1.1.1 Aspectos históricos:.....	2
1.1.2 Etiologia	6
1.1.3 Epidemiologia	7
1.1.4 Patologia	11
1.1.5 Resposta imunológica.....	12
1.1.6 Fisiopatologia.....	14
1.1.7 Diagnóstico	18
1.1.7.1 Quadro clínico	18
1.1.7.2 Exames subsidiários.....	21
1.1.8 Diagnóstico diferencial.....	24
1.1.9 Tratamento:.....	26
1.1.10 Morbidade a longo prazo	29
1.1.11 Profilaxia	31
1.2 Hipóteses	33
1.3 Objetivos :	33
1.3.1 Geral.....	33
1.3.2 Específicos	33
2 - PACIENTES E MÉTODOS	35
2.1 Delineamento	35
2.2 Critérios de elegibilidade	36
2.2.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	36
2.2.2 Amostragem.....	37
2.3 Definição das variáveis	38
2.3.1 Variáveis dependentes.....	38
2.3.2 Variáveis independentes.....	38

2.4 Tamanho da amostra	42
2.5 Implementação do estudo.....	43
2.5.1 Local da pesquisa	43
2.5.2 Implementação	43
2.5.3 Instrumento de coleta de dados :.....	45
2.5.4 Técnicas diagnósticas :.....	46
2.5.5 Equipe envolvida na pesquisa	48
2.5.5.1 Treinamento dos auxiliares de pesquisa	49
2.6 Aspectos éticos	50
2.7 Processamento e análise dos dados.....	51
Metodologia para elaboração das escalas	52
Análise discriminante.....	52
3 - RESULTADOS :	53
3.1. Características dos pacientes estudados	56
3.1.1 Características biológicas	56
3.1.2 Características sócio-econômicas	57
3.1.3 Antecedentes pessoais e familiares	58
3.2 História clínica prévia à hospitalização	59
3.3 Características da hospitalização.....	60
3.3.1 Achados de exame clínico	60
3.3.2 Virologia.....	61
3.4 Caracterização da gravidade	63
3.5. Identificação dos fatores prognósticos	65
3.5.1 Exame físico na hosp. e sua associação com uso de oxigênio e de ventilação mecânica	65
3.5.2 Exames subsidiários investigados na hospitalização.....	66
3.5.3 Antecedentes pessoais, idade, estado nutricional.....	68
3.5.4 Hábito de fumar.....	71

3.6 Emprego de sinais de exame físico, saturação de oxigênio, hospitalização em UTI e uso de ventilação mecânica para estabelecer escalas de gravidade.....	71
Elaboração das escalas	71
3.7 Tratamento, evolução e acompanhamento dos pacientes.....	76
3.7.1 Características da hospitalização	76
3.7.2 Características dos acompanhamentos após a alta hospitalar.....	77
4. DISCUSSÃO	80
4.1. Considerações metodológicas.....	80
Diagnóstico de Bronquiolite	81
Critérios de gravidade	82
4.2 Características dos pacientes estudados	84
4.2.1 Características biológicas e ambientais	84
4.2.2 Antecedentes pessoais e familiares	87
4.3 Fatores prognósticos	88
4.3.1 Achados do exame clínico	88
4.3.2 Exames subsidiários e gravidade	91
Radiograma de tórax	91
Outros exames	91
4.4 Escores	93
4.5. Interpretação dos achados referentes ao tratamento, evolução e acompanhamento dos pacientes...96	
4.5.1. Achados da hospitalização.....	96
4.5.2 Morbidade tardia (30 e 60 dias).....	97
5. CONCLUSÕES	99
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1. Distribuição mensal das hospitalizações por BVA	54
Gráfico 2. Hospitalizações por BVA no período de maio a novembro de 1991, no Hospital da Criança Santo Antônio	55
Gráfico 3 . Distribuição quanto ao sexo em crianças hospitalizadas por BVA	56
Gráfico 4. Distribuição por idade em crianças hospitalizadas por BVA	57
Gráfico 5. Distribuição dos achados virológicos nos pacientes com BVA	62
Gráfico 6. Evolução de variáveis da função ventilatória durante a hospitalização de pacientes com BVA	74
Gráfico 7. Evolução dos escores dos pacientes com BVA	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Causas de exclusão	53
Tabela 2. Distribuição das características sócio-econômicas das famílias das crianças com BVA	58
Tabela 3. Antecedentes pessoais e familiares das crianças com BVA	59
Tabela 4. Manifestações clínicas prévias à hospitalização por BVA	60
Tabela 5. Frequência dos principais achados clínicos na hospitalização por BVA	61
Tabela 6. Manifestações clínicas prévias à hospitalização por BVA e virologia	63
Tabela 7. Prevalência de sinais segundo os critérios de gravidade da BVA	64
Tabela 8. Associação dos sinais de exame físico da hospitalização com uso de oxigênio no terceiro dia e ventilação mecânica em pacientes com BVA	66
Tabela 9. Associação entre achados ao exame radiológico de tórax com uso de oxigênio no 3º dia e ventilação mecânica nos três primeiros dias em pacientes com BVA	67
Tabela 10. Associação entre achados de exames laboratoriais, saturação de oxigênio com uso de oxigênio no terceiro dia e ventilação mecânica nos três primeiros dias em pacientes com BVA	68

Tabela 11. Associação entre antecedentes, idade, estado nutricional com uso de oxigênio no terceiro dia em pacientes com BVA	70
Tabela 12. Associação entre o hábito de fumar de familiares e uso de oxigênio no terceiro dia	71
Tabela 13. Prevalências das características clínicas e dos sinais que constituíram as escalas no seguimento dos pacientes com BVA	73
Tabela 14. Associação entre maior escore e uso de oxigênio no terceiro dia em pacientes hospitalizados com BVA	75
Tabela 15. Características da hospitalização de pacientes com BVA	76
Tabela 16. Condições clínicas na alta hospitalar de pacientes com BVA	77
Tabela 17. Reavaliação 30 dias após a hospitalização por BVA	78
Tabela 18. Reavaliação 60 dias após a hospitalização por BVA	79

1- INTRODUÇÃO

Bronquiolite Viral Aguda (BVA) é uma doença que acomete lactentes, especialmente aqueles com idade entre um e seis meses .

Em países desenvolvidos, é a doença respiratória mais grave que pode ocorrer em crianças previamente saudáveis, nessa faixa etária(1). Sua prevalência situa-se entre um e cinco por cento em épocas epidêmicas. Estima-se que um a dois por cento das crianças que adquirem a doença necessitem de hospitalização, e 5% destas sejam submetidas à ventilação mecânica (2). A prevalência real da BVA em lactentes não é conhecida, pois os estudos publicados baseiam-se, geralmente, em crianças hospitalizadas, que representam os casos mais graves.

Nos meses de inverno, os surtos epidêmicos de BVA elevam o número de hospitalizações, especialmente em Unidades de Tratamento Intensivo levando à ocupação de aparelhos disponíveis para ventilação mecânica.

No Brasil, não são conhecidas informações epidemiológicas aprofundadas sobre esta doença, embora sua prevalência, nos estados do sul do país, deva equiparar-se àquela de países com características climáticas semelhantes. Por outro lado, existem diferenças importantes entre as publicações sobre BVA dos países da América do Norte, Europa e Austrália. Na América do Norte, muitas vezes, os autores a incluem entre outras entidades clínicas que apresentam, na evolução, sibilância e sinais de infecção viral (3, 4, 5). Na Inglaterra e na Austrália, o critério de diagnóstico é mais restrito, admitindo-se apenas crianças com idade inferior a um ano ou, no máximo, uma ano e meio (1, 4), desde que se configurem quadros agudos, com as características clínicas de BVA. Portanto, a comparação dos estudos em diferentes países, em vista da diversidade de critérios diagnósticos, pode ficar prejudicada.

A BVA pode apresentar diferentes evoluções, incluindo um quadro de obstrução leve de vias aéreas inferiores, até insuficiência ventilatória grave. Entre as crianças hospitalizadas, a evolução varia, havendo casos leves que necessitam de pouco ou nenhum uso de oxigênio; outros, em que o uso de oxigênio e a internação são mais prolongados; e aqueles em que é necessário maior intervenção, devido à insuficiência ventilatória .

O médico que atende pacientes com BVA, em ambulatório ou em serviços de emergência, tem dificuldade em prever a sua evolução. Sinais clínicos - como frequência respiratória, tiragem subcostal, tiragem intercostal, cianose - e exames subsidiários, como a determinação transcutânea de oxigênio da hemoglobina, podem demonstrar o grau de comprometimento da função ventilatória, dimensionando o nível de gravidade naquela avaliação. Com essas informações, o médico pode indicar o encaminhamento a ser dado ao paciente : ou para hospital com recursos de oxigenoterapia ou para outros com unidade de tratamento intensivo.

Este estudo pretende identificar as características clínicas e epidemiológicas da BVA com apresentação moderada e grave. Além disso, propõe-se a oferecer subsídios pelos quais se preveja antecipadamente o desfecho da doença, em relação a gravidade. O médico que atende casos de BVA no momento da internação poderia, então, tomar decisões em relação ao nível de atendimento que a criança deveria receber : se em hospitais com recursos básicos, como administração de oxigênio, se em unidade de tratamento intensivo, para suporte ventilatório.

1.1 Revisão da literatura

1.1.1 Aspectos históricos:

A Bronquiolite Viral Aguda foi descrita originalmente com o nome de bronquite aguda catarral por Holt, em 1898 (4, 6), sendo posteriormente chamada de

BVA obstrutiva capilar, BVA capilar, BVA asmática, broncopneumonia intersticial, broncopneumonia e pneumonia intersticial (4, 7, 8). Na descrição de Holt já haviam sido caracterizadas as principais manifestações da doença :

"Bronchitis of the smaller tubes... differs from the preceding variety (bronchitis of the large tubes) mainly in the greater severity of all its symptoms. The onset may be ... preceded by (the symptoms) of catharrh of the nose, pharynx, and larynx... the severe symptoms not appearing until the patient has been sick two or three days, or they may be severe from the outset. If the latter, it is indistinguishable from that of broncho-pneumonia. There are cough, dyspnoea, accelerated breathing, fever, and moderate, sometimes severe, prostration. The cough is tighter, and more frequently of a short, teasing character than severe and paroxysmal. There is difficulty in nursing. Dyspnoea may be quite marked and is shown by the active dilation of the alae nasi and the recession of all the soft parts of the chest on inspirations. The respirations as a rule are from 50 to 80 a minute. The temperature for the first or two is usually 101° or 102°, but it may be 103° or 104° F. So high temperature does not continue unless pneumonia develops. The prostration is in most cases closely related to the dyspnoea and the rapidity of respiration than to the temperature. Often there is slight cyanosis.

In the begining the chest is filled with sibilant and sonorous râles, many of them of a musical character. In twelve or twenty-four hours these are replaced by moist râles—coarse or fine, according as they are produced in the large or medium-sized tubes. There are often loud, wheezing râles on expiration. The respiratory murmur is feeble; the resonance on percussion is normal or slightly exaggerated. As the case progresses toward recovery, the finer râles are the first to disappear. The râles are always best heard behind, but they are present all over the chest.

As the onset of such a case it is impossible to say whether the disease will be limited to the medium sized bronchi or will extend to the smallest bronchi and air

vesicles. In other cases, usually in infants under six months old, there may develop attacks of respiratory failure or suffocation. These may occur in a severe case at any time, and, because of the infant's inability to empty the tubes of secretion, the dyspnoea steadily increases until the respiratory muscles are exhausted, the inspiratory force being too feeble to overcome the obstruction in the tubes. The usual course of the disease in infants previously in good health is that the severe symptoms continue for two or three days only, after which the temperature falls to 100° or 100.5°F, and gradually becomes normal. The constitutional symptoms usually decline with the temperature, and, except during the first thirty-six hours, they rarely give cause for anxiety. Recovery almost invariable occurs..."

A descrição original de Holt, feita há quase cem anos, expõe com precisão as características mais relevantes da BVA. Inclui de maneira detalhada os principais aspectos clínicos da doença, até o possível desfecho, de insuficiência ventilatória com exaustão muscular.

Desde o relato de Holt até o início da década de 40, poucas são as citações bibliográficas sobre a BVA, que passou a ser tratada como uma doença específica e com essa denominação somente em 1940, por Engle e Newns (7). Hubble (9) foi quem reconheceu a etiologia viral como a mais provável, nessa mesma época.

Até a metade da década de 50, os estudos descreviam apenas as características gerais da doença, sem haver maior precisão quanto à etiologia que, supunha-se, fosse predominantemente viral. Em 1956, a descoberta do vírus Chimpanzee Coriza Agent (10, 11, 12) posteriormente denominado Vírus Sincicial Respiratório, associado à BVA, permitiu determinar as principais características epidemiológicas da doença.

No início da década de 60, inúmeros trabalhos (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) identificaram dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da BVA, incluindo-se os aspectos relacionados ao tratamento. Na época, alguns pesquisadores (1, 18) testaram vacinas com o Vírus Sincicial Respiratório relatando uma pior evolução

entre os pacientes vacinados. Esse fato sugeriu tratar-se de uma doença com características imunológicas especiais.

A sistematização do conhecimento, acrescida de dados epidemiológicos e laboratoriais, permitiu identificar a BVA como uma entidade nosológica específica e com evolução típica. Caracterizou-se o acometimento de lactentes, em geral entre um e seis meses de idade. A terapêutica inicialmente incluía antibióticos, broncodilatadores, corticosteróides, vapor úmido e oxigênio (9, 16, 19). Em 1963, Reynolds sugeria a importância da oxigenoterapia (20) como a principal medida no tratamento dessa enfermidade. Com o advento dos aparelhos de ventilação mecânica e sua aplicação em doenças respiratórias agudas (21, 22, 23, 24) este método passou a ser de extrema importância em pacientes com BVA, reduzindo significativamente a mortalidade, nos casos de insuficiência ventilatória descompensada.

Nos últimos trinta anos, centralizou-se a investigação no entendimento da patogenia da infecção pelo VSR, em suas consequências tardias (como a hiperreatividade brônquica), na produção de uma vacina para prevenir a doença em crianças suscetíveis (especialmente nas portadoras de doenças como fibrose cística do pâncreas, imunodeficiência e cardiopatia congênita) e no desenvolvimento de tratamentos que reduzam a morbidade e a mortalidade.

Embora as inúmeras pesquisas e os avanços no entendimento dessa doença, a BVA atualmente é a principal causa de hospitalização em lactentes previamente hígidos, em países desenvolvidos (1).

No Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre, onde esta pesquisa foi realizada, crianças com BVA ocupam, muitas vezes, 20 a 30 por cento dos leitos para pacientes graves, e muitas delas necessitam utilizar os respiradores mecânicos disponíveis. Algumas vezes, há dificuldade de se obterem vagas para todos os que necessitam de cuidados intensivos, sendo necessário transferi-los para outros hospitais. Além disso, muitos desses pacientes permanecem sintomáticos após o

episódio inicial, vindo a frequentar ambulatórios e serviços de emergência; alguns, inclusive, têm necessidade de reinternação. A presença de sintomatologia crônica e grave também é freqüente sendo motivo de inúmeros atendimentos e repetidas hospitalizações em pacientes cujo doença inicial foi a BVA. Tais pacientes permanecem internados por períodos prolongados, alguns com necessidade de oxigenoterapia contínua, o que caracteriza a gravidade desses casos.

1.1.2 Etiologia

Foram identificados o Vírus Sincicial Respiratório, o Adenovírus, o Parainfluenza e o Influenza como agentes etiológicos da BVA, sendo o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) o principal agente, responsável por 70 a 85% dos casos (4, 25, 26). O VSR pertence à família Paramyxoviridae e ao gênero Pneumovírus, assemelhando-se aos outros Paramixovírus exceto pelo diâmetro de 13 a 14 nm de seu nucleocapsídeo em forma espiral. Seu tamanho é de 120 a 300 nm e trata-se de um patógeno ubíquo que atinge todas as faixas etárias (27). Bioquimicamente, ele também se distingue por não possuir neuraminidase e por não ter sido demonstrada, nele, atividade de hemoaglutinação. O genoma de ácido ribonucléico contém dez gens com características únicas, diferindo também de outros Paramixovírus. O VSR é de espécie heterogênea com duas diferentes variedades de componentes ativos antigênicos de superfície, os subtipos A e B. A diferenciação entre os dois subtipos é mais marcada na glicoproteína G, responsável pela aderência do vírus às células suscetíveis, no início da infecção (28). O VSR apresenta também, em sua superfície, a glicoproteína F, ou de fusão, que media a fusão do vírion e da membrana celular e sua penetração intracelular. Os dois tipos aparentemente circulam juntos, porém um predomina sobre o outro em determinados surtos epidêmicos (29, 30, 31). A importância clínica e epidemiológica dessas variantes ainda não foi identificada (30), embora alguns estudos sugiram diferenças, por exemplo, quanto à gravidade do quadro de BVA causada por um dos subtipos (32, 33). O VSR cresce em células

humanas, especialmente HEp-2, e em algumas células HeLa, mas também em células diplóides humanas e em células de rins de macacos. As cepas de laboratório podem infectar macacos e outros pequenos animais pela via respiratória. A infecção primária pelo VSR ocorre, geralmente, em crianças menores de dois anos sendo possível ser demonstrada sorologicamente em 95% destas. O VSR é um vírus altamente contagioso e persistente pois, quando infecta uma criança, pode permanecer viável por vários dias (34, 35). Em fômites e superfícies, sua viabilidade estende-se por até seis horas, fato que aumenta sua contagiosidade (34, 36).

O vírus Parainfluenza dos tipos 1 e 3 é o segundo mais prevalente na etiologia das BVAs. O tipo 1 é infreqüente nos primeiros seis meses de idade, o que sugere um possível efeito protetor dos anticorpos maternos contra esse vírus, diferentemente do que acontece com o tipo 3 e com o VSR, que ocorrem mais no primeiro semestre de vida (37).

O Adenovirus é um agente infreqüente de BVA, porém pode estar relacionado com casos de intensa gravidade, tanto na fase aguda com infecções disseminadas (em especial os subtipos 3, 7 e 21), quanto com quadros sequelares graves, do tipo Bronquiolite Obliterante (34). Muitas vezes, a primeira característica desses quadros é que, além dos fenômenos obstrutivos, há comprometimento parenquimatososo associado (34, 38).

O vírus Influenza, além de também ser agente etiológico da BVA, tem sido relacionado com quadros de Bronquiolite Obliterante, semelhantes aos causados pelo Adenovírus; porém, alguns relatos sugerem que isso só ocorre quando há associação com outros agentes, como outros vírus, bactérias ou Mycoplasma (34).

1.1.3 Epidemiologia

A descrição das características epidemiológicas da BVA baseia-se, predominantemente, na doença causada pelo VSR. As epidemias são anuais, e os

intervalos entre os surtos variam de sete a dezesseis meses, sendo que o maior número de internações hospitalares ocorre nos meses de inverno (39). Cada período epidêmico dura aproximadamente cinco meses (4).

O vírus Parainfluenza do tipo 3 comporta-se de maneira diversa, pois ocorre mais no final do inverno e na primavera (34, 40) não tendo um padrão sazonal previsível como o VSR (41).

Na maioria das vezes, o vírus contamina inicialmente um irmão mais velho, em idade escolar, que o introduz na família, provocando infecção em adultos e crianças, predominantemente nestas, em que a chance de infecção é maior e mais grave. Há uma probabilidade de reinfecção entre 27 e 45% para os membros da mesma família, sendo mais freqüente em crianças, especialmente em lactentes (42).

A alta contagiosidade hospitalar pelo VSR tem sido bem demonstrada (43, 44, 45). Hall e cols (46) registraram que 32% das crianças hospitalizadas junto a outras infectadas pelo VSR, adquiriram o vírus e desenvolveram doença respiratória, o mesmo acontecendo a 42% do pessoal hospitalar. O vírus, tendo sua incubação entre dois e sete dias e persistindo por períodos prolongados (até 21 dias) nos portadores, torna-se então um importante agente de infecção hospitalar. Além disto, pode permanecer viável em superfícies e ser encontrado numa distância de até 1.8 metros a partir do paciente infectado (34). A contagiosidade maior, portanto, parece decorrer do manuseio das secreções, pelas pessoas que entram em contato com a criança infectada : elas transportam o vírus para outras superfícies ou contaminam diretamente suas próprias vias aéreas.

Como fatores de risco, para infecções respiratórias de vias aéreas inferiores, identificaram-se vários elementos ligados ao hospedeiro e ao ambiente: idade menor do que seis meses, baixo peso ao nascer, desnutrição, deficiência de vitamina A, doença cardíaca ou pulmonar e asma - entre aqueles ligados ao paciente (47, 48, 49, 50, 51); aglomeração, tamanho da família, ordem de nascimento, cuidados maternos,

poluição ambiental (incluindo o cigarro) e cuidados sanitários - considerando o ambiente - estão relacionados com a maior incidência e gravidade das doenças de vias aéreas (48, 52, 53, 54, 55, 56, 57).

A BVA, porém, tem sido estudada – mais freqüentemente – em países desenvolvidos, o que dificulta maiores considerações sobre alguns dos fatores acima relacionados. Sabe-se que o VSR causa maior morbidade em crianças com idade menor do que seis meses, baixo peso, prematuridade, e do sexo masculino (27, 53, 58, 59, 60). A presença de doenças prévias como imunodeficiência, cardiopatias, fibrose cística do pâncreas, prematuridade, displasia bronco-pulmonar e SIDA (1, 4, 61) associa-se com maior morbidade e mortalidade. Nível sócio-econômico também tem sido citado (41, 51, 53) como fator de risco para maior gravidade; porém, estudos conclusivos sobre tal associação ainda não foram publicados. Estudo realizado em Chapel Hill (55) constatou que a maioria das crianças hospitalizadas era proveniente de famílias com baixa renda, residentes em zona rural, distante da cidade. No mesmo estudo, observou-se que nenhuma das crianças hospitalizadas por BVA ou pneumonia, causadas pelo VSR, estava sendo amamentada. Pullan e cols. (62) observaram que 30% das crianças internadas com infecção pelo VSR tinham sido amamentadas, enquanto 49% das crianças utilizadas como controle, e que não se hospitalizaram, eram amamentadas. Segundo esse estudo, o risco de internação seria reduzido em 50% devido ao aleitamento materno, porém, vários outros fatores poderiam ter contribuído para essa redução, o que torna tal conclusão questionável. Num estudo em que cem lactentes foram acompanhados desde o nascimento até o primeiro ano de vida, não houve diferença na incidência de infecção pelo VSR, considerando os que foram amamentados e os que não o foram (63).

Outro fator – já citado – que pode estar associado a maior gravidade é o da aglomeração no ambiente. Crianças que frequentaram creches ou orfanatos apresentaram maior número de infecções do que as que permaneceram em casa (41). Aparentemente, essas duas características, aglomeração e institucionalização,

expõem a criança a uma carga infectante maior, a qual poderia desencadear maior gravidade da BVA.

Recentemente, Martinez e cols(64) estudaram a idade materna como fator de risco, para o desenvolvimento de doença obstrutiva no primeiro ano de vida. Lactentes, filhos de mães com menos de 21 anos, apresentaram maior número de episódios de sibilância, havendo uma relação inversa entre o número de episódios e a idade materna. Ressalta-se, contudo, que esse estudo incluiu apenas crianças atendidas em ambulatório, e não houve investigação etiológica, o que dificulta a caracterização dos episódios como BVA.

No primeiro ano de vida, o hábito de fumar, por parte dos pais, aumenta a incidência de doenças respiratórias com ou sem sibilos. Pedreira e cols(65), estudando lactentes, demonstraram associação entre fumo (especialmente materno) e doenças de vias aéreas inferiores, mas não especificamente com BVA.

Outro fator a ser considerado na epidemiologia da BVA é a associação entre doença viral e infecção bacteriana secundária. Sabe-se que, nos países em desenvolvimento, há maior probabilidade das crianças apresentarem infecções mistas (virais e bacterianas) dada a elevada prevalência de infecções bacterianas nesses países (47). Tristram e cols.(66) demonstraram a presença simultânea de outros patógenos em crianças com BVA, os quais apresentaram evolução atípica da doença, relacionada ao segundo agente infeccioso. Por outro lado, Hall (67) encontrou baixa prevalência de infecção mista em crianças com infecção pelo VSR (ambos os estudos foram realizados em hospitais de países desenvolvidos). No estudo de Hall as crianças que usaram antibióticos apresentaram maior risco de infecção bacteriana, caracterizado pela evolução. No Brasil, não são conhecidos estudos que tenham demonstrado o papel da infecção bacteriana secundária em pacientes com BVA, embora seja muito freqüente o uso de antibióticos em crianças hospitalizadas com esta doença.

1.1.4 Patologia

O VSR, provavelmente, é inoculado na mucosa nasal ou na conjuntival (35, 40). O processo patológico pode situar-se somente nesses locais ou, nos casos típicos de BVA, estender-se para o trato respiratório inferior, por aspiração do vírus. Prince, em modelo experimental utilizando cobaias, demonstrou que as alterações produzidas pelo VSR são, predominantemente, restritas à mucosa nasal e ao epitélio brônquico e bronquiolar, poupando a traquéia (68). A secreção nasal, nessa fase inicial, contém 10^5 a 10^6 unidades infecciosas por mililitro de secreção permitindo, portanto, que pequenas quantidades de material aspirado produzam infecção (40). A replicação do vírus no epitélio respiratório produz alterações citolíticas. Há necrose do epitélio, destruição da camada ciliada de revestimento e edema de submucosa e adventícia (4, 9, 19, 25, 27, 38, 41, 61, 68, 69, 70, 71). O processo inflamatório afeta bronquíolos de calibre entre 75 e 300 micras. Ocorre infiltração linfocitária peribronquiolar com presença de macrófagos e de plasmócitos (26, 28). Há edema de submucosa, sem alterações no tecido elástico ou nos músculos lisos. Restos celulares e deposição de fibrina formam tampões que, juntamente com a secreção de muco, obstruem os bronquíolos (26, 73). Os alvéolos, geralmente, são poupados exceto aqueles mais próximos dos bronquíolos afetados (61, 74). Pode haver maior envolvimento alveolar, caracterizando quadro de pneumonia, em alguns casos (70). Nesses, pode haver aumento da celularidade do tecido subepitelial dos brônquios e bronquíolos que se estende para paredes intra-alveolares, com edema dentro dos alvéolos (61). Não são conhecidas, até aqui, as causas que levam a um maior comprometimento alveolar nesses pacientes (41, 71, 72); sabe-se apenas que o vírus pode causar doença em qualquer parte da via aérea e do parênquima pulmonar (75, 76). Raramente, destruição intensa e generalizada do epitélio pode se desenvolver com envolvimento alveolar podendo ser causadas pelo Adenovírus ou, também, pelo VSR (4, 74).

A regeneração do epitélio bronquiolar a partir da membrana basal ocorre em três a quatro dias mas os cílios somente são observados após quinze dias (74).

1.1.5 Resposta imunológica

Várias particularidades sugerem que o VSR produz uma resposta imunológica peculiar (72, 77, 78). Os casos mais graves ocorrem exatamente no mesmo período em que a presença de anticorpos maternos na criança é maior, ou seja, entre um e seis meses de vida. Por outro lado, nos primeiros trinta dias de vida da criança, quando os níveis de anticorpos maternos encontram-se elevados, são infreqüentes os casos de BVA. Uma outra evidência de que esse vírus produz uma resposta imunológica própria é a piora observada em crianças vacinadas com o vírus inativado (1, 79, 80). Vários estudos têm sido realizados para entender as respostas do sistema imunológico à infecção pelo VSR.

a) Imunidade humoral

Observa-se alta taxa de reinfecção com o VSR, sugerindo-se que a produção de anticorpos seja transitória; além disso, estes já não são detectados seis meses após a infecção (72). Contudo, no segundo episódio, identifica-se maior magnitude da resposta local e sistêmica. A idade parece ser importante pois, nas crianças com menos de seis meses, a resposta de produção de imunoglobulina G é deficiente, contrariamente ao que ocorre em outras idades (81). A possibilidade de que os anticorpos maternos produzam efeito supressivo, nessa resposta, tem sido referida; porém não há estudos conclusivos a respeito. Ogilvie e cols (63) conseguiram demonstrar que altos títulos de IgG conferiam papel protetor contra infecção pelo VSR nos primeiros meses de vida. O papel das subclasses de imunoglobulinas (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) também tem sido investigado, com resultados imprecisos. Estudos com utilização de imunoglobulinas por via endovenosa, com altos títulos anti-VSR e que demonstraram melhora clínica do quadro de BVA, com redução da hipoxemia (82, 83, 84), sugerem algum papel destas na evolução da enfermidade.

Discute-se o papel da imunoglobulina M na proteção contra a infecção pelo VSR, mas sua importância não tem sido efetivamente demonstrada (28). Já a imunoglobulina A, de superfície, anti-VSR, surge de um a três dias após a infecção inicial e coincide com a redução da população viral local, mas não parece ser importante na erradicação do vírus e nem na patogênese da BVA (72).

A produção sistêmica e local de imunoglobulina E, contra o VSR, tem sido motivo de vários estudos, em vista das relações dessa imunoglobulina com a reação inflamatória das doenças obstrutivas. A resposta sistêmica da IgE não parece ser importante nem específica na BVA, contrariamente ao que ocorre com a resposta local. Alguns estudos (85, 86) têm demonstrado aumento nos níveis locais de imunoglobulina E específica, nas secreções do trato respiratório superior, em crianças infectadas pelo VSR e com quadro clínico de sibilância, diferentemente daquelas com a infecção restrita ao trato respiratório superior sem sibilância. Também esses, com maior resposta IgE específica para VSR, apresentam maior gravidade. Nos mesmos estudos, a liberação local de histamina também foi maior nas crianças com maior gravidade, porém tal associação foi menos intensa. Vários outros trabalhos têm procurado identificar e relacionar os diferentes componentes de resposta inflamatória local com a gravidade de doença (87, 88, 89, 90, 91, 92, 72), e as relações entre a BVA e episódios de hiperreatividade brônquica posteriores, mas seus achados ainda são inconclusivos.

b) Imunidade celular

Evidencia-se o papel da imunidade celular na infecção pelo VSR, pela maior permanência do vírus e maior letalidade entre os portadores desse tipo de imunodeficiência (93). Além disto, observou-se, em crianças vacinadas com vírus inativado, maior resposta linfocitária proliferativa ao antígeno do VSR do que entre os não vacinados, e do que entre os que apresentaram a infecção natural (72). Outro aspecto que tem sido estudado são as relações entre a resposta imunitária celular e a

produção de IgE específica local e suas consequências. Parece haver uma produção exagerada de linfócitos supressores ou alteração em sua função em pacientes com infecção pelo VSR. Essa alteração pode estar envolvida numa resposta imune celular excessiva e em maior produção de IgE específica para VSR, nos pacientes com BVA (72, 87, 94).

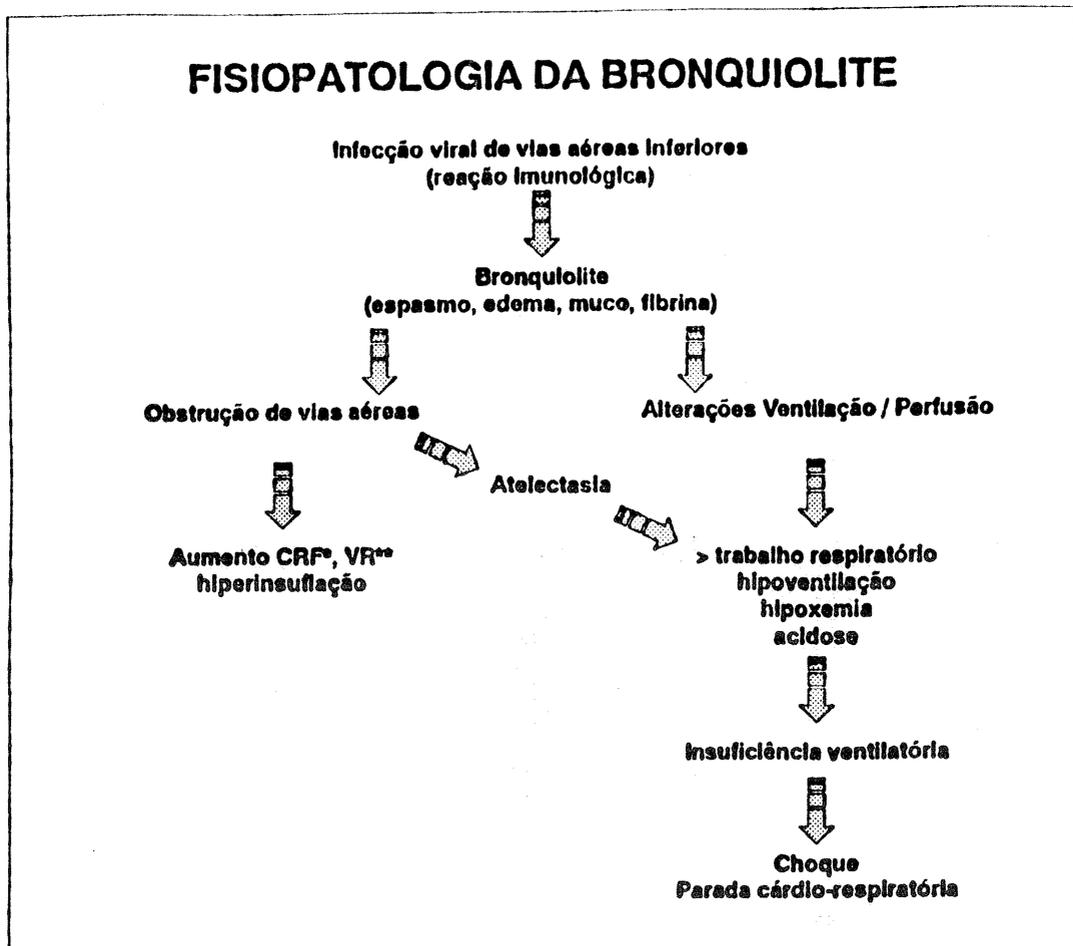
Vários são os estudos que tem procurado elucidar melhor o papel desses e de outros mecanismos imunológicos na patogênese da broquiolite em sua fase aguda e na evolução a longo prazo; porém, até o momento, os achados não são definitivos, o que desautoriza conclusões precisas e aplicação direta dos resultados.

1.1.6 Fisiopatologia

As alterações na função pulmonar que levam à dificuldade ventilatória na BVA são, fundamentalmente, relacionadas com os fenômenos obstrutivos de pequenas vias aéreas (95). As alterações inflamatórias locais, desencadeadas pelos vírus, levam à obstrução de bronquíolos por edema e produção de muco, fibrina e restos celulares. A obstrução determina alterações nas relações entre ventilação e perfusão, ou seja, algumas áreas do parênquima pulmonar não são mais ventiladas, embora permaneçam perfundidas. As alterações na relação ventilação-perfusão, além da obstrução, determinam hipoventilação alveolar com hipoxemia, retenção de CO₂ e acidose respiratória e metabólica (4).

O quadro obstrutivo leva a um aumento da capacidade residual funcional e do volume residual, resultando num maior trabalho respiratório. Os fenômenos obstrutivos decorrentes do processo inflamatório podem ser de três tipos 1) de válvula uni-direcional – permite apenas entrada de ar, levando à hiperinsuflação; 2) de válvula de interrupção – com completo bloqueio à passagem de ar, determinando atelectasias; 3) de válvula de obstrução unidirecional – permite apenas a saída de ar e resulta rapidamente em atelectasias (27).

O esquema proposto por Whol (18) ilustra a sequência anteriormente descrita :



* CRF Capacidade residual funcional

** VR Volume residual

(Adaptado de Whol)

a) Função Pulmonar

A avaliação da função pulmonar, na BVA, tem contribuído para esclarecer importantes aspectos da fisiopatologia e da resposta terapêutica.

Seidenberg e cols (96) demonstraram, através de curvas fluxo-volume passivas e forçadas com pletismógrafo de corpo inteiro, em crianças sedadas com hidrato de cloral, redução de fluxos expiratórios forçados e aumento da resistência respiratória.

O volume de gás torácico estava aumentado na maioria, confirmando a hiperinsuflação pulmonar. Godfrey (97) refere ter encontrado, em alguns pacientes, volume de gás torácico total inferior ao normal, mas não na fase aguda. Em relação aos achados de Seidenberg, Godfrey questiona se os valores de normalidade não estariam subestimados.

Mallol e cols (98) chamaram atenção para a variabilidade das provas de função pulmonar realizadas em crianças com BVA, através das técnicas de pletismografia com oclusão ao final da expiração, utilizando-se compressão externa através de jaqueta, para expiração forçada. Observou-se que a movimentação do paciente, durante o exame, pode determinar variações importantes no volume de gás torácico e na capacidade residual funcional, alcançando-se até duas vezes o valor anterior. Esses estudos demonstram que a avaliação da função pulmonar, em lactentes, ainda não apresenta parâmetros seguros, dificultando, portanto, comparações e avaliações precisas quanto a esta enfermidade.

b) Insuficiência Ventilatória

A insuficiência ventilatória que ocorre na BVA pode ser explicada, em parte, por algumas características anatômicas e fisiológicas do aparelho respiratório do lactente. A luz dos bronquíolos terminais é menor do que 0,1mm ao nascimento, chegando a 0,2mm aos dois anos de idade. Sabe-se também que o lactente tem uma redução na pressão elástica de retração, o que predispõe a um fechamento precoce das vias aéreas, mesmo em volume corrente. Isso resulta em redução da ventilação. O arcabouço costal do lactente é mais flexível, e a inserção do diafragma nele é horizontalizada; isso determina que a retração gerada pelo trabalho do diafragma seja maior, menos eficiente, sem aumento da entrada de ar para os pulmões (99, 100). O tipo de fibra muscular do diafragma e dos músculos ventilatórios propicia uma tendência maior à fadiga em lactentes menores (101, 102). Além disso, a hiperinsuflação leva a uma redução da área do diafragma e o torna achatado,

reduzindo, por consequência, sua força contrátil, e exigindo maior trabalho para sua contração (102).

Além do diâmetro, a redução do número de poros de ventilação colateral (poros de Kohn) e dos canais de Lambert, que também proporcionam comunicação entre as unidades respiratórias, são características anatômicas da árvore respiratória do lactente (4, 103). Como a ventilação colateral serve como proteção contra o colapso, na BVA os episódios obstrutivos, com frequência determinam atelectasias. Outro aspecto peculiar, nessa faixa etária, são as modificações na circulação pulmonar durante as primeiras semanas de vida, nas quais a criança deixa de apresentar resistência elevada, com hipertrofia de sua camada muscular. Ao sofrer a hipóxia da BVA, a circulação pulmonar tende a apresentar vasoconstrição, com aumento do desequilíbrio entre ventilação e perfusão (104). O desenvolvimento alveolar também encontra-se em franca atividade, de modo que os alvéolos vão apresentar as características encontradas no adulto somente com oito semanas de vida extra-uterina. Nessa fase, há um aumento no número dos alvéolos, e suas fibras elásticas ainda não estão maduras, o que conduz, provavelmente, a uma menor elasticidade pulmonar (22, 75), com redução da ventilação.

As trocas gasosas podem alterar-se, em consequência da alta resistência de vias aéreas periféricas, da má distribuição da ventilação e em função das altas frequências respiratórias (22, 99, 105, 106, 107). A redução dos fluxos expiratórios forçados, provavelmente, se deva às alterações nas vias aéreas intrapulmonares de pequeno calibre. O estreitamento de vias aéreas é compensado pela hiperinsuflação pulmonar que, conforme sugeriu Seidenberg(96), pode não ocorrer em alguns pacientes, determinando limitação intensa ao fluxo expiratório. Em alguns casos, as alterações descritas podem progredir, levando à insuficiência ventilatória descompensada. Nestes casos, a hipoxemia é resultante das alterações ventilatórias, que pioram com a fadiga muscular. A evidência laboratorial dessa descompensação é a redução da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), o aumento da pressão parcial de gás

carbônico (PaCO_2) e a diminuição do pH arterial. Pode haver apnéia, especialmente em prematuros, na fase de sono "não-REM "(sem movimentos oculares rápidos) (108), cujas causas podem estar relacionadas à hipoxemia e à fadiga muscular, assim como à imaturidade do centro ventilatório (25).

1.1.7 Diagnóstico

1.1.7.1 Quadro clínico

Desde a descrição original de Holt, pouco acrescentou-se em relação às características clínicas da BVA (4, 6). O quadro inicial é semelhante a qualquer infecção viral de vias aéreas superiores, caracterizando-se por coriza, febre e tosse. Nos três a quatro dias subsequentes a tosse torna-se mais intensa, a febre pode persistir e inicia a dificuldade ventilatória, com taquipnéia, batimento de asas do nariz, tiragens (subcostal, intercostal e supraesternal) e presença de sibilos, predominantemente expiratórios. O grau de dificuldade ventilatória varia de intensidade e, usualmente, se instala nos três primeiros dias após o início do quadro de BVA. A taquipnéia, o esforço ventilatório e a sibilância determinam, geralmente, a procura de atendimento médico. Em algumas crianças, especialmente nas prematuras, a apresentação pode ser atípica, ocorrendo apnéias mesmo sem ter-se instalado o quadro característico de BVA (25, 109). A criança pode apresentar alterações do sensorio, sonolência ou prostração(119). Tais alterações são atribuíveis à hipóxia, a qual pode acompanhar os casos de maior gravidade. Os sinais de dificuldade ventilatória relacionam-se com a intensidade do problema. O batimento de asas do nariz, e as tiragens inter e subcostal e supraesternal caracterizam o grau de esforço ventilatório (110, 111). As tiragens estão relacionadas proporcionalmente às pressões negativas intrapleurais (110, 112). A frequência respiratória maior do que 60 movimentos por minuto é um dos sinais de gravidade mais utilizados em doenças respiratórias do lactente (113, 114) e em BVA (115, 116, 117, 118). Reynolds (120) mostrou uma correlação linear elevada entre a frequência respiratória e a PaO_2 ,

sugerindo aquela como parâmetro de gravidade em BVA. Em alguns estudos (115, 116) a frequência cardíaca foi utilizada como critério de gravidade; no passado, inclusive considerou-se que uma frequência cardíaca maior do que 200 batimentos por minuto era critério de diagnóstico de insuficiência cardíaca, nesses pacientes. Atualmente, não se acredita que frequências cardíacas elevadas, em casos de BVA não complicada, representem de fato insuficiência cardíaca, pois a taquicardia ocorre em consequência de várias alterações que acompanham a doença tais como taquipnéia e febre.

Nos casos graves, também podem surgir sinais de colapso circulatório, com evidências de má perfusão periférica. Ocorre cianose em mucosas e extremidades, porém pode ser percebida quando a PaO₂ já está em níveis relativamente baixos. O médico percebe cianose quando a SatO₂Hgb encontra-se em torno de 85%, o que representa uma PaO₂ em torno de 50 mmHg (118). A cianose é um importante sinal de gravidade, com exigência de hospitalização imediata.

O exame do tórax apresenta sinais de hiperinsuflação pulmonar, com aumento do diâmetro antero-posterior, e há hipersonoridade à percussão. A ausculta pulmonar revela sibilos predominantemente expiratórios, que podem ser audíveis mesmo sem estetoscópio, em alguns casos. Estertores crepitantes ao final da inspiração são frequentemente audíveis sendo que este achado, entre outros, pode ser utilizado na diferenciação entre BVA e asma brônquica(74). Pode haver redução de murmúrio vesicular por atelectasias ou por complicações como o pneumotórax. Hipertermia ocorre em intensidades variáveis cedendo, geralmente, nas primeiras 72 horas (9, 15).

Desde as primeiras manifestações de infecção de vias aéreas altas até a instalação do quadro de BVA, o período é de três a quatro dias. A partir de então, o quadro clínico evolui dentro das primeiras 48 a 72 horas (18). Nesse período, a maioria das crianças apresenta as principais manifestações clínicas, como taquipnéia,

freqüência respiratória elevada, tiragens sub e intercostais, cianose e febre. Depois, os sinais e sintomas regridem, tendendo à estabilização. Algumas crianças, porém, apresentam curso clínico diferente, mantendo a sintomatologia e os sinais da doença por mais tempo. Essa evolução caracteriza, em geral, maior gravidade do quadro ou presença de complicações como infecção bacteriana secundária. As crianças portadoras de doenças com envolvimento cardio-pulmonar ou sistêmico (cardiopatias, fibrose cística do pâncreas, imunodeficiências), ou que foram prematuras, apresentam maior tendência a tais complicações (1, 4, 25).

A evolução para insuficiência ventilatória geralmente ocorre dentro das primeiras 72 horas (4, 15). Os sinais de dificuldade ventilatória progridem e há necessidades crescentes de suplementação de oxigênio. A taquipnéia aumenta, atingindo freqüências respiratórias elevadas. Nessa situação, ocorre a agitação da criança e há dificuldade para alimentá-la. A sibilância pode acentuar-se e ser audível mesmo sem uso de estetoscópio. Nos casos mais graves, pode ocorrer ausência de sibilos, evidenciando-se maior obstrução ao fluxo de ar. A cianose pode também tornar-se evidente, principalmente nas extremidades. A partir de então, a criança poderá manter sua ventilação, com auxílio de oxigênio, ou necessitar de suporte artificial.

Após 24 a 72 horas, de maior sofrimento ventilatório, há uma tendência à melhora. A criança volta a alimentar-se, a freqüência respiratória decresce para níveis inferiores a 60 movimentos por minuto, o estado de agitação mental desaparece e os outros sinais de sofrimento ventilatório regridem (4, 15).

Em alguns casos mais graves, o quadro de recuperação não ocorre, havendo um período mais prolongado de sinais e sintomas. Os pacientes que evoluem para insuficiência ventilatória, com necessidade de ventilação mecânica, são os de mais lenta recuperação (121).

Após a primeira semana de doença, a maioria das crianças tem condição de ter alta hospitalar, com pouca sintomatologia. Algumas crianças podem apresentar episódios de sibilância nas semanas subsequentes. Nesses quadros obstrutivos, pode haver maior gravidade e necessidade de nova hospitalização. Em prazos mais longos (8 a 12 anos), pode observar-se ainda sinais de hiper-reatividade brônquica, relacionados, segundo alguns autores, com o quadro de BVA (1, 122, 123, 124, 125, 126, 127).

1.1.7.2 Exames subsidiários

Exame radiológico de tórax

O exame radiológico do tórax caracteriza-se por apresentar hiperinsuflação pulmonar, com aumento do diâmetro ântero-posterior, rebaixamento ou horizontalização do diafragma e, nos casos graves, inversão da cúpula diafragmática. Identificam-se infiltrados peribrônquicos e, em alguns casos, atelectasias (128, 4, 129, 130, 131). Estas podem ocorrer em até 12% dos casos (18) e, muitas vezes, podem ser confundidas com consolidações pneumônicas (51, 129, 130, 131, 133). Em estudo realizado por Simpson e cols., a maior variação entre dois radiologistas na interpretação de radiogramas de crianças com infecção causada pelo VSR, foi na identificação de infiltrados peribrônquicos (130). A presença de complicações como pneumotórax ou pneumomediastino são infreqüentes e, em geral, ocorrem nos casos mais graves (24). A intensidade das alterações pode associar-se com a gravidade do quadro clínico (129), porém tal associação ainda não foi bem demonstrada. Algumas vezes, entretanto, crianças hospitalizadas com BVA podem apresentar exame radiológico normal (61)

Gasometria Arterial

A análise dos dados da gasometria arterial é útil para determinar comprometimento da ventilação. Simpson e cols (22) e, anteriormente, Reynolds

(20) mostraram sua importância. A hipoxemia, a hipercapnia e a acidose respiratória e/ou metabólica são os achados que caracterizam a descompensação da insuficiência ventilatória. Em geral, a gasometria arterial serve como parâmetro laboratorial na decisão sobre o uso de ventilação mecânica, em pacientes com BVA. A presença de apnéias ou sinais de fadiga muscular são suficientes para indicar essa intervenção, antes mesmo da alteração nos gases arteriais. Muitos pacientes, contudo, podem suportar alterações como hipercapnia ou hipoxemia, sem ventilação mecânica. A análise transcutânea da saturação de oxigênio da hemoglobina é um método que tem sido utilizado nos últimos anos para monitorização das necessidades de oxigênio com ampla aplicação nessa doença. Suas aplicações e limitações tem sido motivo de várias publicações (134, 135, 136). Mulholland e cols (115), inclusive, sugerem que essa avaliação seja a de melhor predição na gravidade de pacientes com BVA.

Técnicas de Identificação Viral

A identificação etiológica viral, nas BVAs, tem sido amplamente realizada, especialmente em países desenvolvidos, desde a introdução de exames relativamente rápidos como a imunofluorescência do aspirado nasofaríngeo (137, 138). A agilidade de tal método permite que a identificação do vírus apóie o diagnóstico de BVA, permitindo o emprego de medidas de controle de infecção hospitalar. Eventualmente, a identificação da etiologia viral pode indicar o uso de drogas como a Ribavirina, embora a relação custo/benefício desta droga ainda seja discutida. Os métodos mais utilizados são a imunofluorescência e o ensaio imunoenzimático. Outros métodos também descritos, mas não muito utilizados, são a imunoperoxidase e o teste com ácido nucléico. A sensibilidade e a especificidade da imunofluorescência (IF) e do ensaio imunoenzimático (ELISA), quando comparadas com as culturas, têm sido acima de 90% (137, 139, 140). A IF é o método mais utilizado pois, além de fornecer um diagnóstico rápido, permite identificar os outros vírus causadores de BVA e, em alguns estudos, mostrou ser mais sensível que o ELISA (141, 142, 143). A confiabilidade do exame baseia-se na conjugação dos seguintes fatores : 1) coleta

meticulosa e adequada preparação do material; 2) alta qualidade do anti-soro e dos conjugados; 3) um bom microscópio de fluorescência ; 4) treinamento na leitura do material. O melhor material para exame se obtém por aspiração das secreções em vias aéreas superiores. Usualmente, faz-se a coleta por aspiração de um mililitro de secreção nasofaríngea. Este método é superior à utilização de "swab" de nasofaringe conforme demonstrou Ahluwalia (144). Foi descrita também positividade na coleta por lavado broncoalveolar (145) quando, no mesmo paciente, a imunofluorescência da secreção de nasofaringe foi negativa. Esse material é levado refrigerado ao laboratório, onde é misturado com 2 ml de solução tampão e, posteriormente, centrifugado. É separado então da secreção e, novamente, suspenso em solução tampão (solução salina tamponada com fosfato). As gotas contendo células em suspensão são colocadas em lâminas, ressecadas e fixadas com acetona, a 4°C de temperatura. A partir de então, o material é corado, usando-se conjugados fluorescentes por diferentes métodos. É então levado ao microscópio de fluorescência para a identificação. É importante também que seja levado para cultura, para que os achados da imunofluorescência sejam continuamente validados (72, 137, 141, 146).

Utiliza-se a técnica de anticorpos monoclonais através de imunofluorescência (31), para a identificação de grupos antigênicos (A e B).

A cultura é feita em células Hep-2 ou HeLa. O material é analisado a partir de seu crescimento nesse meio, identificando-se, então, no caso do VSR, o efeito citopático característico, com formação de sincícios na células HEp-2.

São utilizados para sorologia os métodos : Fixação de Complemento, Neutralização em Tubo, Redução em Placa e ELISA. Em nosso meio, a Fixação de Complemento é o método mais utilizado; porém, dentre estes o ELISA é o mais preciso (141). Indicam-se os testes sorológicos principalmente para estudos etiológicos, quando não se pode contar com as técnicas acima descritas (147). As

principais desvantagens são a ausência de reação, em muitas crianças com menos de seis meses, e a dificuldade de obtenção de uma segunda amostra (a da convalescença), em muitos casos (141).

Outros exames

Nos últimos anos, tem utilizado-se a dosagem de IgE, IgE-específica, a dosagem de interferon, a proteína catiônica dos eosinófilos, de leucotrienos (85, 88, 148, 149, 150, 151, 152), na tentativa de elucidar mecanismos imunopatológicos da BVA, exames não relevantes na investigação rotineira.

Outros exames de avaliação geral, realizados em crianças hospitalizadas, são o hemograma e a dosagem de eletrólitos, assim como aqueles pelos quais se avaliam distúrbios funcionais em outros órgãos.

1.1.8 Diagnóstico diferencial

Em crianças previamente saudáveis, as características clínicas permitem fazer o diagnóstico de BVA com razoável segurança, nos meses epidêmicos. A maior dificuldade consiste em diferenciá-la da primeira crise de asma, pois, clinicamente, são idênticas. As pesquisas que sugeriram melhora de pacientes com BVA, em função do uso de broncodilatadores (153, 154, 155, 156) embora os resultados discutíveis, aumentaram ainda mais a dificuldade no diagnóstico diferencial. Muitos asmáticos têm a primeira manifestação de doença através de um episódio de BVA. Na fase aguda, não há muita importância em estabelecer-se essa diferença com precisão, pois não afeta a conduta. Em pacientes que apresentam quadro clínico de maior gravidade, indica-se a hospitalização, administra-se oxigênio e, muitas vezes, broncodilatadores, em ambas as situações.

A evolução a médio e longo prazo é que exige a identificação do diagnóstico, de asma brônquica ou de manifestações de hiper-reatividade brônquica secundárias

ao processo viral. Vários estudos têm demonstrado que até 75% das crianças com BVA terão episódios de sibilância nos anos subsequentes (1, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165). Algumas evidências permitem diferenciar BVA de asma brônquica. Na evolução, após o episódio inicial de BVA, observa-se redução no número e na intensidade dos episódios de sibilância, em maior frequência do que nos asmáticos ; não há um padrão definido de atopia nesses pacientes, havendo até sugestão de uma relação inversa nos testes cutâneos para atopia (166). Além disso, demonstrou-se que familiares em primeiro grau, de pacientes com BVA, não tinham maior número de episódios de sibilância ou diagnóstico de asma do que os do grupo controle (122). Milner (1) considera, portanto, que a labilidade das vias aéreas é causada pela BVA, sem relação com atopia. Estudos recentes (27, 85, 88, 123, 124, 150, 151,) indicam a presença de mediadores inflamatórios em crianças com BVA, e sugerem uma relação entre a infecção pelo VSR e a hiper-reatividade brônquica subsequente. Clarke e cols (167) demonstraram, por outro lado, que lactentes podem ter hiper-responsividade à histamina, independentemente de infecção viral prévia ou de atopia, fato que acrescenta mais dificuldades na interpretação dos fenômenos obstrutivos de vias aéreas, nesta faixa de idade.

Algumas vezes crianças, com fibrose cística do pâncreas apresentam-se com quadro de BVA ou com exacerbação de sua sintomatologia de vias aéreas inferiores. A história de tosse prolongada, a presença de secreção espessa, de volume intenso ou amarelada, os sintomas digestivos, o baixo desenvolvimento pômbero-estatural, são elementos para estabelecer-se o diagnóstico diferencial.

Embora infreqüente nos primeiros meses de idade, a aspiração de corpo estranho acontece em lactentes com história de início súbito de tosse e sufocação, os quais passam, posteriormente, a apresentar manifestações de dificuldade ventilatória e sibilância. A anamnese, geralmente, estabelece o diagnóstico que se confirma, posteriormente, por exame radiológico e broncoscopia.

A coqueluche ainda é uma doença freqüente em nosso meio e, na fase inicial, pode confundir-se com BVA. A presença de apnéias, em lactentes pequenos, ou de crises de tosse paroxísticas, com eliminação de secreção após a tosse, juntamente com as informações de contágio e da hiperleucocitose com linfocitose, confirmam tal diagnóstico.

A pneumonia causada por vírus pode acompanhar-se de sintomatologia de doença de vias aéreas (brônquios e/ou bronquíolos), tornando o diagnóstico confundível com BVA. Como a BVA não apresenta, na maioria das vezes, importante comprometimento alveolar, o quadro clínico e radiológico pode diferenciá-las.

A aspiração de substâncias para as vias aéreas pode levar a sintomas obstrutivos, com tosse e sibilância. Refluxo gastroesofágico e distúrbios da deglutição são as principais causas imputáveis de aspiração. O quadro, geralmente repetitivo, muitas vezes está relacionado à alimentação, caracterizando-se por apresentar episódios súbitos de piora. Somente nos primeiros episódios é que poderá haver dúvida diagnóstica na diferenciação com BVA.

1.1.9 Tratamento:

O tratamento da BVA somente passou a ter maior objetividade a partir da identificação da etiologia viral e do melhor conhecimento de seus mecanismos fisiopatológicos. Reynolds (168, 169), em 1963, demonstrou a utilidade da oxigenoterapia e, desde então, poucas atitudes terapêuticas mostraram importância adicional na doença.

A hipoxemia é a principal alteração nas crianças que se hospitalizam ; e é tratada, na maior parte dos casos, com oxigênio, através de várias técnicas. O método mais utilizado é a tenda de oxigênio. Utiliza-se o oxigênio misturado com ar comprimido, em fluxos de 10 a 20 litros, em concentrações variáveis de acordo com

as necessidades, medidas por gasometria arterial ou aferição da saturação transcutânea de oxigênio. Reynolds (168) demonstrou que a frequência respiratória variava na razão inversa das concentrações de oxigênio administradas. A principal limitação desse estudo é que foi realizado num número pequeno de crianças ; muitas das quais com pneumonia associada.

Outra maneira de administrar o oxigênio é fazê-lo por catéter nasal com fluxos entre 1 e 4 litros por minuto. O catéter colocado juntos às narinas pode ser usado quando são necessárias concentrações menores do que 40%. Utiliza-se a ventilação mecânica por aparelhos respiradores quando as necessidades de O₂ não são atingidas por esses métodos e quando há sinais de descompensação da insuficiência ventilatória (170, 171, 172, 173). Com tais aparelhos pode-se reduzir significativamente a mortalidade, mesmo nos quadros mais graves com doenças associadas (174, 175). Beasley e Jones (2) utilizaram como alternativa o CPAP nasal em crianças com menos de dois meses e obtiveram sucesso, embora tal método não tenha tido bons resultados em investigação posterior (171).

A administração de líquidos deve ser cuidadosa nos casos mais graves (170, 176, 177), monitorizando-se o peso e a relação entre as osmolaridades plasmática e urinária, pois a perda líquida pode ser seguida por retenção, com aumento da secreção do hormônio anti-diurético e dos níveis de renina, conforme demonstraram Gozal e cols(178).

O uso de broncodilatadores tem sido estudado em freqüentes pesquisas e com resultados controversos. A variabilidade nos resultados pode ser atribuída à ausência de ação farmacológica da droga em BVA, à dificuldade na avaliação dos resultados, ou a critérios de inclusão, pelos quais outras causas de sibilância são tratadas junto com a BVA (179, 180, 181, 182).

Alguns trabalhos utilizando Salbutamol sugerem algum efeito na BVA (153, 154, 155), enquanto outros não o comprovam (183, 184, 185). Estudo recente (186)

sugere a possibilidade do efeito da Adrenalina racêmica em BVA, com vantagens sobre o Salbutamol. Nesse trabalho, foram incluídos casos com pouca gravidade, não foi definido em que dia da evolução a droga foi utilizada e o uso desta droga não reduziu o tempo de hospitalização (187). Embora em alguns estudos iniciais tenha sido sugerido algum efeito broncodilatador, o Brometo de Ipratropio isolado ou associado com Salbutamol não parece ter resultado benéfico em BVA (1, 153, 188) assim como as xantinas. Os corticóides também foram tentados, e não há evidências claras de sua ação (1, 155, 180, 189, 190).

Na última década introduziu-se o uso da Ribavirina, a partir de efeitos *in vitro* contra o VSR e observaram-se resultados controversos (191, 192, 193, 194, 195, 196) pois, embora havendo redução da presença de vírus nas secreções respiratórias, não pareceu haver modificação na evolução da doença. A Academia Americana de Pediatria (197) indicou a Ribavirina para pacientes com maior risco de complicações, em vista de infecção pelo VSR (prematuros ou portadores de cardiopatia congênita, imunodepressão, fibrose cística do pâncreas, displasia broncopulmonar, além de pacientes em uso de quimioterapia). Recentemente (198), a mesma Academia, acrescentou às indicações anteriores o uso da droga em crianças com BVA grave caracterizada por hipoxemia e hipercapnia. Por outro lado, Moler (175) demonstrou não ter havido redução da mortalidade em cardiopatas internados com BVA após o uso de Ribavirina. Pollack (174) comentou esses achados, considerando que a queda da mortalidade na época atual, deva-se a uma terapia intensiva de melhor qualidade e à antecipação da terapêutica cirúrgica, nos pacientes com cardiopatias graves. A controvérsia amplia-se, levando-se em conta o custo elevado e a exigência de equipamento relativamente sofisticado e específico para a aplicação do medicamento. O uso de altas doses em três aplicações diárias de duas horas, durante cinco dias, sugerida por Englund e cols (199), poderia reduzir um dos problemas, que é o tempo de administração da droga.

A fisioterapia, como método auxiliar no tratamento de BVA, não parece ter indicação; há, inclusive, demonstração de que não foi benéfica, num trabalho publicado por Webb e cols (200). Métodos fisioterápicos como a tapotagem exigem manuseio dos pacientes que, na fase aguda da doença, estão recebendo oxigênio e, portanto, limitando ainda mais a aplicação dessa técnica. Além disso, esses pacientes encontram-se com pulmões hiperinsuflados, o que contraindica esse tipo de procedimento. Outras técnicas fisioterápicas não foram testadas até o momento para justificar sua utilização.

Não há qualquer indicação para o uso de antibióticos em pacientes previamente saudáveis ; contudo, utilizam-se quando há dúvidas no diagnóstico diferencial, entre atelectasias e consolidações pneumônicas. Hall (67) estudou 565 crianças com infecção comprovada pelo VSR, encontrando nelas 1.2% de infecção bacteriana associada. Korpi(201), entretanto, detectou evidências de infecção bacteriana associada (otite média aguda e pneumonia) em 39% de crianças infectadas com o VSR. A decisão sobre antibioticoterapia pode ser difícil também em casos mais graves, para os quais há indicação de procedimentos invasivos.

Alguns autores também demonstraram que o uso de imunoglobulinas reduz o tempo do vírus nas secreções dos pacientes, sem, entretanto, provocar alterações na evolução da enfermidade (27, 82, 83).

1.1.10 Morbidade a longo prazo

O curso clínico dos episódios de BVA evolui para recuperação completa, na maioria das vezes, observando-se melhora já nos primeiros três a quatro dias (1, 4, 71, 170). Porém, quando esta não ocorrer, dois tipos de evolução são previsíveis : manifestações obstrutivas recorrentes (hiper-reatividade brônquica) ou doença obstrutiva de caráter crônico (Bronquiolite Obliterante).

As manifestações obstrutivas recorrentes (hiper-reatividade brônquica) já foram abordadas na parte referente ao diagnóstico diferencial com Asma Brônquica ; sendo de grande importância clínica, pois a maioria das crianças permanecem sintomáticas após o quadro inicial. Vários estudos demonstraram que a sintomatologia persiste muitos anos e, na maioria dos casos, não parece estar ligada à presença de atopia pessoal ou familiar (127, 163, 164, 202, 203, 204, 205, 206). É importante ressaltar que não se podem generalizar tais conclusões, uma vez que a maior parte das pesquisas foi feita em crianças hospitalizadas. Um estudo (207), por exemplo, realizado com crianças não hospitalizadas (casos leves), não demonstrou diferença de hiper-reatividade brônquica nos testes de função pulmonar, realizados após oito a doze anos da Bronquiolite. Por outro lado, estudos recentes (208, 209, 210) sugerem que os episódios recorrentes de sibilância de crianças nos três primeiros anos de idade são mais freqüentes em crianças cuja função pulmonar era diminuída antes de apresentar um episódio de infecção viral, apresentaram mais episódios de sibilância que aquelas com função inicial normal. Esses estudos indicam que algum fator prévio à infecção viral possa predispor à sibilância posterior e não a infecção, isoladamente, desencadeá-la, conforme Taussig já havia sugerido(211).

A Bronquiolite Obliterante ou seus equivalentes clínicos (sinais e sintomas crônicos de doença obstrutiva de vias aéreas, dentre os quais asma pode ser excluída), não tem sua prevalência bem determinada. Relatos de casos (212, 213) a relacionam com infecção pelo Adenovírus dos subtipos 3, 7 e 21. Embora ela possa ser associada com outras situações, como fenômenos de rejeição a transplantes, refluxo gastroesofágico com aspirações, e inalação de agentes tóxicos (212, 213), a relação com BVA é a de maior importância nessa faixa etária. Outros agentes virais podem determinar essa condição, como o VSR e o Influenza A (1, 4).

As principais características dessa doença são : sinais de doença obstrutiva crônica de vias aéreas, com episódios de piora alternados com melhora parcial,

exame radiológico de tórax com hiperinsuflação pulmonar, atelectasias, sinais de alterações brônquicas como espessamento de paredes e, às vezes, bronquiectasias (4). As alterações histológicas mais importantes são : hipertrofia e desnudamento do epitélio brônquico, com infiltrado celular da parede e espaço peribrônquico, destruição e desorganização da camada muscular e do tecido elástico da parede, ocorrendo também fibrose de parede e áreas circundantes. Nos pequenos brônquios e bronquíolos, a mucosa é destruída e o lúmen preenchido por tecido fibroso. Os bronquíolos terminais estão obstruídos e os bronquíolos distais dilatados (38, 214). Os vasos estão com seus calibres reduzidos, e nestas áreas ocorrem hiperdistensão, atelectasias, e fibrose (4). Angiogramas ou exames cintilográficos perfusionais mostram áreas de redução da vascularização e perfusão, em áreas localizadas ; quando unilaterais, constituem a síndrome do pulmão hiperluciente unilateral ou Síndrome de McLeod ou Swyer-James (4).

Atualmente, a tomografia computadorizada de alta resolução tem sido utilizada como o método de investigação mais apropriado para demonstração dessas alterações, embora sua utilização e associação com dados anátomo-patológicos ainda sejam restritos (215). A evolução desses pacientes pode ser favorável, com melhora progressiva, levando-os a uma qualidade de vida boa na idade adulta (161). Assim como Hodges e cols relataram (162), muitos casos com evolução crônica, semelhantes à Bronquiolite Obliterante, podem determinar dúvida diagnóstica e eventual indicação de biópsia .

1.1.11 Profilaxia

O desenvolvimento de vacinas tem sido uma constante preocupação dos pesquisadores, devido à elevada prevalência do VSR e sua potencial gravidade em lactentes com doenças debilitantes ou naqueles previamente saudáveis (18, 79). Na década de 60, as primeiras tentativas com vírus inativado em formalina aumentaram a morbidade nos pacientes vacinados com o VSR (80). Recentemente, a

identificação de glicoproteínas imunogênicas F e G introduziram a perspectiva de produção de uma vacina efetiva, sem os efeitos previamente ocorridos. A proteína F parece ser a mais adequada, pois eleva a produção de IgA específica para o VSR sem aumentar a produção de IgE para o mesmo vírus (27). Resultados recentes em cobaias (216), contudo, demonstram aumento de lesões histopatológicas pulmonares nos vacinados com essa glicoproteína purificada, sugerindo cautela na utilização em seres humanos.

1.2 Hipóteses

A identificação de sinais, ao exame físico, e a aferição da saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina, na hospitalização, podem prever a necessidade de oxigenoterapia no terceiro dia de evolução hospitalar.

A identificação de sinais ao exame físico e a aferição da saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina, na hospitalização, podem prever a necessidade de ventilação mecânica nos três primeiros dias de hospitalização.

1.3 Objetivos :

1.3.1 Geral

Identificar os fatores prognósticos para Bronquiolite Viral Aguda Moderada a Grave, em crianças menores de um ano, hospitalizadas.

1.3.2 Específicos

- a) Descrever as características da amostra : sexo, idade, mês de hospitalização, achados virológicos; antecedentes pessoais, como prematuridade e aleitamento materno ; antecedentes familiares, tais como o hábito do fumo e a história de asma; e antecedentes mórbidos recentes, como sintomatologia apresentada na última semana.
- b) Descrever as características sócio-econômicas, tais como: cor e idade da mãe, escolaridade dos pais, aglomeração, renda familiar e hábito do fumo pelos pais.
- c) Avaliar a associação entre Bronquiolite Viral Aguda Moderada a Grave e antecedentes mórbidos pessoais, tais como: baixo peso de nascimento, prematuridade, ausência de aleitamento materno ; e antecedentes mórbidos familiares, tais como asma e tabagismo.

- d) Avaliar a associação entre Bronquiolite Viral Aguda Moderada a Grave e achados de exame físico, tais como : frequência respiratória, tiragem subcostal, intercostal e supra-esternal, batimento de asas do nariz, cianose perioral e de extremidades, sibilância, sensório, perfusão periférica e peso atual.
- e) Avaliar a associação entre Bronquiolite Viral Aguda Moderada a Grave e achados de exames subsidiários, tais como : presença de hiperinsuflação pulmonar, consolidações, atelectasias, infiltrados intersticiais ao exame radiológico de tórax, eosinofilia no leucograma, aumento de IgE sérica, alterações na saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina e agente etiológico viral.
- f) Elaborar escalas de gravidade, utilizando as seguintes variáveis : frequência respiratória, batimento de asas do nariz, compressão do leito ungueal, tiragem subcostal intercostal e supra-esternal, sensório, saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina, idade, uso de oxigênio, uso de ventilação mecânica em avaliações diárias.
- g) Descrever os tratamentos realizados durante a hospitalização, tais como : uso de oxigênio, antibióticos, broncodilatadores e ventilação mecânica ; considerada também admissão em unidade de tratamento intensivo ; tempo de internação e as condições clínicas na alta hospitalar.
- h) Descrever as características da evolução dos pacientes com BVA aos trinta e sessenta dias após a hospitalização, quanto à história de episódios de sibilância, uso de broncodilatadores, reinternações, achados de exame físico como sibilância e frequência respiratória, e presença de alterações ao exame radiológico de tórax, tais como atelectasias, consolidações e hiperinsuflação pulmonar.

2 - PACIENTES E MÉTODOS

Holt, no final do século passado(4, 6), descreveu o quadro clínico da BVA viral aguda e sua história natural. A evolução dos métodos terapêuticos, como ventilação mecânica e qualificação dos serviços de tratamento intensivo, possibilitou que a intervenção médica sobre essa doença alterasse efetivamente o curso clínico dos casos graves, reduzindo a mortalidade. Contudo, trata-se de uma doença freqüente e, entre os pacientes com BVA, torna-se necessário evidenciar aqueles cujas características permitam antever uma evolução menos favorável, ou seja, **os fatores prognósticos**. Estes diferenciam-se dos fatores de risco, cuja avaliação permitiria identificar a maior probabilidade de evolução da ausência de doença para um quadro clínico característico.

Este estudo priorizou a investigação de fatores prognósticos com o intuito de contribuir para uma intervenção médica mais efetiva.

2.1 Delineamento

Para avaliar os fatores prognósticos em crianças hospitalizadas por BVA, desenhou-se um estudo de coorte, termo originalmente empregado para designar as legiões romanas que marchavam em conjunto (217). Essa técnica consiste em observar grupos de pessoas com determinada condição em comum, e que são acompanhadas por um certo período de tempo. Neste estudo, avaliaram-se todas as crianças admitidas no Hospital da Criança Santo Antônio com quadro de BVA desde sua internação até a alta hospitalar e, até sessenta dias após a admissão, em nível ambulatorial.

2.2 Critérios de elegibilidade

2.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Consideraram-se como potencialmente elegíveis para o estudo crianças menores de um ano que, no momento da hospitalização, entre 1ª de maio e 30 de novembro de 1991, apresentassem BVA. Caracterizou-se a Bronquiolite Viral Aguda (BVA) como uma doença respiratória precedida por um período prodromico de três a quatro dias, quando a criança apresenta sinais de infecção de vias aéreas superiores, com coriza, tosse e febre, e que evolui nos dias subsequentes com taquipnéia, tosse, sibilos e sinais de dificuldade ventilatória. Nos casos mais graves, ela apresenta cianose, prostração, apnéias, agitação mental e sinais de exaustão da musculatura ventilatória, podendo haver parada cárdio-respiratória (1, 118.218).

Entre as crianças elegíveis, incluíram-se aquelas hospitalizadas com as seguintes características :

- a) idade entre 30 dias e 11 meses e 29 dias ;
- b) quadro clínico de BVA com até cinco dias de evolução, com pelo menos uma das seguintes características (116, 117, 184, 219, 220) :
 - 1) freqüência respiratória maior ou igual a 60 movimentos por minuto ;
 - 2) saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina menor do que 95%.

Entre as crianças elegíveis, excluíram-se aquelas portadoras de : doença respiratória crônica, como asma brônquica, fibrose cística do pâncreas, displasia bronco-pulmonar, doença cardiocirculatória - comunicação interventricular, Tetralogia de Fallot, persistência do canal arterial; e doença neuromuscular como Doença de Werdnig-Hoffman e paralisia cerebral. Adicionalmente, excluíram-se crianças com doença respiratória neonatal submetidas à ventilação mecânica ou à administração de

oxigênio por mais de três dias e crianças com hospitalizações prévias por doença respiratória.

2.2.2 Amostragem

Estudo piloto realizado em 1990 em 309 hospitalizações por BVA mostrou que a maioria dos pacientes (65%) tinham menos de seis meses, eram do sexo masculino (59%) e estavam sendo internados pela primeira vez (73%). Aproximadamente 33% usaram oxigênio por mais do que 24 horas, 10% hospitalizaram em unidade de tratamento intensivo e 3% necessitaram de ventilação mecânica. O estudo da identificação do agente etiológico foi realizado em um terço dos pacientes, encontrando-se o Vírus Sincicial Respiratório como o principal agente em 40% dos examinados. A maior concentração de internações ocorreu entre junho e setembro.

Esses achados detectaram uma proporção elevada de hospitalizações sem indicação de oxigenoterapia, sugerindo tratar-se de doença sem gravidade. A partir de tais resultados, priorizou-se a inclusão de todas as crianças que apresentassem algum sinal sugestivo de gravidade.

As crianças elegíveis para este estudo foram selecionadas a partir de sua hospitalização no Hospital da Criança Santo Antônio, no período de maio a novembro de 1991. A equipe de pesquisa preparou-se para avaliar nas primeiras seis horas de hospitalização todos os casos com diagnóstico de BVA. Durante o dia, eram feitas as avaliações, a partir da informação à equipe de pesquisa que se encontrava no hospital e, nos horários noturnos e em fins-de-semana, o contato era feito através de sistema de comunicação eletrônica (BIP) para definir as inclusões.

2.3 Definição das variáveis

2.3.1 Variáveis dependentes

-Uso de oxigênio no terceiro dia

Na avaliação entre 72 e 84 horas após a hospitalização, era verificado se a criança estava utilizando oxigênio por decisão de seu médico assistente.

-Necessidade de ventilação mecânica

Nos três seguimentos desde a hospitalização foi considerada presente (a necessidade de ventilação) toda a criança que foi submetida a ventilação artificial em algum momento por, no mínimo, 12 horas.

2.3.2 Variáveis independentes

-Sexo

-Idade : Obtida subtraindo-se a data da internação pela data de nascimento. O resultado era registrado em meses.

-Batimento de asas do nariz : Identificada pela presença do sinal, pela visualização da movimentação lateral das partes externas das narinas, durante a inspiração.

-Cianose perioral : Caracterizada pela cor arroxeadas dos lábios, observada à luz do dia ou com lâmpada fluorescente, registrada como presente ou ausente.

-Cianose de extremidades : Identificada pela cor azulada ou arroxeadas dos dedos das mãos ou dos pés, após estarem aquecidos, registrada como presente ou ausente.

-Enchimento capilar lento : Determinado pela compressão firme do leito ungueal por cinco segundos. O retorno à coloração normal do leito ungueal esperado em até cinco segundos, considerado lento se maior do que cinco segundos.

-Frequência respiratória : Contada durante um minuto por observação direta ou, preferencialmente, por ausculta com estetoscópio. Eram registradas as condições em que a observação foi feita : paciente acordado, dormindo, agitado ou calmo ou se estivesse sob uso de ventilação mecânica. Posteriormente, foi codificada para fins de análise, em frequências iguais ou acima de setenta movimentos por minuto ou abaixo de setenta.

-Frequência cardíaca : Registro por ausculta do número de batimentos cardíacos por minuto, anotando-se em que condições a criança estava : se chorando, calma ou dormindo.

-Tiragem subcostal : Observação, durante a inspiração, da retração dos tecidos da parede torácica, do espaço imediatamente abaixo da última costela ligada ao esterno ; graduada entre : tiragem leve, moderada ou grave, de acordo com a intensidade. Tiragem leve : definida como a retração apenas perceptível dos tecidos da parede torácica. Foi caracterizada como moderada a tiragem bem definida e intensa aquela em que a retração do tecido era mais marcada (estimado em mais do que um centímetro). Na análise, a tiragem foi classificada como : ausente (ausente ou leve) e presente (moderada e intensa).

-Tiragem intercostal: Observação da retração inspiratória dos tecidos da parede torácica dos espaços intercostais, graduada entre tiragem leve, moderada ou grave, de acordo com a intensidade, usando-se os mesmo critérios da anterior. Também foi dicotomizada, para efeitos de análise, nos mesmos critérios anteriores.

-Tiragem supra-esternal : Observação da retração dos tecidos da parede torácica, do espaço acima da fúrcula esternal, graduada entre tiragem leve, moderada ou grave, de acordo com a intensidade, nos mesmos critérios das anteriores. Utilizou-se a mesma codificação das anteriores, para efeitos de análise.

-Sensório : Observação da atitude do paciente em relação ao meio. Classificada entre prostrado, sonolento e ativo. Para efeitos de análise, as observações de prostração e sonolência foram agrupadas.

-Sibilância : Presença de estertores de tonalidade musical de frequências altas audíveis com estetoscópio.

- Estertores crepitantes : Estertores de curta duração, baixa amplitude e audíveis no final da inspiração.

- Peso atual : Peso verificado no momento da internação.

- Saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina : Avaliada com aparelho Ohmeda 3700 com sensor para lactentes. Registrava-se o valor obtido, após estabilização do sinal por um minuto.

-Hiperinsuflação : Caracterizada por aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, rebaixamento ou horizontalização do diafragma, e presença de aumento da transparência de ar no espaço retroesternal, observado no exame radiológico de tórax.

-Consolidações : Imagens de opacificação dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, restritas ou não a um ou mais lobos ou segmentos pulmonares, observadas no exame radiológico de tórax.

- Atelectasias : Imagens de opacidades com densidades lineares e redução de volume pulmonar adjacente, observadas no exame radiológico de tórax.

-Infiltrados intersticiais : Imagens de padrão retículo nodular observada, geralmente, em ambos os campos pulmonares, observadas no exame radiológico de tórax.

-Eosinofilia periférica : Número absoluto de eosinófilos contados no sangue periférico.

- Dosagem de IgE sérica: Dosagem por radioimunoensaio da imunoglobulina E.
- Determinação do agente etiológico viral: Identificação através de imunofluorescência do vírus respiratório de um dos tipos: Parainfluenza, Influenza, Sincicial Respiratório e Adenovírus.
- Hemoglobina: Valor em gramas percentuais da hemoglobina.
- PaCO₂: Análise gasométrica, em mmHg, da pressão parcial do CO₂.
- PaO₂: Análise gasométrica, em mmHg, da pressão parcial de O₂.
- Peso de nascimento: Peso ao nascer referido pelo acompanhante ou registrado no cartão de nascimento.
- Prematuridade : Informação do familiar sobre idade gestacional menor do que 37 semanas ou registro em cartão de nascimento.
- História prévia de sibilância : Informação de ter tido episódio anterior de "chiado" ou sibilância.
- Aleitamento materno : História de ter sido amamentado pela mãe. Esse dado foi computado em número de meses.
- História de asma paterna : Diagnóstico anterior de asma do pai.
- História de asma materna : Diagnóstico anterior de asma da mãe.
- História de asma dos irmãos : Diagnóstico anterior de asma dos irmãos
- História de asma dos tios : Diagnóstico anterior de asma dos tios
- História de asma dos avós : Diagnóstico anterior de asma dos avós
- Cor da mãe : Observação pelo examinador da cor da pele da mãe, registrada como branca, preta, mista. agrupada para efeitos de análise, em branca e não branca.

-Cor da mãe : Observação pelo examinador da cor da pele da mãe, registrada como branca, preta, mista. agrupada para efeitos de análise, em branca e não branca.

-Idade da mãe : Idade em anos, referida pela mãe ou pelo acompanhante .

-Escolaridade dos pais : Número de anos que os pais completaram na escola.

-Aglomeração : Número de pessoas que habitavam a mesma casa que a criança, dividido pelo número de peças da moradia excetuados banheiro e corredor. Categorizado em menor ou igual a 1, 2, e 3 ou mais.

-Renda familiar : Soma das rendas de todos os componentes da família, auferidas no mês precedente, expressa em salários mínimos.

-Renda *per capita* : A soma da renda, em salários mínimos, de todos os que trabalharam no mês anterior dividida pelo número total de pessoas que habitavam a casa.

-Presença do pai e da mãe em casa : Informação dada pelo entrevistado sobre o parentesco de todas as pessoas residentes no domicílio.

-Hábito do fumo dos pais : O familiar era questionado sobre o hábito do fumo em casa, sobre quem fumava e sobre o respectivo número de cigarros por dia.

2.4 Tamanho da amostra

Estudaram-se 213 pacientes. O tamanho da amostra foi calculado para um poder de 80% e significância estatística de 5% (bicaudal), com relação de expostos e não expostos de 1:2 com variação de 20%.

2.5 Implementação do estudo

2.5.1 Local da pesquisa

O HCSA é um hospital pediátrico de referência de Porto Alegre situado na zona norte da cidade, com capacidade para 250 leitos, com unidades gerais de internação e unidades especializadas. O hospital mantém convênio com a Fundação Federal Faculdade de Ciências Médicas, oferecendo ensino de graduação em Pediatria, Cirurgia Pediátrica, Genética, e Residência em Pediatria, Cirurgia Pediátrica e Neurocirurgia. Os lactentes com doenças agudas são hospitalizados em unidade de emergência, unidade de tratamento intensivo e em unidades gerais. O hospital presta atendimento principalmente aos segurados da Previdência Social, que representam em média de 95% das hospitalizações. A maioria destas provém de atendimentos do ambulatório, do próprio Hospital, e de encaminhamentos de outros serviços da cidade e da Grande Porto Alegre. A taxa de ocupação do Hospital oscila entre 90 e 100%, com mortalidade em torno de 2 a 3%.

2.5.2 Implementação

Revisaram-se 522 internações com diagnóstico inicial de BVA, das quais 384 preenchiam critérios clínicos dessa doença. Destas, 171 foram excluídas, por não apresentarem critérios de gravidade. Catorze crianças foram consideradas perdidas, por falta de informação à equipe ou informação tardia. As causas de exclusão estão listadas na seção de resultados.

Caracterizada a inclusão, o paciente era avaliado nas primeiras seis horas de internação, e eram entrevistados os familiares que convivessem com a criança e que estivessem presentes naquele momento. A avaliação era realizada com a criança no leito nas unidades de internação.

Os médicos do HCSA estavam informados para avisarem a equipe envolvida na pesquisa, quando da hospitalização de crianças com BVA. Além disso, a equipe revisava diariamente o livro de registros de hospitalizações, avaliando todas as crianças admitidas com esse diagnóstico. No período de seis horas, desde a admissão hospitalar, a equipe realizava a entrevista e a primeira avaliação clínica. Eram avaliados os sinais clínicos e aferida a saturação da hemoglobina. Verificava-se a temperatura, o peso, o sensório, a compressão do leito ungueal, a frequência respiratória, a frequência cardíaca, a cianose de extremidades, a cianose perioral, a ausculta pulmonar, a presença de batimentos de asas do nariz, as tiragens subcostal, intercostal e supra-esternal. Os exames laboratoriais leucograma e dosagem de IgE sérica eram acrescentados aos pedidos de exame rotineiros, quando estes não haviam sido solicitados. O exame radiológico de tórax era realizado como parte da rotina, em crianças com diagnóstico de BVA. A coleta de secreção do trato respiratório superior para virologia era realizada pela manhã, para envio ao laboratório dentro do período de quatro horas. Diariamente, o coordenador da pesquisa revisava as admissões de pacientes, a coleta de exames, procurando identificar internações não comunicadas à equipe e falhas na realização de exames.

Após a inclusão, cada auxiliar de pesquisa registrava o horário previsto para as avaliações subsequentes, que eram feitas 24 horas a partir da inicial. Em caso de transferência para outro hospital, as avaliações eram feitas da mesma maneira. Nas avaliações subsequentes, a cada 24 horas a avaliação inicial era repetida e acrescida da verificação do uso de oxigênio e de ventilação mecânica. A partir da terceira avaliação, aguardava-se o momento da alta hospitalar, para que fosse feita a avaliação final. Nesta, além de colher os dados, como nas avaliações anteriores, se fazia um levantamento da terapêutica aplicada, do tempo de hospitalização e das condições de alta. Nessa ocasião, o familiar recebia uma ficha com a marcação de retorno para trinta dias após a internação. No retorno, era aplicado um questionário específico, buscando informações sobre o período após a alta e uma ficha com as informações

clínicas colhidas nas avaliações prévias. Marcava-se, então, um novo retorno para sessenta dias após a internação, onde se colhiam as mesmas informações pesquisadas ao final dos primeiros trinta dias.

As ausências dos familiares, para a aplicação do questionário inicial, na alta e nas avaliações posteriores, eram comunicadas a uma assistente social, que buscava contato com essas pessoas por telefone ou correspondência. Se a ausência persistisse, fazia-se visita domiciliar.

As crianças que não compareceram às avaliações, após a alta, e que não foram localizadas por carta ou por visita, foram consideradas perdas, para efeito das avaliações a longo prazo. Adicionalmente, buscaram-se dados estatísticos da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, para os casos de óbitos de crianças, no período do estudo, tentando localizar algumas das perdas.

2.5.3 Instrumento de coleta de dados :

Elaborou-se um questionário (anexo I) para realizar a coleta padronizada de dados. Este incluía: identificação do paciente, informações que permitissem a localização da residência, informações sobre as características sócio-econômicas, uma ficha de exame físico inicial, e seis fichas de avaliação para os primeiros três dias, para a alta e para as avaliações aos trinta e sessenta dias após a hospitalização.

O pesquisador responsável utilizava uma ficha de controle geral dos pacientes incluídos, onde eram registradas as inclusões, localização dos pacientes nas enfermarias, controle de coleta de exames e controle de alta.

Para controle dos exames radiológicos, havia uma ficha específica (anexo II), onde constavam os achados ligados à doença e as complicações, preenchida por um

radiologista pediátrico. A ficha era aplicada no exame da internação e nas avaliações aos trinta e e sessenta dias.

2.5.4 Técnicas diagnósticas :

Para avaliação da saturação utilizou-se um oxímetro de pulso (saturímetro) marca Ohmeda 3700. A saturação é medida através de um sensor que, num dos lados possui dois diodos, os quais emitem luz em dois comprimentos de onda (660nm e 940nm) representando, respectivamente, luz vermelha e infravermelha ; e no outro, um fotodiodo, que converte a onda de luz em corrente elétrica. Os diodos pulsam a intervalos regulares, geralmente mais de mil vezes por segundo, medindo as variações de intensidade de luz. Esses valores são processados no aparelho por algoritmo, calculando-se então a saturação de Oxigênio da Hemoglobina. Esses valores são calculados centenas de vezes por segundo. Como alguns artefatos podem modificar os valores detectados, o aparelho estabelece continuamente as médias. A leitura, no aparelho, utilizado no estudo, é feita através de médias, a cada 0.33 a 0.67 segundos. No estudo, o sensor específico para lactentes foi aplicado nas extremidades (mãos ou pés), e a aferição do valor era registrada assim que o aparelho mostrasse que o sinal era adequado e a frequência cardíaca estava na faixa esperada para a idade. Com isso, evitava-se que alterações no posicionamento do sensor ou quedas na frequência cardíaca pudessem alterar os resultados. Aguardava-se pelo menos 60 segundos de sinal estável.

A pesquisa virológica foi feita a partir da obtenção de, pelo menos, um mililitro de secreção nasofaríngea, através de aspiração com sonda número 6 ou 8, conectada a equipo de soro adaptado para tal, ligando-o ao látex com pressão negativa do aspirador de parede. O material era enviado ao laboratório, acondicionado em gelo, e transportado ao Instituto de Pesquisa Biológicas do Estado onde era processado em quatro a seis horas. A pesquisa de vírus era feita através de imunofluorescência indireta e enviado ao laboratório de virologia da Fundação

Oswaldo Cruz para comprovação . A secreção de nasofaringe era suspensa em PBS (Phosphate Buffer Salt), para que todo o muco fosse diluído, e as células se soltassem no referido meio. Tal procedimento era feito aos poucos, para que o muco fosse homogeneizado o máximo possível e para não haver dano às células. Essa suspensão era centrifugada a 1500 rpm por dez minutos, a temperatura ambiente. O sedimento era suspenso novamente em PBS para diluir o muco restante e obter-se uma suspensão com um número adequado de células. Esses procedimentos variavam entre si, tomando-se cuidado para que não houvesse excessiva concentração de células nem muita diluição. Gotas desse material eram então colocadas em lâminas. Depois de serem secadas eram fixadas em acetona a 4°C, durante dez minutos. A seguir, as lâminas eram coradas. Para tal, introduzia-se uma gota de soro imune específico (anti-VSR Chemicon®) num orifício, com auxílio de pipeta de Pasteur. Os soros eram espalhados, para cobrir toda a camada de células, em teste com alças bacteriológicas de níquel-cromo. A lâmina era então colocada em câmara úmida e incubada a 37°C, por trinta minutos. Posteriormente, a lâmina era lavada por três vezes em PBS. A seguir, as lâminas eram secas e adicionava-se uma gota do conjugado fluorescente específico. Depois, repetia-se a incubação em câmara úmida a 37 °C por trinta minutos e, novamente, lavada em PBS por três vezes e uma vez com água destilada. Depois do processo de secagem, adicionava-se uma gota de glicerol tamponado, cobria-se com uma lamínula e, então, examinava-se ao microscópio de fluorescência tipo Nikon, com lâmpada de halogênio, em sistema de epi-iluminação. A subtipagem do VSR era feita por detecção de antígenos, através do envio de lâminas, que foram estocadas à Fundação Oswaldo Cruz.

A dosagem de Imunglobulina E (IgE) foi feita por radioimunoensaio com o *kit* de radioimunoensaio da Pharmacia ®. Esse teste é feito com anticorpo duplo. A IgE da amostra compete com uma quantidade fixa desta, marcada com Iodo 125 nos pontos de fixação dos anticorpos específicos. A IgE fixa e a livre são separadas por adição de um segundo anticorpo imunoabsorvente, por centrifugação e decantação.

A radioatividade da partícula é medida e é inversamente proporcional a quantidade da mesma na amostra.

O exame radiológico de tórax foi realizado com equipamento Siemens usado na rotina do HCSA, com mínima radiação.

2.5.5 Equipe envolvida na pesquisa

Compôs-se uma equipe de pesquisa constituída por dois alunos de 11^o semestre de medicina, um pediatra estagiário do serviço de pneumologia do HCSA, um radiologista, uma assistente social e o coordenador. Os estudantes tinham cursado a cadeira de Pediatria e fizeram seu estágio curricular durante o período de coleta de dados. Suas responsabilidades incluíam a aplicação do questionário inicial e as avaliações durante a internação ; eles foram responsáveis por 95% da aplicação dos questionários e pelas avaliações clínicas. O pediatra envolvido tinha dois anos de experiência em Pediatria, tendo concluído residência na especialidade ; no período do estudo, estava em treinamento na especialidade de pneumologia pediátrica. Sua responsabilidade era aplicar entrevistas e fazer avaliações clínicas quando da impossibilidade dos outros auxiliares, participar das coletas de amostras para pesquisa viral, selecionar fichas específicas de exame radiológico, assim como encaminhar esses exames para o radiologista envolvido na pesquisa ; da mesma forma, participou também das reavaliações em trinta e sessenta dias quando da impossibilidade do pesquisador responsável.

O radiologista pediátrico envolvido na pesquisa é professor do Departamento de Radiologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e radiologista do referido hospital. Realizou a análise dos exames radiológicos utilizando, para registro, uma ficha utilizada em outras pesquisas (anexo II) (221) e adaptada para o presente estudo.

O pesquisador responsável é o chefe do serviço de pneumologia do hospital, com doze anos de experiência em pediatria e oito na subespecialidade de pneumologia. Realizou o treinamento da equipe de pesquisa e revisou pessoalmente todos os casos de inclusão e de exclusão, com análise dos questionários preenchidos e das fichas de avaliação. Colheu amostras de secreção para pesquisa viral e coordenou todas as situações ligadas à pesquisa. Controlou também as transferências de pacientes para outras enfermarias e, eventualmente, para outros hospitais. Reavaliou as crianças aos trinta e sessenta dias após a hospitalização, localizou, com auxílio do Serviço Social do HCSA, os pacientes que faltaram aos retornos previstos.

A assistente social apoiou na localização dos pacientes que não retornaram às consultas programadas e dos familiares que não estavam presentes durante a hospitalização. Os contatos, igualmente, eram feitos por telefone, carta ou visita domiciliar.

2.5.5.1 Treinamento dos auxiliares de pesquisa

O treinamento dos auxiliares de pesquisa, para aplicação do questionário, foi realizado num período de duas semanas, junto a familiares de crianças internadas por BVA ou pneumonia, no mês anterior ao início da pesquisa. Os questionários foram revisados, até que a formulação de perguntas e sua interpretação fossem uniformes. Após cada dia de aplicação, revisava-se cada pergunta e a cada interpretação das respostas, para efeitos de registro.

A avaliação dos sinais de exame físico foi aplicada nessas crianças, através do registro dos achados em ficha apropriada. Posteriormente, o coordenador da pesquisa revisava junto ao paciente cada um dos achados clínicos. O treinamento de coleta de material para virologia foi realizado no mesmo período, assim como a aferição da saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina pelo oxímetro de pulso. Os achados de saturação da hemoglobina foram revisados quanto ao tempo de

observação, colocação dos sensores e qualidade do sinal (registrado no próprio aparelho) .

Como controle de qualidade dos questionários e das fichas clínicas 10% dos mesmos foram repetidos durante a pesquisa pelo pesquisador principal sem conhecimento dos auxiliares não tendo sido verificadas diferenças nas informações coletadas.

2.6 Aspectos éticos

Atendendo as normas do Conselho Nacional de Saúde(222), o projeto de pesquisa foi submetido à Comissão Científica do HCSA, que o aprovou quanto ao seu aspecto ético e científico.

Os procedimentos realizados envolviam entrevista com familiar do paciente, exame físico, exame não invasivo (saturação transcutânea de oxigênio), exame virológico da secreção de vias aéreas superiores, exames de sangue e exame radiológico de tórax. A maior parte desses exames é parte da rotina de atendimento a pacientes com essa enfermidade, não tendo havido interferência da equipe na realização desses procedimentos. Acrescentou-se apenas uma única dosagem de imunoglobulina E e exame virológico de secreção respiratória. Tais exames preenchem o critério de risco mínimo, segundo a regulamentação do Conselho Nacional de Saúde.

A participação do paciente foi obtida de seu representante legal, através de consentimento verbal, autorizado pela Comissão Científica do HCSA. O termo de consentimento pós informação encontra-se no anexo III.

2.7 Processamento e análise dos dados

Os questionários e fichas de acompanhamento foram codificados e digitados no banco de dados do programa EPIINFO. A codificação seguiu o previsto no manual de instruções. Os dados foram digitados duplamente e comparados no mesmo programa. Foi feita, então, a limpeza dos dados, utilizando-se o mesmo programa e realizando, então, as correções.

As análises bivariadas com qui-quadrado foram feitas no programa estatístico do EPIINFO. Após, os dados foram transcritos para o programa estatístico SPSS onde foi feita a análise discriminante para composição dos escores. Os valores de "p" foram arredondados para duas casas depois da vírgula exceto quando a significância estatística era inferior a um por cento. Nessa situação o arredondamento era feito para "inferior a 0,001" ou "inferior a 0,0001".

Os dados relativos ao peso para idade foram digitados e analisados no programa específico do EPI INFO que utiliza o padrão NCHS.

A análise estatística utilizada objetivou :

- 1- Caracterizar os pacientes estudados nos aspectos biológicos, sócio-econômicos, antecedentes mórbidos pessoais e familiares.
- 2 - Identificar os principais achados da avaliação clínica, laboratorial e identificação da gravidade na avaliação inicial.
- 3 - Caracterizar dos achados de exame físico e laboratoriais durante a hospitalização.
- 4 - Caracterizar os critérios de gravidade escolhidos (uso de oxigênio no 3º dia e ventilação mecânica nos 3 primeiros dias)
- 5 - Identificar os fatores prognósticos através da associação :

5.1 Fatores prognósticos gerais (idade, sexo, peso de nascimento, prematuridade) com o critério de gravidade "oxigênio no 3º dia".

5.2 Achados de exame clínico com os critérios de gravidade "oxigênio no 3º dia" e "uso de ventilação mecânica".

5.3 Achados dos exames subsidiários do objetivo 2 com os critérios de gravidade "uso de oxigênio no 3º dia" e "uso de ventilação mecânica"

6 - Criar uma escala de gravidade para cada seguimento.

7 - Descrever o tratamento, a evolução e o acompanhamento dos pacientes até 60 dias após a hospitalização.

Metodologia para elaboração das escalas

Análise discriminante

A análise discriminante é um método estatístico idealizado para discriminar grupos, identificando a importância relativa de variáveis incluídas na composição dos grupos. Nesse estudo avaliou-se a associação de cada variável com as demais para caracterizar os grupos de maior e menor gravidade. Verificou-se através deste método qual a contribuição de cada variável na composição dos grupos com sua presença e com sua retirada. Ao final, permaneceram algumas variáveis que foram testadas em relação a suas possibilidades de discriminação quanto a pertencer ao grupo de maior gravidade ou ao de menor gravidade. Após a constatação das variáveis com maior poder discriminante elaborou-se uma escala de gravidade para cada uma das avaliações e, posteriormente, esses escores foram dicotomizados para facilitar a aplicação dos mesmos.

3 - RESULTADOS :

No período de maio a novembro de 1991, investigaram-se 522 hospitalizações de crianças entre 1 e 11 meses e 29 dias de vida, com diagnóstico de BVA. Não foram incluídos 309 pacientes que apresentavam os critérios de exclusão especificados na Tabela 1.

Tabela 1. Causas de exclusão

Critérios de exclusão	N=309
Frequência respiratória menor que 60 mov.resp.min e sat oxigênio \geq 95%	171
Reinternação por BVA	74
Infecção de vias aéreas superiores	39
Pneumopatia crônica	12
Sintomas respiratórios com duração superior a 5 dias	8
Crianças portadoras de doença cardíaca congênita ou neurológica	2
Outras doenças associadas	3

Entre as crianças potencialmente elegíveis, 14 (6%) não foram avaliadas para os critérios de inclusão. Estudaram-se 213 pacientes, obtendo-se dados sobre as variáveis de interesse. Quando, eventualmente, o familiar desconhecia a informação, sua resposta foi considerada ignorada e permaneceu fora da análise.

Destaca-se, na Figura 1, que a maior parte das crianças hospitalizaram nos meses de inverno, concentrando-se maior frequência em julho e agosto. Na Figura 2, apresenta-se a distribuição das hospitalizações por BVA, considerando-se a elegibilidade dos pacientes. Observa-se que a inclusão de pacientes manteve-se proporcional entre aqueles potencialmente elegíveis, durante o estudo.

Figura 1. Distribuição mensal das hospitalizações por BVA

Percentual

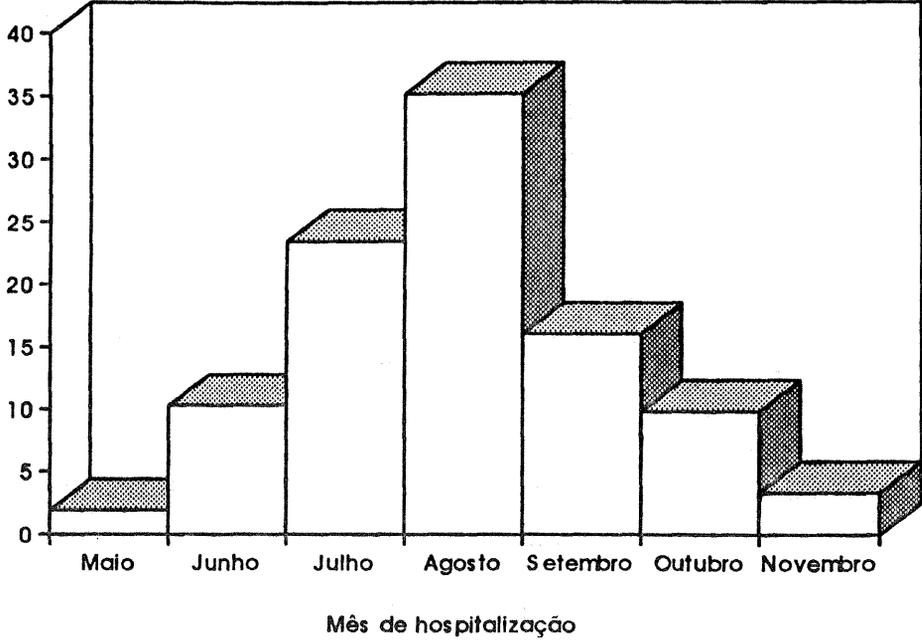
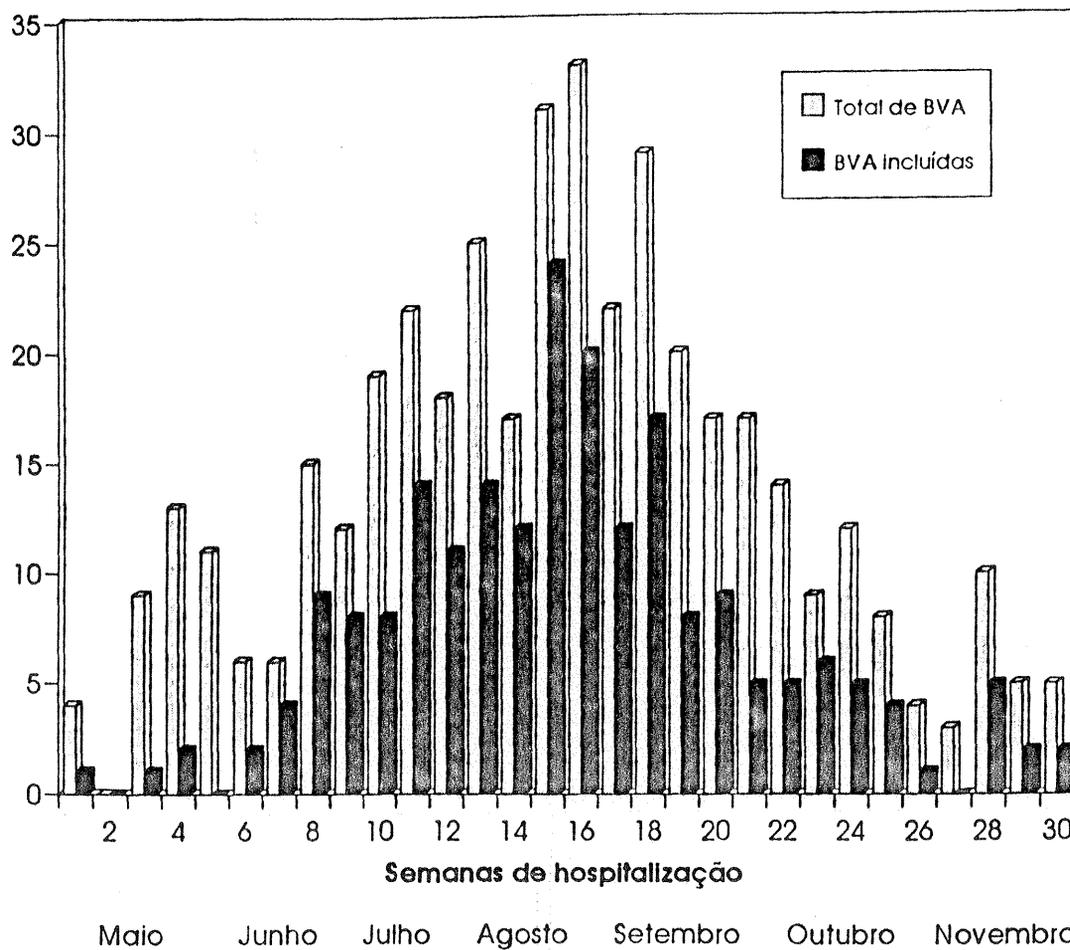


Figura 2. Hospitalizações por BVA no período de maio a novembro de 1991, no Hospital da Criança Santo Antônio

Número de hospitalizações



3.1.Características dos pacientes estudados

3.1.1 Características biológicas

Observa-se, na Figura 3, que houve um leve predomínio do sexo masculino. Na Figura 4, verifica-se que a maioria dos pacientes apresentava entre um e quatro meses de idade, e que apenas 15% tinham idade igual ou superior a seis meses.

Figura 3 . Distribuição quanto ao sexo em crianças hospitalizadas por BVA.

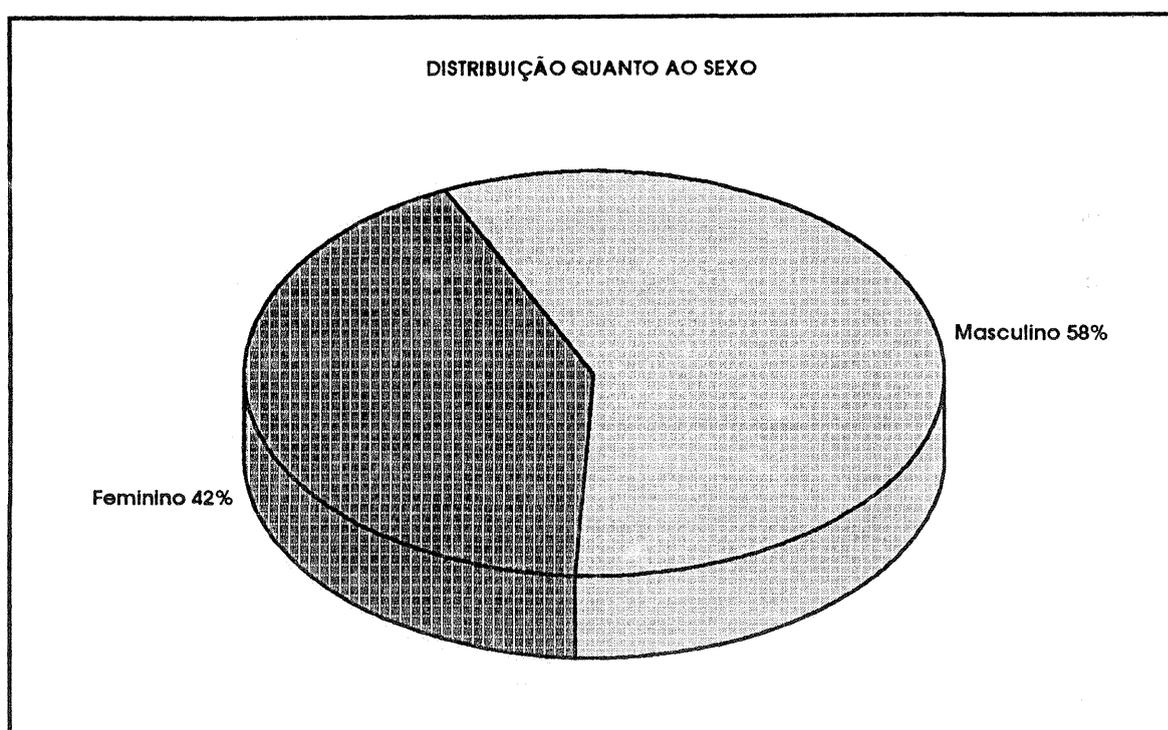
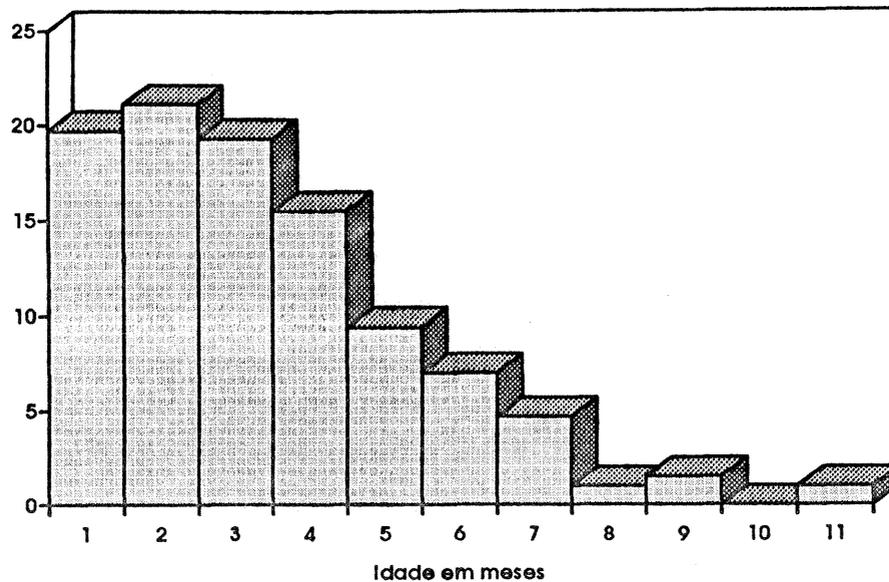


Figura 4. Distribuição por idade em crianças hospitalizadas por BVA

Percentual



3.1. 2 Características sócio-econômicas

Investigou-se o nível sócio-econômico das crianças através de características familiares como renda familiar, número de pessoas em relação ao total de peças da casa, e escolaridade dos pais. A cor da mãe biológica e a idade materna foram incluídas nesta investigação por caracterizarem, indiretamente, a situação social. Destaca-se, conforme a Tabela 2, um número elevado de famílias com renda superior a seis salários mínimos e um pequeno número com renda igual ou inferior a um. Estimando-se, contudo, a renda familiar *per capita*, chama a atenção que, para aproximadamente 64% das famílias a renda *per capita* foi igual ou inferior a um salário mínimo.

A relação entre o número de pessoas habitando a casa e o número de peças demonstra que 56% das famílias viviam sem aglomeração. Na distribuição da

escolaridade, destaca-se o percentual de pais com escolaridade superior a quatro anos, assim como a pequena proporção sem frequência prévia à escola.

As mães predominantemente apresentavam a cor branca, e cerca de 50% situou-se no grupo intermediário entre 20 e 29 anos de idade.

Tabela 2. Distribuição das características sócio-econômicas das famílias das crianças com BVA

Características	N	%
Renda familiar (salários mínimos)		
0 a 1	24	13
1, 1 a 3	70	37
3, 1 a 6	33	17
6, 1 a 21	62	33
Aglomeracão (pessoas por peça)		
≤ 1	119	56
2	55	26
3 ou mais	38	18
Escolaridade do pai (anos)		
0	11	6
1 a 4	47	26
5 a 8	89	50
> 8	32	18
Escolaridade da mãe (anos)		
0	6	3
1 a 4	62	30
5 a 8	110	52
> 8	32	15
Cor da mãe		
Branca	160	76
Mista	32	15
Preta	18	9
Idade da mãe (anos)		
<20	48	23
20 a 29	105	49
≥ 30	59	28

3.1.3 Antecedentes pessoais e familiares

Caracterizaram-se os antecedentes mórbidos pessoais e familiares através das variáveis apresentadas na Tabela 3.

Observa-se que 17% dos pacientes nasceram de parto prematuro, segundo a informação dos familiares. Destaca-se, também, que 24% das crianças ainda estavam sob aleitamento materno quando foram hospitalizadas, enquanto 12% nunca tinham sido amamentadas.

A história familiar positiva de asma brônquica nos pais situou-se entre 12 e 18%. Considerando-se as informações relativas aos irmãos, tios e avós, cerca de 30 a 35% dos pacientes com BVA apresentavam pelo menos um familiar com asma brônquica.

Tabela 3. Antecedentes pessoais e familiares das crianças com BVA

Antecedentes	N	%
Prematuridade informada	36	17
Aleitamento materno		
em amamentação	51	24
parou de ser amamentado antes da doença	137	64
nunca mamou	25	12
História de asma		
pai	25	12
mãe	39	18
irmãos	74	35
tios	75	35
avós	66	31

3.2 História clínica prévia à hospitalização

Dentre as crianças que foram estudadas, 82% dos familiares referiram contato domiciliar com doença gripal na semana anterior à hospitalização. Os pacientes incluídos apresentavam sinais e sintomas iniciados até cinco dias antes da hospitalização, sendo que, na maioria deles, os familiares referiram a presença das manifestações nas 72 horas que antecederam a hospitalização. Pode-se verificar na tabela 4 que as queixas "falta de ar" e "chiado no peito" foram referidas em mais

de 90% dos pacientes e que "parou de respirar" foi observada em um número reduzido de casos. Observou-se, também, que 85% das crianças tinham recebido atendimento médico antes de serem hospitalizados.

Tabela 4. Manifestações clínicas prévias à hospitalização por BVA

Manifestação clínica	N	%
Falta de ar	193	91
Chiado no peito	195	92
Febre	133	62
Parou de respirar	25	12

3.3 Características da hospitalização

3.3.1 Achados de exame clínico

Verifica-se, na Tabela 5, a frequência dos principais achados ao exame clínico, na avaliação inicial dos pacientes realizada nas primeiras seis horas após a hospitalização. Observa-se que apenas 15% apresentavam hipertermia e que os sinais de hipoxemia e de má perfusão periférica foram detectados em menos do que 10% das crianças examinadas. Já os sinais que evidenciam esforço ventilatório foram identificados com maior frequência. Destacam-se, entre estes, a frequência respiratória elevada, o batimento de asas do nariz e as tiragens, em especial a tiragem subcostal. A presença de alterações de ausculta pulmonar registraram frequências elevadas de sibilos e de estertores crepitantes.

Tabela 5. Freqüência dos principais achados clínicos na hospitalização por BVA

Sinal clínico	N	%
Temperatura >37, 8°C	32	15
Enchimento capilar lento	15	7
Cianose perioral	16	8
Cianose de extremidades	8	4
Batimento de asas do nariz	64	30
Freqüência respiratória. >60mrpm	142	67
Freqüência cardíaca>160bpm	30	14
Tiragem subcostal	120	56
Tiragem intercostal	45	21
Tiragem supraesternal	35	16
Crepitantes	121	57
Sibilos moderados ou intensos	162	76

3.3.2 Virologia

A identificação etiológica viral por imunofluorescência e por cultura permitiu verificar que, na maioria absoluta dos pacientes, houve predomínio do Vírus Sincicial Respiratório e que o Parainfluenza foi o segundo mais prevalente (Figura 5). O achado de VSR, na secreção de vias aéreas, ocorreu durante todos os meses da pesquisa; e o Parainfluenza, a partir do mês de agosto até o final de novembro. Pôde-se determinar, em aproximadamente 50% dos pacientes com VSR, a presença do subtipo A em 89% e do subtipo B em 11%.

Na Tabela 6 observa-se que não houve diferença na freqüência e na duração das principais informações clínicas anteriores à hospitalização dos pacientes com virologia positiva e negativa.

Figura 5. Distribuição dos achados virológicos nos pacientes com BVA

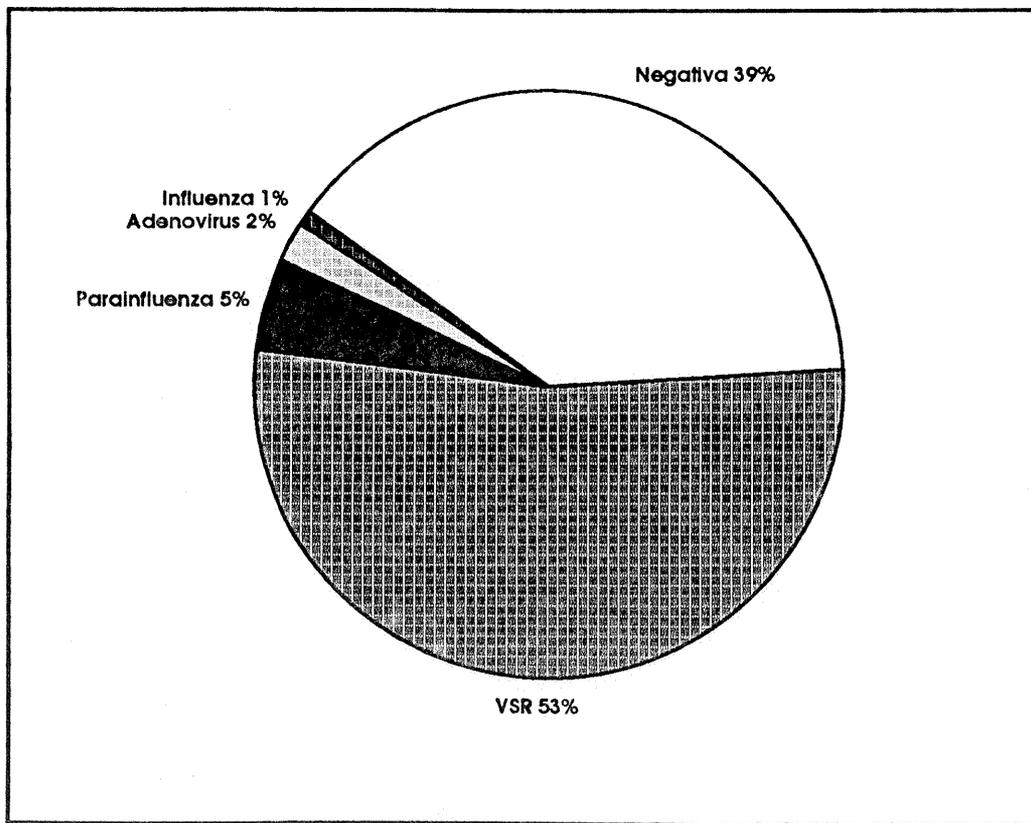


Tabela 6. Manifestações clínicas prévias à hospitalização por BVA e virologia

Manifestações clínicas	Virologia	
	positiva (N=130)	negativa (N=83)
Falta de ar	%	%
Sem relato	11	7
<24h	21	27
24-48h	30	33
48-72h	26	25
>72h	12	8
Chiado no peito		
Sem relato	7	11
<24h	17	12
24-48h	40	48
48-72h	26	19
>72h	10	10
Febre		
Sem relato	36	40
<24h	20	16
24-48h	25	22
48-72h	12	13
>72h	7	9

3.4 Caracterização da gravidade

Entre as características que potencialmente indicam pior evolução da BVA, encontram-se: o uso prolongado de oxigênio, a insuficiência ventilatória (que determina uso de ventilação mecânica) e a duração da hospitalização. Considerando-se globalmente os três dias iniciais de internação, detectou-se que 29% dos pacientes estavam recebendo oxigenoterapia, 6% foram submetidos à ventilação mecânica e, finalmente, 46% dessas crianças permaneceram hospitalizadas por mais de sete dias.

Buscou-se um sinal indicativo de gravidade da BVA que, simultaneamente, apresentasse prevalência elevada e menor propensão a vieses. Optou-se pela identificação de gravidade através de oxigenoterapia no terceiro dia de hospitalização, visto que a doença apresenta maior gravidade nesse período das primeiras 72 horas.

Na Tabela 7, observa-se a prevalência de sinais ao exame físico e a associação com indicadores de gravidade da BVA. Destaca-se a associação, estatisticamente significativa, de alguns sinais, com a administração de oxigênio no terceiro dia e por mais de 72 horas. A frequência respiratória maior que 70 movimentos respiratórios por minuto mostrou associação com três dos quatro critérios de gravidade, enquanto a tiragem supraesternal mostrou associação significativa com todos os critérios. A tiragem subcostal e a saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina apresentaram prevalências e associações semelhantes, nos critérios referentes ao uso de oxigênio no terceiro dia e ao uso total de oxigênio. O tempo total de oxigenoterapia e de hospitalização poderiam ser influenciados por outros fatores não relacionados diretamente com o quadro de BVA. O uso de ventilação mecânica, critério indiscutível de gravidade, foi utilizado para caracterizar algumas associações, embora limitado pelo reduzido número de pacientes que necessitaram desse recurso terapêutico.

Tabela 7. Prevalência de sinais segundo os critérios de gravidade da BVA

SINAIS NA HOSPITALIZAÇÃO	USO DE OXIGÊNIO NO 3º DIA		TEMPO TOTAL DE OXIGÊNIO ≥72h		TEMPO TOTAL DE HOSPITALIZAÇÃO > 7 DIAS		USO DE VENTIL.MECÂNICA NOS 3 1ºs DIAS	
	N=61	p	N=67		N=99	p	N=12	p
FR≥70	44%	0,04	43%	0,06	41%	0,04	25%	0,75
Tiragem								
subcostal	67%	0,06	66%	0,09	63%	0,11	67%	0,66
intercostal	20%	0,08	27%	0,19	26%	0,12	42%	0,13
supraesternal	28%	0,01	27%	0,01	23%	0,01	42%	0,03
SAT<91%	21%	0,03	21%	<0,01	21%	0,09	25%	0,7

3.5. Identificação dos fatores prognósticos

3.5.1 Exame físico na hospitalização e sua associação com uso de oxigênio e de ventilação mecânica

Na Tabela 8, são apresentados os sinais clínicos e sua associação com a gravidade da BVA, avaliada através de uso de oxigênio no terceiro dia e ventilação mecânica nos três primeiros dias. Dentre os vários achados de exame clínico que poderiam caracterizar a intensidade da BVA, na avaliação inicial da hospitalização, observa-se que vários sinais associaram-se significativamente ao uso de oxigênio no terceiro dia, e apenas dois com o uso de ventilação mecânica nos três primeiros dias – "enchimento capilar lento" e "tiragem supra esternal ". Observa-se que os sinais com frequência maior do que 50% não apresentaram esta associação estatística. Verifica-se, ainda, que a cianose de extremidades associou-se significativamente apenas com o uso de oxigênio no terceiro dia. As tiragens subcostal e intercostal, sinais que evidenciam esforço ventilatório, apresentaram maior prevalência entre aqueles pacientes submetidos ao uso de oxigênio no terceiro dia, com associações tendendo à significância estatística. A tiragem supraesternal, por outro lado, mostrou-se associada significativamente com os dois critérios de gravidade. Os sinais de ausculta pulmonar mostraram prevalências semelhantes nos dois indicadores de gravidade; em relação ao uso de oxigênio no terceiro dia, a significância estatística é limítrofe.

Tabela 8. Associação dos sinais de exame físico da hospitalização com uso de oxigênio no terceiro dia e ventilação mecânica em pacientes com BVA

Sinais clínicos	Uso de oxigênio no			Ventilação mecânica nos três		
	terceiro dia			primeiros dias		
	N=61	N=152	p	N=12	N=201	p
	sim	não		sim	não	
Sensório:Prostração	59%	55%	0,73	67%	56%	0,65
Enchimento capilar lento	15%	4%	0,01**	25%	6%	0,04**
Cianose de extremidades	10%	1%	<0,01**	8%	3%	0,37
Cianose perioral	7%	8%	0,22	17%	7%	0,22
Batimento de asas nasais	30%	30%	0,95	33%	59%	0,75
Frequência resp≥70	44%	29%	0,047**	25%	34%	0,75
Sibilos	75%	77%	0,9	75%	77%	1,0
Crepitantes	67%	54%	0,11	33%	59%	0,15
Tiragem subcostal	67%	52%	0,06*	67%	56%	0,66
Tiragem intercostal	30%	18%	0,08*	42%	20%	0,14
Tiragem supraesternal	28%	12%	<0,01**	42%	15%	0,03**

* $0,05 \leq p \leq 0,10$

** $p < 0,05$

3.5.2 Exames subsidiários investigados na hospitalização

Na avaliação inicial de crianças com BVA incluem-se, freqüentemente, exames laboratoriais e radiológicos. O exame radiológico de tórax mostrou que mais de 80% dos pacientes apresentavam sinais de hiperinsuflação pulmonar e, aproximadamente, em metade das crianças havia a presença de infiltrado intersticial, conforme observa-se na Tabela 9. Esses achados, contudo, não se mostraram significativamente associados à gravidade da BVA. Os achados de atelectasias e

consolidações ocorreram em mais de 40% dos pacientes submetidos à administração de oxigênio no terceiro dia. Somente o achado de atelectasia associou-se significativamente com o critério de gravidade "uso de oxigênio no terceiro dia".

Tabela 9. Associação entre achados ao exame radiológico de tórax com uso de oxigênio no 3º dia e ventilação mecânica nos três primeiros dias em pacientes com BVA

Achados ao exame radiológico de tórax	Uso de oxigênio no terceiro dia			Ventilação mecânica nos três primeiros dias		
	N=60 Sim	N=147 Não	p	N=12 Sim	N=195 Não	p
Hiperinsuflação	85%	86%	0,93	92%	85%	1,00
Consolidações	43%	32%	0,16	42%	28%	0,34
Atelectasias	48%	32%	0,04*	58%	35%	0,13
Infiltrados intersticiais	55%	56%	0,96	42%	58%	0,4

* p<0,05

A Tabela 10 apresenta os exames laboratoriais e suas associações com os critérios de gravidade. Observa-se que um reduzido número de pacientes apresentou eosinofilia no sangue periférico (em torno de 5%), não havendo associação dessa alteração com gravidade da BVA. Outro exame que permite identificar presença de atopia é a dosagem de IgE sérica, que apresentou prevalência elevada embora não estando associada com o uso de oxigênio no terceiro dia e ventilação mecânica.

Na mesma Tabela, verifica-se que a positividade na imunofluorescência para o Vírus Sincicial Respiratório não mostrou associação com nenhum dos indicadores de gravidade estudados. Por outro lado, a observação de saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina inferior a 91% evidenciou associação com administração de oxigênio no terceiro dia, mas não com o uso de ventilação mecânica.

Os exames gasométricos PaO₂ e PaCO₂ foram realizados em 190 pacientes não se verificando associação com os critérios de gravidade. O mesmo ocorreu com o achado de taxa de hemoglobina inferior a 7 gramas /dl.

Tabela 10. Associação entre achados de exames laboratoriais, saturação de oxigênio com uso de oxigênio no terceiro dia e ventilação mecânica nos três primeiros dias em pacientes com BVA

Exames	Uso de oxigênio no terceiro dia @			Ventilação mecânica nos três primeiros dias @		
	Sim/Total	Não/Total	p	Sim/Total	Não/Total	p
Eosinofilia > 400	3/57**	7/140	1,00	0/11	11/175	1,00
IgE > 9UI	24/53	77/132	0,15	5/8	98/177	1,00
Imunofluorescência positiva para VSR	34/61	78/152	0,67	8/12	104/201	0,48
Sat transcut de O ₂ da hgb < 91%	18/61	21/152	0,02*	2/12	38/201	1,00
PaCO ₂ ≥ a 40	21/57	46/136	0,81	7/11	63/180	0,10
PaO ₂ ≤ a 60	12/57	29/136	0,88	4/11	32/180	0,22
Hemoglobina < 7g/dl	2/61	3/136	0,65	0/12	5/201	1,00

* p<0,05

@ = Como o número de pacientes estudados em cada exame não é uniforme, em cada casela encontra-se o número de pacientes com o exame positivo ou negativo, seguido do número total com o desfecho (uso de O₂ no terceiro dia ou ventilação mecânica nos três primeiros dias).

3.5.3 Antecedentes pessoais, idade, estado nutricional

Entre as características mais frequentemente associadas com pior prognóstico, estudaram-se: idade inferior a quatro meses, ausência de aleitamento materno, prematuridade informada, baixo peso de nascimento e desnutrição. Verificou-se que

prematuridade informada, baixo peso de nascimento e desnutrição. Verificou-se que crianças com menos de quatro meses tiveram um risco 1,7 vezes maior de receber oxigênio no terceiro dia de hospitalização, comparativamente às de quatro a onze meses. Considerando-se a gravidade, através da administração de ventilação mecânica nos três primeiros dias, o risco relativo elevou-se aproximadamente sete vezes.

Dentre os antecedentes, observados na Tabela 11, nota-se que a informação sobre prematuridade e o período de aleitamento materno não se associaram com a gravidade da doença. Considerando-se os antecedentes parentais de asma verificou-se que também não houve associação significativa com uso de oxigênio no terceiro dia.

Por outro lado, quando a associação foi feita com o peso de nascimento, verificou-se significância estatística com ambos os critérios de gravidade, sendo o risco relativo maior do que dois para o uso de oxigênio no terceiro dia, e três vezes maior para o uso de ventilação mecânica.

Caracterizando-se desnutrição grave aquela em que a criança apresenta um percentil de peso inferior a cinco em relação ao esperado para a idade, os pacientes desnutridos apresentaram um risco 2 vezes maior de necessitar oxigênio no terceiro dia.

Tabela 11. Associação entre antecedentes, idade, estado nutricional com uso de oxigênio no terceiro dia em pacientes com BVA

Variáveis	Uso de oxigênio no terceiro dia		p	RR (IC 95%)
	N=61 SIM	N=152 NÃO		
Idade (meses)				
>=4m	28%	45%	0,03	1,0
< 4m	72%	55%		1,7(1,1-2,8)
Aleitamento materno(duração em meses)				1,0
Ainda mama	22%	25%	0,13	1,6(0,7-3,5)
≥ 3m	15%	29%		0,9(0,3-2,8)
< 3m	47%	35%		1,8(0,1-5,0)
Nunca mamou	15%	11%		
Prematuridade				
Não	77%	86%	0,16	1,0
Sim	23%	14%		1,5(0,9-2,4)
Peso de nascimento				
≥ 2500g	67%	89%	<0,001	1,0
< 2500g	33%	11%		2,3(1,6-3,5)
Desnutrição				
Percentil ≥ 5	79%	91%	0,02	1,0
Percentil < 5	21%	9%		2,0(1,2-3,1)
História de asma do pai				
Negativa	87%	89%	0,87	1,0
Positiva	13%	11%		1,1 (0,6-2,1)
História de asma da mãe				
Negativa	85%	80%	0,51	1,0
Positiva	15%	20%		0,8(0,4-1,4)

3.5.4 Hábito de fumar

Investigou-se o hábito de fumar no ambiente domiciliar (Tabela 12) e sua relação com gravidade da BVA, não se detectando associação estatisticamente significativa, mesmo quando se considerou o número total de fumantes.

Tabela 12. Associação entre o hábito de fumar de familiares e uso de oxigênio no terceiro dia

Hábito de fumar	Uso de oxigênio no terceiro dia		
	N=61 Sim	N=152 Não	p
Fumo			
Somente o pai	18%	20%	0,93
Somente a mãe	13%	13%	0,92
Pai e mãe	15%	17%	0,83
Pai, mãe e outro familiar	5%	3%	0,691

3.6 Emprego de sinais de exame físico, saturação de oxigênio, hospitalização em UTI e uso de ventilação mecânica para estabelecer escalas de gravidade

Elaboração das escalas

Nos pacientes hospitalizados por BVA o caráter dinâmico das alterações no quadro clínico é mais intenso nas primeiras 72 horas, período onde a maior gravidade pode se manifestar. Diante disto, estabeleceram-se critérios que pudessem propiciar o reconhecimento da gravidade do quadro, na sua apresentação e durante o seguimento, na hospitalização. Sabe-se, contudo, que não é possível prever a

gravidade na BVA, utilizando-se uma informação clínica ou laboratorial isolada. Optou-se por agrupar alguns sinais clínicos, de investigação e de tratamento, para caracterizar o prognóstico em relação à gravidade.

Verificou-se, através de análise discriminante, a importância relativa de cada uma das variáveis em predizer a participação do paciente em grupo de maior ou menor gravidade. Selecionaram-se as variáveis, uma a uma, em relação ao conjunto de sinais, identificando-se aquelas que mais contribuíram para a discriminação do pior prognóstico. Essas variáveis foram utilizadas para a constituição das escalas, atribuindo-se valor **um** para a presença de alteração na variável e valor **zero** para a ausência. Cada escala foi composta pela soma aditiva de cada um dos itens dicotomizados, resultando em escores. A constituição das escalas ficou determinada como segue:

Escala da hospitalização :

Sensório, batimento de asas do nariz, frequência respiratória, tiragem subcostal, tiragem intercostal, tiragem supraesternal, idade, saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina.

Escalas das evoluções :

Escala nas três avaliações (escore 24h, escore 48h e escore 72h) : Sensório, batimento de asas do nariz, frequência respiratória, tiragem subcostal, tiragem intercostal, tiragem supraesternal, idade, saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina, internação em UTI, uso de ventilação mecânica, uso de oxigênio.

Avaliou-se a fidedignidade das escalas criadas (escores) utilizando-se o alfa da escala de Crombach que, para o escore da internação, foi 0, 5014; para o escore da 1ª avaliação de seguimento, foi 0, 6702; para a 2ª avaliação, 0, 7088; e para a 3ª, 0, 6516. Estes resultados sugerem que as variáveis incluídas nas escalas foram adequadamente selecionadas para prever a gravidade da BVA.

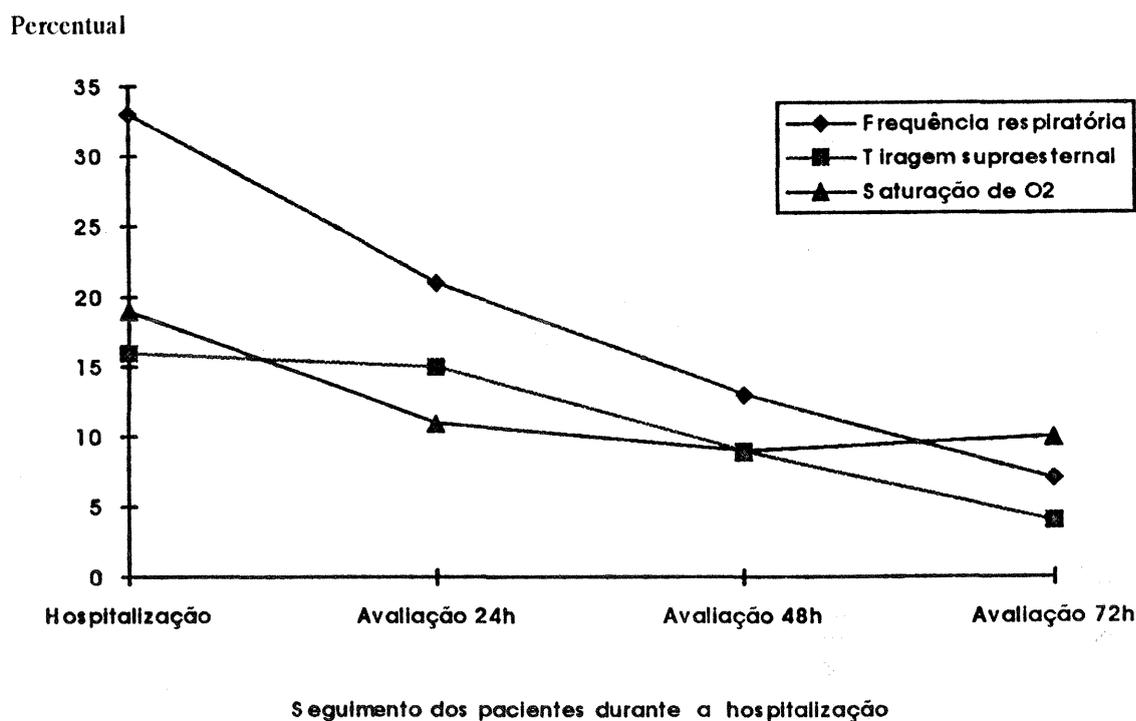
Observa-se, na Tabela 13, a frequência de cada uma das variáveis que constituíram as escalas. Destaca-se que, desde a hospitalização até a terceira avaliação, houve uma nítida tendência à redução das frequências das variáveis que expressam sofrimento ventilatório como o batimento de asas do nariz, as tiragens e a frequência respiratória. A prevalência de pacientes admitidos na UTI e que utilizaram ventilação mecânica praticamente não variou nos três seguimentos. A Figura 6 descreve a distribuição de alguns dos componentes dos escores nas avaliações.

Tabela 13. Prevalências das características clínicas e dos sinais que constituíram as escalas no seguimento dos pacientes com BVA

Variáveis	Hospitalização	1ªavaliação 24-36h	2ªavaliação 48-60h	3ªavaliação 72-84h
Idade < 3 meses	41%	41%	41%	41%
Prostração	56%	43%	42%	30%
Batimento de asas do nariz	30%	19%	13%	9%
Frequência respiratória ≥ 70	33%	21%	13%	7%
Tiragem subcostal	56%	38%	24%	17%
intercostal	21%	9%	6%	4%
supraesternal	16%	15%	9%	4%
Saturação de oxigênio $\leq 90\%$	19%	11%	9%	10%
Uso de oxigênio	*	47%	32%	29%
Internação em UTI	*	10%	11%	11%
Uso de ventilação mecânica	*	2%	4%	4%

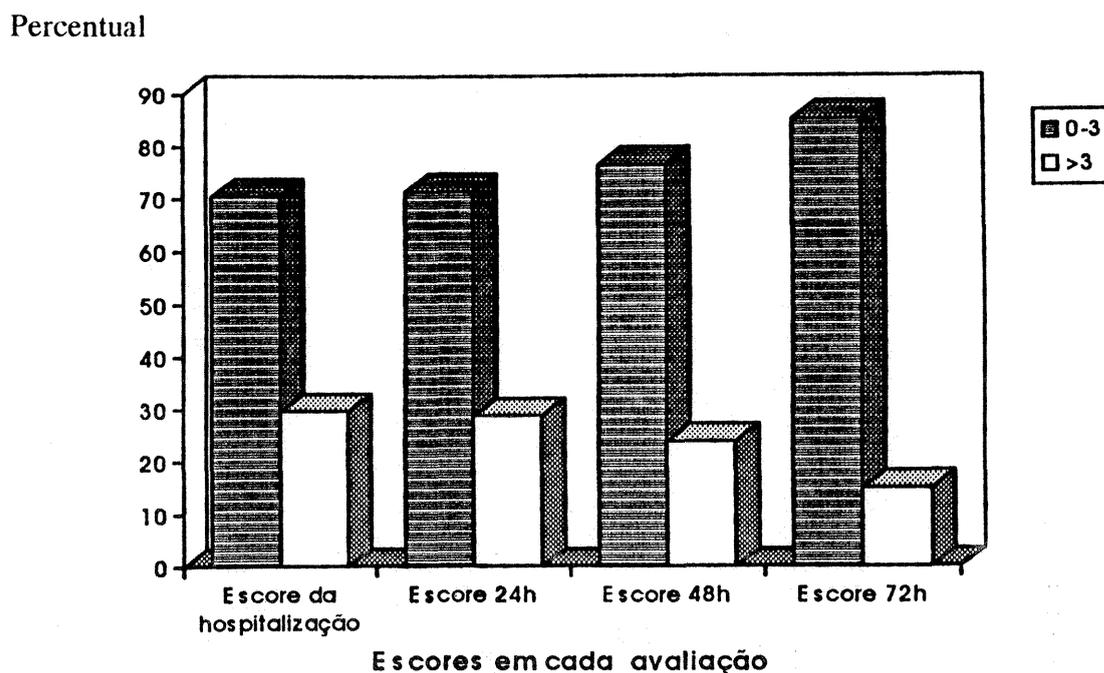
* variáveis não avaliadas

Figura 6. Evolução de variáveis da função ventilatória durante a hospitalização de pacientes com BVA



No sentido de evidenciar a identificação de gravidade, os escores foram dicotomizados, posteriormente, em duas categorias, sendo a mais grave com valores acima de 3 e a menos grave, com valores iguais ou inferiores a 3. Esse ponto de corte foi obtido através de análise discriminante. A Figura 7 ilustra a variação dos escores a partir da primeira avaliação. Observa-se que, a partir da avaliação das 24 horas, houve um aumento na proporção de pacientes com escores baixos (inferiores ou iguais a 3) e uma diminuição na proporção de crianças com escores elevados (acima de 3).

Figura 7. Evolução dos escores dos pacientes com BVA



Observa-se, na Tabela 14, que houve uma redução no número de pacientes com escore superior a três (segunda coluna) no curso da investigação. Contudo, detectou-se na terceira coluna, uma elevação nos percentuais de pacientes com escore acima de três que estavam utilizando oxigênio no terceiro dia.

Tabela 14. Associação entre maior escore e uso de oxigênio no terceiro dia em pacientes hospitalizados com BVA

Avaliação	Total de pacientes com		p
	Escore > 3	Pacientes com Escore >3 em uso de O ₂ no 3º dia	
	N	%	
Hospitalização	63	38	0,07
24-36h	58	60	<0,001
48-60h	48	75	<0,001
72-84h	30	97	<0,001

3.7 Tratamento, evolução e acompanhamento dos pacientes

3.7.1 Características da hospitalização

Os pacientes incluídos na pesquisa foram acompanhados após as avaliações sequenciais dos três primeiros dias até a alta hospitalar. Registraram-se, então, algumas características de suas internações, que se encontram na Tabela 15. A duração da hospitalização apresentou uma média superior a oito dias. Verifica-se que mais de 50% receberam aminofilina endovenosa, e 78%, broncodilatadores inaláveis, enquanto aproximadamente 75% das crianças usaram antibióticos . Já a oxigenoterapia foi administrada a mais de 70% dos pacientes .

Verificou-se que 17% dos pacientes foram admitidos na Unidade de Tratamento Intensivo e que, em aproximadamente 45% desses, foi utilizada a ventilação mecânica.

Tabela 15. Características da hospitalização de pacientes com BVA

Características	N	%
Duração da hospitalização		
<= 3 dias	31	15
4 - 7 dias	72	34
8 - 14 dias	88	41
>14 dias	22	10
Tratamento		
Aminofilina endovenosa	119	56
Broncodilatadores inaláveis	167	78
Corticosteróides	43	20
Antibióticos	160	75
Duração da oxigenoterapia (horas)	153	71
< 24h	39	18
24 - 47h	29	14
48 - 71h	19	9
≥ 72h	66	31
Tratamento Intensivo		
Internação em UTI	36	17
Ventilação mecânica	16	8

Em relação às condições clínicas da alta hospitalar, observa-se, na Tabela 16, que um número expressivo de pacientes encontrava-se ainda sintomático. Nenhum, porém, apresentava saturação transcutânea de oxigênio inferior a 90%, embora em 34 crianças a saturação fosse inferior a 95%. Apenas um paciente foi ao óbito, que ocorreu nas primeiras 24 horas de hospitalização por insuficiência ventilatória.

Tabela 16. Condições clínicas na alta hospitalar de pacientes com BVA

CONDIÇÃO CLÍNICA	N	%
Assintomáticos	126	59
Sintomáticos (tosse, sibilos, taquipnéia)	86	40
Óbito	1	0,5
Saturação de oxigênio da hemoglobina *		
90 - 94%	34	19
≥ 95%	148	81

*N=182

3.7.2 Características dos acompanhamentos após a alta hospitalar

Apesar de os familiares terem recebido, na alta hospitalar, orientação para o retorno em trinta e sessenta dias, muitos deixaram de comparecer, conforme verifica-se nas Tabelas 17 e 18. Os números relativos às informações de anamnese referem-se aos que compareceram na data prevista, acrescidos daqueles que compareceram fora do prazo esperado (mais que cinco dias após a data agendada da consulta). Nestes, só foram computadas as informações de história, não tendo sido consideradas as informações relativas ao exame físico e ao exame radiológico. No acompanhamento dos sessenta dias puderam-se obter informações sobre um número maior de pacientes, pois a busca dos mesmos, através de cartas, telefonemas e visitas domiciliares, resultou na localização adicional de 53 pacientes.

Observou-se que, em ambos os períodos, foi elevado o número de pacientes que buscaram consulta médica, apresentando episódios de sibilância. Para quase metade dos pacientes, houve referência ao uso de broncodilatadores. Chama a atenção a elevada frequência de hospitalizações em ambos os acompanhamentos

sendo que, no período de sessenta dias, em torno de um quarto dos paciente foi reinternado por doença respiratória.

Em relação ao exame físico, verificou-se que, em ambos os seguimentos, um número expressivo de pacientes apresentava sibilância e frequência respiratória maior do que 60 movimentos respiratórios por minuto, confirmando os dados de anamnese de persistência de manifestações no aparelho respiratório.

Nos que foram submetidos a exame radiológico de tórax, evidenciaram-se sinais de hiperinsuflação pulmonar em mais de 10% dos pacientes, em ambas as revisões, e atelectasia em 12%, na primeira revisão, e 4%, na segunda.

Tabela 17. Reavaliação 30 dias após a hospitalização por BVA

Informações clínicas	N=138	%
Anamnese		
Consulta médica no período	83	60
Relato de episódios de sibilância	110	80
Uso de broncodilatadores	68	49
Hospitalização	23	17
Exame físico	N=125	
Sibilos à ausculta pulmonar	61	49
Frequência respiratória		
≤ 50 mrpm	51	41
50 a 59 mrpm	45	36
≥ 60 mrpm	28	22
Radiograma de tórax	N=113	
Atelectasia	13	12
Hiperinsuflação pulmonar	22	19

Tabela 18. Reavaliação 60 dias após a hospitalização por BVA

Informações clínicas	N=192	%
Anamnese		
Consulta médica no período	128	67
Relato de episódios de sibilância	143	74
Uso de broncodilatadores	90	47
Hospitalização	50	26
Exame físico	N=139	
Sibilos à ausculta pulmonar	87	63
Frequência respiratória		
≤ 50 mrpm	67	48
50 a 59 mrpm	45	32
≥ 60 mrpm	30	22
Radiograma de tórax	N=127	
Atelectasia	5	4
Hiperinsuflação pulmonar	15	12

4. DISCUSSÃO

Neste capítulo, discutem-se os aspectos metodológicos da pesquisa, considerando-se as limitações e as vantagens de sua aplicação. Da mesma forma, discutem-se os resultados alcançados, interpretando-os e comparando-os, em relação às conclusões de outros estudos, e as implicações decorrentes.

4.1. Considerações metodológicas

Estudos de coorte são apropriados para estudar fatores prognósticos, porém vieses na sua condução podem criar diferenças, quando estas não existem, ou não evidenciá-las, quando elas ocorrem (223). Serão discutidos os potenciais vieses do presente estudo e como estes foram controlados.

Foram elegíveis para o estudo 227 crianças e, destas, estudaram-se 94%; portanto, obteve-se uma amostra representativa das crianças com BVA, com critérios de inclusão – frequência respiratória igual ou maior de 60 movimentos respiratórios por minuto ou saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina menor ou igual a 95%. Identificou-se que, das crianças potencialmente elegíveis que não foram estudadas (6%), nenhuma foi submetida à ventilação mecânica nas primeiras 72 horas de internação. Uma vez incluídas, 100% das crianças foram seguidas durante a hospitalização.

O mesmo não ocorreu nas avaliações realizadas aos 30 e 60 dias após a hospitalização. Foram examinados somente 58% e 65% dos pacientes, respectivamente aos 30 e 60 dias. Porém, na anamnese realizada aos 60 dias obtiveram-se informações sobre reinternações, uso de medicações, consultas, e sintomatologia para 90% dos pacientes.

Investigou-se a gravidade da BVA em intervalos de vinte e quatro horas desde a hospitalização até a alta do paciente. Uma vez que a maior parte dos pacientes apresentam as alterações mais intensas nos três primeiros dias de evolução da BVA (4) o seguimento parece ter sido suficientemente prolongado para detectar-se a gravidade do episódio. Os pacientes que tiveram alta hospitalar antes da terceira avaliação (72 horas após hospitalização), apresentavam condições clínicas estáveis e, portanto, já haviam superado o momento de maior intensidade de sua doença.

Diagnóstico de Bronquiolite

Diante de um paciente com idade inferior a um ano, com doença ventilatória obstrutiva, de caráter agudo, com sibilância e taquipnéia, é freqüente haver dificuldade na diferenciação diagnóstica entre BVA e asma brônquica. Alguns autores simplificam o problema, chamando de asma aqueles casos em que os pacientes apresentam melhora de seu quadro clínico com o uso de broncodilatadores (224), enquanto outros pesquisadores aguardam a repetição de episódios de sibilância, para discriminar a doença (99). Ambas as posições são passíveis de crítica. Algumas pesquisas sugerem melhora dos sintomas em pacientes com BVA, ao receberem broncodilatadores (153, 154, 186), não havendo sinais sugestivos de que venham a ter o diagnóstico de asma brônquica, posteriormente. Por outro lado, a repetição de episódios obstrutivos após o quadro inicial é muito freqüente em BVA, sem que isto determine o diagnóstico de asma. Não há, no momento, critérios diagnósticos precisos que permitam essa diferenciação. Caracteriza-se o diagnóstico de BVA quando o quadro clínico é típico, a idade é inferior a doze meses, o episódio está ocorrendo pela primeira vez e a doença desenvolve-se em período epidêmico(3). Se, além disso, houver a identificação do agente etiológico viral, a caracterização do diagnóstico fica ainda mais evidente.

Nessa amostra, os critérios de inclusão determinados no momento da hospitalização contemplaram as principais características para o diagnóstico de

BVA, aceitas na literatura médica (3, 218). A inclusão de pacientes nos quais a virologia foi negativa também é aceita na literatura, pois as séries publicadas sobre essa doença apresentam percentuais de 20 a 60% de pacientes com virologia negativa (3). Além disso, os critérios de inclusão eram determinados na admissão, e não após o conhecimento dos resultados dos exames virológicos. Observou-se que os dados de anamnese (Tabela 6) foram semelhantes entre aqueles que tiveram identificação do vírus e os que tiveram virologia negativa. Os dois grupos não se diferenciaram significativamente pela presença de falta de ar, chiado no peito e febre, e em relação à duração de cada uma das queixas. Evidenciou-se, também, que a presença de gravidade, avaliada através do uso de oxigênio e de ventilação mecânica, também foi semelhante nos dois grupos. As prevalências similares dos antecedentes parentais de asma e dos exames laboratoriais – contagem de eosinófilos no sangue periférico e dosagem de IgE sérica –, em relação ao uso de oxigênio no terceiro dia, sugerem que o eventual componente asmático ou atópico não interferiu na evolução clínica da BVA. Contudo, esses dados não são definitivos para se estabelecerem inferências seguras.

Crítérios de gravidade

A escolha de critérios adequados para identificar a gravidade da BVA é difícil (115, 225, 226). A literatura disponível sobre BVA mostra que os autores caracterizam a gravidade de seu curso clínico através de escores clínicos, a associação destes a exames subsidiários, tempo de hospitalização e resposta a medidas terapêuticas (21, 30, 113, 115, 116, 117, 118, 219, 225, 227, 228, 229). Utilizou-se a administração de ventilação mecânica nas primeiras 72 horas e uso de oxigênio no terceiro dia de hospitalização, devido a menor propensão para vieses e à aplicabilidade em serviços de urgência. A escolha do período de 72h, ou terceiro dia, deveu-se ao fato de que é nesse período que ocorre a maior gravidade dos casos de BVA, reconhecida desde sua primeira descrição por Holt (4, 6) e, posteriormente,

por vários autores (4, 9, 15, 19, 23, 24, 27, 71, 184, 230). O uso de ventilação mecânica é um critério de gravidade indiscutível, na medida em que caracteriza a descompensação da insuficiência ventilatória. A indicação desse recurso terapêutico é, atualmente, bem definida, e a maioria dos serviços têm critérios semelhantes para realizá-lo. O emprego de ventilação mecânica como único critério de gravidade tornaria necessário um tamanho de amostra elevado, pois sua prevalência oscila entre 2 e 8% (4, 17, 27, 172) e é ainda menor em pacientes previamente hígidos. A inclusão de pacientes em uso de respirador, em qualquer momento das primeiras 72 horas, e não somente no terceiro dia, justifica-se porque a gravidade estaria então caracterizada. O uso de oxigênio nas primeiras horas de hospitalização, por outro lado, poderia dever-se a uma situação transitória com tendência a rápida recuperação, ao passo que em 72 horas tenderia a caracterizar melhor a gravidade. Quatro pacientes submetidos à ventilação mecânica após esse período não foram considerados graves segundo esse critério, porque a indicação desse recurso terapêutico poderia decorrer de complicações não relacionadas diretamente com a evolução do quadro inicial da doença. A administração de oxigênio nas 72h a 84h após a hospitalização é um critério ainda não utilizado especificamente, como o foi nessa pesquisa. Alguns autores definem a gravidade pela maior concentração administrada desse gás, assim como pelo tempo em que foi utilizado (115, 116, 225, 231). Nesses trabalhos, não foi especificado em que momento da hospitalização a concentração máxima administrada foi medida e nem por quanto tempo os pacientes fizeram uso do oxigênio. O emprego da concentração de oxigênio como indicador de gravidade carrega um potencial para viés, ou seja, seria necessário medir a quantidade de oxigênio através de analisadores específicos, usando método sistematizado de aplicação em tendas de oxigênio, com volumes semelhantes e sem escapes nos sistemas. Além disso, deveria ser padronizada a indicação de concentrações mais elevadas de oxigênio.

Na presente pesquisa não foi escolhido o tempo de administração de oxigênio como critério de gravidade porque períodos mais prolongados ou utilização após o período de 72h a 84h poderiam estar relacionados com complicações tardias da doença ou outros fatores não relacionados diretamente com sua fase aguda. Verificasse, na Tabela 7, que houve semelhança entre os achados relativos ao tempo total de uso de oxigênio e a administração durante a terceira avaliação. Deve-se ressaltar que não houve influência da pesquisa, sobre a decisão de usar oxigênio e o emprego deste método terapêutico dependeu de critérios clínicos e laboratoriais dos médicos assistentes.

Nesta pesquisa, optou-se por não usar a duração da hospitalização como critério de gravidade, devido ao seu potencial para vieses. Assim, poderiam ser caracterizados como graves, pacientes que permanecessem no hospital por questões sociais, ou complicações tardias como infecção hospitalar. A duração média da hospitalização foi superior a oito dias, sugerindo uma prevalência elevada de complicações e ou problemas sociais. As prevalências das variáveis clínicas – frequência respiratória, tiragem intercostal e supraesternal – e da saturação de oxigênio, em pacientes que permaneceram mais de sete dias hospitalizados comparadas com os que usaram oxigênio no terceiro dia (Tabela 7) foram semelhantes, mas com resultados diferentes nas associações, provavelmente, pelo maior número de pacientes com hospitalização prolongada.

4.2 Características dos pacientes estudados

4.2.1 Características biológicas e ambientais

Semelhante ao que tem sido relatado na literatura, houve um leve predomínio do sexo masculino (58%) entre os pacientes estudados (41, 53, 58, 61). A prevalência elevada de crianças com idade inferior a quatro meses também

corresponde à maioria dos relatos (48, 53, 58, 59, 61), especialmente porque nesse grupo etário é que ocorrem os casos de BVA mais graves. Esta tem sido atribuída aos aspectos anatômicos da via aérea (115, 117). Neste estudo, observou-se maior prevalência de pacientes em uso de ventilação mecânica, nos três primeiros meses de idade e a idade inferior a quatro meses associou-se significativamente com o uso de oxigênio no terceiro dia.

O aleitamento materno não mostrou-se um fator protetor para maior gravidade da BVA. O papel protetor do leite materno tem sido sugerido por alguns estudos (62), porém sem que tenha sido caracterizado bem quais seriam seus mecanismos. Frank e cols.(232) acompanharam crianças por quatro anos, observando o número e a intensidade de infecções virais comprovadas por estudos virológicos. Concluíram que não houve diferença entre os amamentados ao seio e os alimentados com leite artificial, quanto ao número de infecções virais, porém observaram uma tendência à proteção quanto a gravidade dos episódios, no primeiro ano de vida. Nesse estudo, os fatores sócio-econômicos poderiam ter influenciado essa diferença, dificultando, portanto, a interpretação. Nesta pesquisa, não houve associação entre aleitamento materno e uso de oxigênio no terceiro dia (Tabela 11), mesmo considerando-se a idade da criança e a duração da amamentação. Uma vez que foram selecionados pacientes em que a doença se apresentava com maior intensidade, torna-se difícil estabelecer comparações com outros estudos publicados, já que nestes incluíram-se pacientes em condições diversas.

Nas crianças com BVA identificaram-se prevalências elevadas de prematuridade (17%) e baixo peso de nascimento (17%), comparativamente a população geral. Provavelmente, estas freqüências devem-se aos critérios empregados para selecionar a população em estudo.

A caracterização de prematuridade baseou-se na informação de familiar sobre o nascimento antes da trigésima sétima semana de gestação. Esta informação pode

não ser precisa visto que depende da correta avaliação da idade gestacional ao nascimento, da notificação à família e da lembrança da mãe. Estes potenciais vieses também podem estar presentes nos estudos que referem associação entre prematuridade e gravidade da BVA (4, 116, 117).

A informação sobre baixo peso de nascimento, por outro lado, é mais confiável para crianças menores de um ano (233). Contudo, a descrição do peso de nascimento não permite discriminar seus componentes: retardo de crescimento intra-uterino e prematuridade.

A associação entre BVA e baixo peso de nascimento está de acordo com o descrito na literatura. Contudo, a maior parte dos estudos não discrimina a BVA de outras infecções agudas do aparelho respiratório. Os mecanismos propostos para explicar a maior mortalidade e morbidade dos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2500 gramas sugerem a menor competência imunológica e o efeito sobre as demais variáveis nutricionais.

Avaliou-se o estado nutricional através do déficit de peso para idade. Obteve-se a informação sobre idade e aferiu-se o peso na hospitalização. Uma vez que as crianças hospitalizaram com a BVA em evolução, o curso da doença poderia ter acentuado a perda de peso. O déficit de peso não discrimina se a desnutrição é recente ou se tem maior duração e não considera o efeito residual do peso do nascimento.

A desnutrição, caracterizada pelo peso esperado para a idade, inferior ao percentil 5, mostrou-se associada com o uso de oxigênio, levando, portanto, a um risco 2 vezes maior de evoluir gravemente durante o episódio de BVA. Contudo, esse risco não é independente do efeito do peso do nascimento. Como a maior parte dos estudos sobre BVA provém de centros onde a desnutrição não é prevalente, torna-se impossível comparar esses dados com os da literatura.

Investigou-se o hábito de fumar, por parte de familiares, através de entrevista. Levando-se em conta tal limitação, verificou-se ausência de associação com o uso de oxigênio no terceiro dia. Seria necessário uma aferição mais precisa sobre intensidade do fumo em casa, para avaliar eventuais conseqüências sobre crianças com BVA.

A distribuição mensal das hospitalizações revelou um padrão típico esperado nessa doença. Os relatos de literatura evidenciam que a maioria dos casos ocorre nos meses de inverno (4, 9, 13, 15, 234). A comparação entre pacientes potencialmente elegíveis e aqueles incluídos, mostrou maior concentração de inclusões nas semanas a partir de junho, padrão sazonal compatível com a BVA. Uma certa variação semanal de admissões pôde ser identificada, pois se espera que a prevalência de infecções respiratórias causadas pelo VSR se distribua dessa maneira(26).

4.2.2 Antecedentes pessoais e familiares

As informações relativas às características sócio-econômicas sugerem que as crianças estudadas não representam a categoria mais carente da população, como poderia se esperar para um hospital de atendimento prioritário de pacientes previdenciários. Observando-se a renda familiar, verificou-se que mais de 30% tinham renda acima de seis salários mínimos. Um número importante de pais tinham escolaridade superior a oito anos e apenas 18% dos pacientes residiam em casas consideradas aglomeradas, ou seja, mais de duas pessoas por peça. Essas características sugerem um perfil sócio-econômico mais elevado do que a população geral da Grande Porto Alegre de onde provém a maior parte das internações do Hospital da Criança Santo Antônio, conforme o que foi encontrado por Fuchs(235) em estudo realizado no mesmo hospital e em outro com características semelhantes. Alguns estudos (41, 51, 53) sugerem que a BVA seria mais freqüente e mais grave em crianças provenientes de domicílios com maior aglomeração e de famílias mais

pobres. Esses relatos são imprecisos em suas conclusões, porque incluem vários tipos de infecção causada pelo VSR, assim como não distinguem com precisão os critérios de gravidade. Um mecanismo sugerido para maior frequência de infecções e para maior gravidade seria a maior carga viral a que seriam submetidas crianças em tais ambientes. A presente pesquisa não tinha como objetivo verificar este tipo de associação .

A distribuição da frequência da cor da mãe também parece diferir do esperado para a população brasileira, pois apenas 24% das mães eram de cor preta ou mista. Não se encontrou relato na literatura que sugerisse maior gravidade associada à cor da mãe em BVA, mas esse pode representar um elemento sugestivo da categoria social dos familiares(217). A prevalência elevada de mães com idade entre 20 e 29 anos não parece ser diferente da população brasileira(217). Ela poderia refletir a menor experiência nas mães jovens se os cuidados maternos tivessem influência nessa doença(64). É possível que a BVA, em sua apresentação mais grave, determine imediata procura de recursos médicos, e esse fator não influencie o prognóstico.

4.3 Fatores prognósticos

4.3.1 Achados do exame clínico

Sabe-se da variabilidade nas interpretações dos achados de exame clínico, tais como tiragem, compressão do leito ungueal, avaliação do sensório, e até contagem da frequência respiratória (220, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241). Além disso, existe interdependência entre os sinais. Isto impede que um sinal de exame clínico possa ser utilizado ou comparado isoladamente a exames mais objetivos. Por outro lado, são esses os sinais de que os médicos dispõem para detectar, na prática diária, a gravidade das doenças respiratórias. A Organização Mundial de Saúde utiliza tais achados com o objetivo de facilitar aos familiares e aos profissionais de saúde a

identificação precoce da gravidade de doença respiratória (240, 242, 243). Especificamente na BVA, a mortalidade pode ser reduzida a partir de um encaminhamento precoce, de casos potencialmente graves, a serviços equipados para esse atendimento (174, 235). Uma vez que as decisões sobre a conduta terapêutica baseiam-se, principalmente, nos achados de exame clínico, investigou-se a associação destes com a gravidade da BVA.

A frequência respiratória (FR) elevada é o sinal mais específico de doença respiratória na criança, segundo a Organização Mundial de Saúde (243). Na BVA, reconheceu-se a FR maior que 60 movimentos respiratórios por minuto como um dos sinais associados com gravidade em qualquer idade, desde as primeiras descrições (6, 7, 9). É reconhecido, entretanto, que nas diversas faixas etárias existem diferenças importantes da FR. Os lactentes menores de seis meses, por exemplo, têm FR maior do que os maiores de seis meses, mas nos dois grupos os valores normais são inferiores a 50 mrpm (243). Como estudaram-se pacientes com frequências respiratórias maiores que 60mrpm, este critério não poderia determinar modificações nos resultados. A variabilidade da FR depende da técnica de aferição e do momento em que é mensurada. Há variações entre as frequências respiratórias nos períodos de vigília e sono (108, 243), e entre os períodos do sono. Padronizou-se a aferição da FR medindo-a durante vigília, sem que a criança estivesse chorando e usando a mesma técnica. A escolha de 60 movimentos respiratórios, como um dos critérios de inclusão no estudo, buscou excluir os pacientes com quadros leves internados por outras razões. A adição de um segundo critério de inclusão – saturação de oxigênio menor do que 95% – procurou evitar que pacientes graves, com sinais de exaustão muscular, e que apresentassem, por consequência, frequências respiratórias inferiores ao padrão escolhido, não fossem estudados (115). Observou-se que nenhum dos pacientes, excluídos por apresentarem frequências respiratórias menores do que 60 e saturação de oxigênio igual a 95% ou maior, necessitaram internação em UTI ou administração de ventilação mecânica.

Os principais sinais que revelam esforço ventilatório, como a tiragem, dificilmente são observados isoladamente, embora representem aumento da pressão negativa intrapleurar, contra uma alta resistência de vias aéreas, como consequência de doença parenquimatosa ou de vias aéreas e ocorram, portanto, simultaneamente. Observou-se que somente a tiragem supraesternal mostrou-se associada com maior gravidade (Tabela 8). A hiperinsuflação pulmonar, possivelmente, tenha limitado a detecção da tiragem subcostal e intercostal .

As condições circulatórias podem influenciar a avaliação de cianose de extremidades. Na presente pesquisa, examinaram-se as extremidades após o aquecimento das mesmas, e em condições de boa luminosidade. A cianose perioral teve prevalências baixas e não associou-se significativamente com gravidade.

Por outro lado, a compressão do leito ungueal também associou-se significativamente ao uso de oxigênio no terceiro dia ainda que sua prevalência tenha sido baixa. A alteração do enchimento capilar à compressão está relacionada com consequências na perfusão periférica de causas diversas (244). Na BVA quando existe alteração ela pode estar relacionada diretamente à hipóxia ou à insuficiência circulatória secundária à hipóxia (244).

O sinal batimento de asas do nariz também não mostrou associação significativa com os critérios de gravidade embora, nessa faixa etária, sua presença esteja relacionada a redução da resistência das vias aéreas para melhora da ventilação (245). Na Tabela 14 observa-se que a redução da prevalência desse sinal ocorre do mesmo modo que os outros achados incluídos nos escores. Em BVA, porém, esse achado clínico não tem sido avaliado isoladamente.

Os achados de ausculta pulmonar não associaram-se com a gravidade da BVA. A alta prevalência de sibilos nos grupos com e sem maior gravidade está de acordo com o esperado, visto que, este é um sinal típico da doença. A ausência de sibilância na presença de sinais de sofrimento ventilatório e hipoxemia poderia significar

redução importante da passagem de ar, sugerindo falência respiratória. Neste estudo, identificaram-se prevalências aproximadamente similares de sibilância nos dois grupos. Entre aqueles que usaram oxigênio no 3º dia, detectou-se maior proporção de pacientes com estertores crepitantes, contudo, essa associação não foi significativa. A ausculta de crepitações pode estar associada com presença de consolidações ou atelectasias e, indiretamente, associar-se com maior gravidade, conforme sugerido por alguns autores (115, 116).

4.3.2 Exames subsidiários e gravidade

Radiograma de tórax

O exame radiológico de tórax é, algumas vezes, utilizado para caracterizar a gravidade na BVA, especialmente na presença de atelectasias ou consolidações (116, 117, 219). A diferenciação entre atelectasia e consolidação pode ser difícil, em muitos casos, porém os achados são considerados como indicadores de maior gravidade .

A hiperinsuflação ocorreu em mais do que 85% dos pacientes (Tabela 9). Este resultado é esperado em BVA pois é uma das conseqüências dos fenômenos obstrutivos da via respiratória. A presença de atelectasias mostrou-se associada significativamente com o uso de oxigênio no 3º dia. Apesar da potencial sobreposição de interpretação desse achado com consolidação, essa associação tem sido relacionada com maior gravidade da BVA (116, 117).

Outros exames

A análise dos gases arteriais evidencia a descompensação da função ventilatória (20, 22, 23, 115, 120) sendo, portanto, um método objetivo de aferir a gravidade de um quadro de BVA. Contudo, além de tratar-se de um exame invasivo, há limitações na interpretação dos resultados, seja por problemas com a coleta ou

porque seus resultados são mais confiáveis quando a insuficiência ventilatória já estiver descompensada. Portanto, esse exame serve apenas como apoio para decisões sobre usar ou não o recurso da ventilação mecânica. Acrescente-se também como limitação o fato de que a maioria dos serviços de urgência não dispõe desse recurso.

A avaliação da saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina foi empregada para evidenciar, indiretamente, hipoxemia conforme trabalhos publicados na literatura (115, 117, 118, 227, 228, 231). O ponto de corte escolhido – saturação de oxigênio inferior a 91 % – determinou que somente 30% dos pacientes com uso de oxigênio no terceiro dia tivessem hipoxemia importante. É provável que a diferença entre os resultados encontrados entre a saturação e a PaO₂ estejam relacionados com o momento da avaliação e com eventuais alterações decorrentes da coleta da gasometria. Não houve controle por parte da equipe de pesquisa sobre esses fatores pois a gasometria foi colhida de acordo com a rotina do hospital sem interferência dos pesquisadores. Alguns pacientes poderiam ter suas gasometrias colhidas na vigência de uso de oxigênio e esse registro não ter sido feito. Algumas crianças poderiam ter feito taquipnéia no momento da coleta do exame com reflexo sobre os resultados.

A presença de eosinofilia não mostrou-se associada com os critérios de gravidade. Considerando-se que a contagem do número de eosinófilos sistêmicos em situação de estresse sofre variações importantes, esse achado seria o esperado. Observou-se, inclusive, que em torno de 60% dos casos a contagem de eosinófilos foi zero. Quanto à dosagem sérica de IgE, encontrou-se um número acentuado de pacientes com níveis acima do normal para a idade, porém sem associação significativa com os critérios de gravidade. É difícil valorizar esse achado e estabelecer comparações com a literatura pois essa alteração não parece estar relacionada com a gravidade e, raramente, foi pesquisada em estudos de BVA (152). Recentemente, a pesquisa tem se dirigido para a identificação de alterações locais e específicas dessa imunoglobulina e suas relações com gravidade (72, 85, 86, 246),

parecendo representar importante linha de investigação no entendimento desta doença.

A anemia acentuada definida pelo achado de níveis de hemoglobina inferiores a 7g/dl não se mostrou associada com os critérios de gravidade estudados, tendo prevalências em torno de 4 a 5 % .

Os achados virológicos foram semelhantes ao que têm sido descrito na literatura. O Vírus Sincicial Respiratório foi o vírus mais prevalente, seguindo-se por Parainfluenza, Adenovírus e Influenza. A distribuição sazonal foi típica, com predominância nos meses junho, julho e agosto, meses onde as temperaturas são mais baixas. A subtipagem do VSR foi realizada em apenas 50% dos casos e mostrou nítida predominância do subtipo A, como tem sido relatado (30, 33). Pelo pequeno número de pacientes com essa identificação não se pôde estabelecer diferenças quanto à gravidade, como tem sido sugerido em alguns trabalhos (30, 31, 32, 225).

A distribuição dos pacientes com BVA devido ao vírus Parainfluenza nas semanas dos meses de setembro e outubro é semelhante ao que tem sido descrito (34). Quanto ao Adenovírus a prevalência verificada foi a esperada e o reduzido número de pacientes com este vírus não permitiu que se fizesse qualquer tipo de associação em relação à gravidade.

4.4 Escores

Os pesquisadores têm utilizado escalas para caracterizar a intensidade de doenças respiratórias em pediatria, principalmente em doenças obstrutivas ventilatórias e com destaque para Asma Brônquica (229). As críticas feitas devem-se a ausência de associações entre as escalas constituídas por sinais clínicos e medidas objetivas observadas por alguns autores (115, 116) . Em BVA as escalas também

têm tido ampla utilização, especialmente em pesquisas para observação de resultados terapêuticos com broncodilatadores (116, 154, 188, 228). As escalas que combinam achados de exame clínico e de medidas objetivas, como saturação transcutânea de oxigênio, apresentam inúmeras vantagens, e têm sido cada vez mais utilizadas em serviços de emergência e unidades de tratamento intensivo. Deve salientar-se que na BVA os sinais clínicos de esforço ventilatório podem estar presentes mas a oxigenação ainda ser suficiente resultando, portanto, em valores normais de saturação. Esses pacientes encontram-se em insuficiência ventilatória porém ainda compensada por taquipnéia e uso de musculatura ventilatória acessória. Esses sinais são identificáveis ao exame clínico e devem ser valorizados na avaliação da gravidade. Dada a variabilidade na interpretação de achados clínicos e de exames auxiliares, especialmente se analisados isoladamente, escalas como as apresentadas nessa pesquisa podem ser valorizados no manejo de crianças com BVA.

Na presente pesquisa compuseram-se escalas que incluíssem sinais clínicos e outros achados obtidos como saturação de oxigênio, idade, uso de oxigênio, internação em UTI e uso de ventilação mecânica. Categorizando-se os escores em menor ou igual a três sinais observou-se que mais do que 70% dos pacientes se incluíam na categoria de menor gravidade e, essa proporção crescia para mais de 80% na avaliação das 72 horas. Além disto, escores elevados (valor maior que três), desde a hospitalização, associaram-se com uso de oxigênio no terceiro dia. Assim, os escores podem facilitar a caracterização da intensidade do quadro em cada momento da avaliação, e é possível que os serviços hospitalares preparem-se para atender crianças com BVA considerando a evolução previsível dos mais graves. Como a BVA é uma doença de caráter epidêmico previsível, ou seja, anualmente nas semanas epidêmicas próprias, ocorrerão muitos casos com essa doença, é possível se estabelecer medidas para atendimento como número de leitos em UTI, respiradores mecânicos e uso de oxigênio. Com esses dados, é possível informar à família da criança a intensidade da doença a cada dia de observação. É possível, também,

transpor os presentes achados para observações em serviços de saúde não plenamente equipados, pois em crianças com alterações clínicas que determinem escores maiores do que três, as medidas terapêuticas já deveriam ter sido providenciadas.

As variáveis que compuseram as escalas são aquelas avaliadas em uma criança com disfunção respiratória – batimento de asas do nariz, frequência respiratória, tiragem (subcostal, intercostal e supraesternal), saturação de oxigênio, prostração – e outras que se relacionam com as medidas terapêuticas - internação em UTI e uso de ventilação mecânica (Tabela 13). A presença de idade em todas as avaliações justifica-se porque esta faixa etária tem sido associada com maior gravidade, é uma das exposições de interesse, e, embora esta variável não se modifique entre as avaliações, as comparações foram feitas com o desenvolvimento de gravidade. A prevalência dos sinais no dia da hospitalização e sua redução progressiva, com o passar dos dias, refletiu a internação como o momento onde as manifestações clínicas foram mais intensas. O curso clínico da BVA indicou a tendência para que haja redução ou mesmo o desaparecimento da anormalidade, conforme se observa na Figura 6, ilustrado por algumas variáveis. Verificou-se que os sinais de esforço ventilatório (batimento de asas do nariz e tiragem) apresentaram reduções semelhantes, assim como a frequência respiratória. A alteração do sensório não teve redução tão marcada. Os achados que se relacionam com atitudes terapêuticas como ventilação mecânica e admissão em UTI não apresentaram redução, conforme o esperado num seguimento tão próximo pois pacientes que necessitam desses recursos tendem a permanecer sob esse tratamento por três ou quatro dias (171). A categorização dos escores (Figura 7) segundo a maior ou menor gravidade do episódio, permitiu distinguir os grupos de pior (mais do que três sinais presentes) e melhor prognóstico (até três sinais). Como qualquer escore composto de achados clínicos e com utilização de exames subsidiários, há uma certa limitação em suas interpretações e em sua aplicabilidade. Porém, reconhecidas essas dificuldades, é

uma maneira de tornar mais objetiva a observação de crianças com BVA tanto em nível ambulatorial quanto após a hospitalização.

4.5. Interpretação dos achados referentes ao tratamento, evolução e acompanhamento dos pacientes

4.5.1. Achados da hospitalização

A manutenção de sintomatologia após a alta hospitalar (tabela 16) demonstrou a alta morbidade da BVA na população estudada. O período de hospitalização foi prolongado (média de 8,4 dias) e o uso de oxigênio estendeu-se por mais do que 72 horas para 31% dos pacientes. Essas duas informações confirmam, em parte, a maior gravidade dos pacientes incluídos. Considerando-se a duração da hospitalização, apenas 15% dos pacientes teriam quadro de menor gravidade. A seleção de uma população com doença com maior intensidade, possivelmente tenha contribuído para esses achados. O uso de medicações de utilidade discutível na BVA como broncodilatadores, corticóides e antibióticos, em um expressivo número de pacientes parece revelar a incerteza gerada pelas publicações a esse respeito, especialmente no que se refere aos broncodilatadores. O número excessivo de pacientes com uso de antibióticos pode estar relacionado com a gravidade, achados radiológicos sugestivos ou duvidosos de pneumonia ou a infecção bacteriana secundária presumida. Tais avaliações não foram aprofundadas na presente pesquisa pois não faziam parte dos objetivos.

Cabe salientar, ainda, o elevado número de pacientes que permaneceram sintomáticos no momento da alta hospitalar (41%) dado que confirma achados de literatura (162). A mortalidade da BVA não pôde ser analisada pois, atualmente, se espera que seja inferior a 1%, especialmente em crianças sem doenças associadas(1).

4.5.2 Morbidade tardia (30 e 60 dias)

Nas reavaliações aos 30 e 60 dias procurou-se discriminar algumas características da morbidade nesse período. O elevado número de perdas nesses dois períodos impossibilita considerações mais precisas. Pôde-se verificar, apesar disso, nas tabelas 17 e 18 que pelo menos 75% dos que compareceram tinham apresentado episódios de sibilância, em torno de 50% referiram uso de broncodilatadores e a maioria tinha procurado assistência médica. Chama a atenção o número de reinternações que foi de 17% aos 30 dias e 26% aos 60 dias. Estes dados são relativos aos que compareceram no período programado e aos que foram contactados posteriormente, que correspondem a 132 casos na primeira reavaliação e a 192 casos na segunda. Como os dados obtidos após 60 dias representam um número maior do que os obtidos aos 30 dias, e muitos desses foram informados após o período previsto, pode ter havido alguma imprecisão.

É importante ainda observar, entre os que compareceram às revisões, algumas características sugestivas da morbidade tardia da BVA como frequência respiratória elevada (mais de 20%), sibilância à ausculta (49% aos 30 dias e 61% aos 60 dias), hiperinsuflação pulmonar (19% aos 30 dias e 12% aos 60 dias) e atelectasias (10% aos 30 dias e 4% aos 60 dias). A literatura tem apresentado dados relativos a seguimentos de prazos maiores e centralizado os achados em relação a hiperreatividade brônquica e não às outras informações colhidas na presente pesquisa tornando, portanto, difícil estabelecer-se comparações. A limitação na sua interpretação, pelo número de perdas, não exclui a constatação da importante morbidade que provavelmente esteve associadas com esta amostra. Os dados relacionados com as reinternações são os mais chamativos e significativos pois, pelo menos em relação à reavaliação de 60 dias, são representativos da amostra. Como a informação sobre reinternação deva ser mais precisa pois é um evento que os familiares provavelmente não esqueçam, deve refletir a realidade para esta população. Inferências importantes podem advir de tais dados pois a BVA é uma

doença de alta prevalência no Rio Grande do Sul, por suas características climáticas, devendo representar, portanto, importante motivo de consultas e reinternações após o episódio inicial.

A obtenção de dados oficiais sobre óbitos permitiu concluir que apesar da elevada morbidade sugerida pelos dados não ocorreram óbitos nesta amostra no período de até 60 dias após a hospitalização.

5. CONCLUSÕES

– Houve maior prevalência de hospitalizações por BVA nos meses de julho, agosto e setembro. O agente etiológico mais freqüente foi o VSR.

– Lactentes hospitalizados com BVA com idade inferior a 4 meses, baixo peso de nascimento e desnutrição grave apresentaram maior risco de desenvolver um pior prognóstico.

– Os achados de exame clínico na hospitalização enchimento capilar lento, cianose de extremidades, freqüência respiratória maior do que 70 movimentos respiratórios por minuto e tiragem supraesternal associaram-se com maior gravidade em BVA.

– A presença de atelectasias no radiograma de tórax e saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina inferior a 91%, na hospitalização de lactentes com BVA, associaram-se com maior gravidade

– Algumas características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes hospitalizados com BVA permitiram discriminar a maior gravidade da doença:

-Idade menor do que de 3 meses

-alteração no sensório

-batimento de asas do nariz

-freqüência respiratória maior ou igual a 70 mrpm

-tiragens subcostal, intercostal e supraesternal

-saturação de oxigênio da hemoglobina <91%

-uso de oxigênio

-internação em UTI

-uso de ventilação mecânica

- A dicotomização das escalas permitiu discriminar o pior prognóstico da BVA, sendo mais grave aquela com mais do que três ítems.
- Os escores de maior gravidade reduziram-se durante as reavaliações subseqüentes à hospitalização.
- A média de duração da hospitalização foi prolongada .
- A prevalência de uso de ventilação mecânica foi semelhante a descrita na literatura.
- Um elevado número de pacientes apresentou-se sintomático no momento da alta hospitalar e nas avaliações aos 30 e 60 dias.
- Foi elevado o número de reinternações aos 30 e 60 dias.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Milner AD. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax* 1989;44:1-5.
- 2 - Beasley JM, Jones S. Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J* 1981;283:1506-8
- 3 - McConnochie KM. Bronchiolitis What's in the name? *Am J Dis Child* 1983;137:11-3.
- 4 - Whol MEB, Chernick V. Bronchiolitis, state of the art. *Am Rev Resp Dis* 1978 ;11: 759-81
- 5 - Parrot RH. Commentary. *J Pediatr* 1979;95:190-1.
- 6 - Holt LE. "Diseases of Infancy and Childhood" (1897) - citado por Hogg JC
Peripheral airways inflammation *Int Rev Exp Pathol* 1986;28:635-46
- 7 - Engel St., Newns GH. Proliferative mural bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1940;15:219-29.
- 8 - Nelson WE, Smith LW. Generalized obstructive emphysema in infants. *J Pediatr* 1945;26:36-55
- 9 - Hubble D, Osborn GR. Acute bronchiolitis in children. *Br Med J* 1941;1:107-10
- 10- Beem M, Wright FH, Hamre D, Egerer R, Oehme M. Association of the Chimpanzee coryza agent with acute respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1960 ; 263:523-30.
- 11- Reilly CM, Stokes Jr J, McClelland L, Cornfeld D, Hamparian V V, Ketler A, Hilleman MR. Studies of acute respiratory illness caused by Respiratory Syncytial Virus. *N Engl J Med* 1961; 264:1176-82.
- 12- Beem M, Wright FH, Fasan DM, Egerer R, Oehme M. Observations on the etiology of acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 1962 ; 61:864-69.
- 13- Sell SH. Some observations on acute bronchiolitis in infants. *Am J Dis Child* 1960 ;100:31-9.
- 14- Chanock RM, Kim HW, Vargosko AJ, Deleva A, Johnson KM, Cumming C, Parrot RH, Respiratory Syncytial Virus. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA* 1961 ; 176:647-53.
- 15- Ackerman BD. Acute bronchiolitis: A study of 207 cases. *Clin Ped* 1962 ;1:75-81.
- 16- Heycock JB, Noble TC. 1230 cases of acute Bronchiolitis in infancy. *Br Med J* 1962 ;2 :879-81.

- 17 - Dawson KP, Mogridge N. Acute bronchiolitis: a three year study. *N Z Med J* 1989; 102:528-9.
- 18 - Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol* 1969;89:449-63.
- 19 - Pratt EL. Acute bronchiolitis in infants. *Med Clin N Amer* 1944 ; 28:1098-107.
- 20 - Reynolds EOR. Recovery from bronchiolitis as judged by arterial blood gas tension measurements. *J Pediatr* 1963;63:1182-4.
- 21 - Downes JJ, Wood DW, Striker TW, Haddad C. Acute respiratory failure in infants with bronchiolitis. *Anesthesiology* 1968 ;29:426-34.
- 22 - Simpson H, Matthew DJ, Inglis JM, George EL. Virological findings and blood gas tensions in acute lower respiratory tract infections in children. *Br Med J* 1974;22 :629-32.
- 23 - Simpson H, Matthew DJ, Habel AH, George EL. Acute respiratory failure in Bronchiolitis and Pneumonia in infancy. Modes of presentation and treatment. *Br Med J* 1974 ;22 : 632-6.
- 24 - Stretton M, Ajizian SJ, Mitchell I, Newth CJL. Intensive care course and outcome of patients infected with Respiratory Syncytial Virus. *Ped Pulmonol* 1992 ; 13:143-50.
- 25 - Whol MEB. Bronchiolitis. *Ped Ann* 1986 ;15 : 307-13.
- 26 - Phelan P, Landau L, Olinsky A. Acute viral bronchiolitis. In : Phelan P, Landau L, Olinsky A, editors. *Respiratory Illness in Children*. 3rd ed . Oxford:Blackwell Scientific Publications, 1990: 66-73.
- 27 - La Via WV, Marks MI, Stutman HR. RSV puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment, and prevention. *J Pediatr* 1992;121:503-10.
- 28 - Toms GL, Webb MSC, Milner PD, Milner AD, Routledge EG, Scott R, Stokes GM, Swarbrick A, Taylor CE. IGG and IGM antibodies to viral glycoproteins in respiratory syncytial virus infections of graded severity. *Arch Dis Child* 1989;64:1661-5.
- 29 - Hendry RM, Pierik LT, McIntosh K. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups over six consecutive outbreaks: 1981-1987. *J Infect Dis* 1989;160:185-90.
- 30 - McConnochie K M, Hall CB, Walsh E E, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* 1990 ;117:52-62.
- 31 - Taylor CE, Morrow S, Scott M, Young B, Toms GL. Comparative virulence of respiratory syncytial virus subgroups A and B. *Lancet* 1989;1:777-8.

- 32 - Toms GL. Respiratory Syncytial Virus: Virology, diagnosis, and vaccination. *Lung* 1990;168 (suppl):388-95.
- 33 - Straliotto SM, Roitman B, Lima JB, Fischer GB, Siqueira MM . Respiratory Syncytial Virus (RSV) Bronchiolitis : Comparative study of RSV Groups A and B infected children. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994;27:1-4.
- 34 - Frenkel LD. Viral infections of the lung. In: Laraya-Cuasay LR Hughes WT, editors. *Interstitial Lung Diseases in Children*. Boca Raton:CRC Press, 1988: 9-24.
- 35 - Hall CB, Douglas Jr G, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation.*Infect Immun* 1981;33:779-83.
- 36 - Hall CB, Douglas Jr RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981;99:100-2.
- 37 - Welliver RC, Wong DT, Sun M, McCarthy N. Parainfluenza virus bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986;140:34-40.
- 38 - Corrin B. Diseases characterised by airflow limitation. In: Corrin B, editor. *Systemic Pathology*. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1990: 167-8.
- 39 - Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, Chanock RM, Parrot RH. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C.Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol* 1973;98:216-25.
- 40 - McIntosh K. Pathogenesis of severe acute respiratory infections in the developing world. *Rev Inf Dis* 1991;13(suppl 6):492-500.
- 41 - Glezen WP. Pathogenesis of bronchiolitis-Epidemiologic considerations. *Pediatr Res*1977;11:239-43.
- 42 - Hall CB, Geiman JM, Biggar R, Kotok DI, Hogan PM, Douglas Jr RG. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med* 1976;294:414-9.
- 43 - Krasinski K. Severe Respiratory Syncytial virus infection:clinical features, nosocomial acquisition and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:250-7.
- 44 - Avendaño LF, Larrañaga C, Palomino MA, Gaggero A, Montaldo G, Suárez M, Díaz A. Community-and hospital-acquired respiratory syncytial virus infections in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:564-8.
- 45 - Leclair JM, Freeman J, Sullivan BF, Crowley CM, Goldmann DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown precautions. *N Engl J Med* 1987;317:329-34.
- 46 - Hall CB, Douglas Jr G, Geiman JM, Messner MK. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med* 1975;293:1343-6.

- 47 - Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Inf Dis* 1991;13(suppl 6):454-62.
- 48 - Hayes EB, Hurwitz ES. Respiratory Syncytial Virus outbreak on American Samoa. *Am J Dis Child* 1989;143:316-21.
- 49 - Meert K, Heidemann S, Lieh-lai M, Sarnaik A. Does prematurity alter course of Respiratory Syncytial Virus infection? *Crit Care Med* 1990;1357-9.
- 50 - Tupasi TE. Nutrition and acute respiratory infection. In: Douglas RM. Acute respiratory infection in childhood - Proceedings of international workshop. Sydney: 1984: 68-71.
- 51 - Bisgaard H, Dalgaard P, Nyboe J. Risk factors for wheezing during infancy. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:719-26.
- 52 - McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986;140:806-12.
- 53 - Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank 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;98:708-15.
- 54 - Meert K, Heidemann S, Lieh-Lai M, Sarnaik AP. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. *Pediatr Pulmonol* 1989;7:167-70.
- 55 - Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory diseases in children. *N Engl J Med* 1973;282:498-505.
- 56 - Carlsen K-H, Larsen S, Bjerve Ø, Leegaard J. Acute bronchiolitis: Predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:153-60.
- 57 - Ackerman VL, Salva PS. Bronchiolitis In: Loughlin GM, Eigen H, editors. *Respiratory Disease in Children*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:291-300.
- 58 - Parrot RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD, Camargo E, Chanock RM. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus infection in Washington, D.C. II Infection and disease with respect to age, immunologic status, race, and sex. *Am J Epidemiol* 1973 ;98:289-300.
- 59 - Henderson FW, Clyde JR WA, Collier AM, Denny FW, Senior RJ, Sheaffer CI, Conley WG, Christian RM. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979;95:183-91.
- 60 - Van Steensel-Moll HA, Tissing WJE, Offringa M, Hazelelzet JA. Mechanical ventilation and RSV infection. *Arch Dis Child* 1990;65:332.
- 61 - Whol MEB. Bronchiolitis. In: Kendig EL, Chernick VC, editors. *Disorders of the respiratory tract in children*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 360-70.

- 62 - Pullan CR, Toms GL, Martin AJ, Gardner PS, Webb JKG, Appleton DR. Breast-feeding and Respiratory Syncytial Virus infection. *Br Med J* 1980; 281:1034-6.
- 63 - Ogilvie MM, Vathenen AS, Radford M, Codd J, Key S. Maternal antibody and Respiratory Virus Infection in infancy. *J Med Virol* 1981;7:263-71.
- 64 - Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992;136:1258-68.
- 65 - Pedreira FA, Guandolo VL, Feroli EJ, Mella GW, Weiss IP. Involuntary smoking and incidence of respiratory illness during the first year of life. *Pediatrics* 1985;75:594-7.
- 66 - Tristram DA, Miller RW, McMillan JA, Weiner LB. Simultaneous infections with respiratory syncytial virus and other pathogens. *Am J Dis Child* 1988;142:834-6.
- 67 - Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1988;113:266-71.
- 68 - Prince GA, Jenson AB, Horswood RL, Camargo E, Chanock RM. The pathogenesis of respiratory syncytial virus infection in cotton rats. *Am J Pathol* 1978;93:771-92.
- 69 - Collier AM, Clyde Jr WA. Model systems for studying the pathogenesis of infection causing bronchiolitis in man. *Pediat Res* 1977;11:243-6.
- 70 - Spencer H, Liebow AA. Diseases of the bronchial tree. In: Spencer H, editor. *Pathology of the Lung*. 3^a ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1977: 116-30.
- 71 - Price JF. Acute and long-term effect of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 1990 ;168 (suppl):414-21.
- 72 - Welliver RC. Detection, pathogenesis, and therapy of respiratory syncytial virus. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:27-39.
- 73 - McLean KH. The pathology of acute bronchiolitis - a study of its evolution. *Aust Ann Med J* 1956;5:254-67.
- 74 - Aherne W, Bird T, Court SDM, Gardner PS. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970;23:7-18.
- 75 - Mellins RB. Bronchiolitis-Comments on pathogenesis and treatment. *Pediat Res* 1977;11:268-9.
- 76 - Dambro NN, Grad R, Witten ML, Quan SF, Sobonya RE, Ray CG, Devine L, Lemen RJ. Bronchoalveolar lavage fluid cytology reflects airway inflammation in beagle puppies with acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992 ; 12:213-20.

- 77 - Toms GL, Scott R. Respiratory syncytial virus and the infant immune response. *Arch Dis Child* 1987;62:544-6.
- 78 - McIntosh K, Fishaut. Immunopathologic mechanisms in lower respiratory tract disease of infants due to respiratory syncytial virus. *Prog Med Virol* 1980;26:94-118.
- 79 - Chanock RM, Richardson LS, Beishe RB, Kim HW, Parrot RH. Prospects for prevention of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Res* 1977;11:264-77.
- 80 - Chanock RM, Parrot RH, Connors M, Collins PL, Murphy BR. Serious respiratory tract disease by Respiratory Syncytial Virus : Prospects for improved therapy and effective immunization. *Pediatrics* 1992 ; 90 (suppl): 137-43.
- 81 - Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992;151:638-51.
- 82 - Hemming VG, Prince GA. Immunoprophylaxis of infections with Respiratory Syncytial Virus: Observations and hypothesis. *Rev Inf Dis* 1990;12 (suppl) 4:470-4.
- 83 - Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW, Brandt CD, Parrot RH, Burch B, Prince GA, Baron PA, Fink RJ, Reaman G. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemot* 1987;31:1882-6.
- 84 - Groothuis JR. Role of antibody and use of respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin to prevent severe RSV disease in high-risk children. *J Pediatr* 1994;124:S28-S32.
- 85 - Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton Jr E, Vaughan RS, Ogra PL. The development of Respiratory Syncytial Virus-Specific IgE and the Release of Histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981 ; 305 :841-6.
- 86 - Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE response for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr* 1986;109:776-80.
- 87 - Nadal D, Ogra PL. Development of local immunity: Role in mechanisms of protection against or pathogenesis of Respiratory Syncytial Virus infections. *Lung* 1990 ;168 (suppl) :379-87.
- 88 - Garofalo R, Kimpen JLL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992;120:28-32.
- 89 - Skoner DP, Fireman P, Caliguri L, Davis H. Plasma elevations of histamine and a prostaglandin metabolite in acute bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:359-64.

- 90 - Flavahn NA, Slifman NR, Gleich GJ, Vanhoutte PM. Human eosinophil major basic protein causes hyperreactivity of respiratory smooth muscle. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:685-8.
- 91 - Perelmutter L, Potvin L, Phipps P. Immunoglobulin E response during viral infections. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:127-34.
- 92 - Weliver RC, Kaul N, Sun M, Ogra PL. Defective regulation of immune responses in respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 1984;133:1925-30.
- 93 - Fishaut M, Tubergen D, McIntosh K. Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell-mediated immunity. *J Pediatr* 1980;96:179-86.
- 94 - Isaacs D, Banghan CRM, McMichael AJ. Cell-Mediated cytotoxic response to RSV in infants with bronchiolitis. *Lancet* 1987;2:769-71.
- 95 - Hogg JC. Peripheral airways inflammation. *Int Rev Exper Pathol* 1986;28:635-49.
- 96 - Seidenberg J, Masters IB, Hudson I, Olinsky A, Phelan PD. Disturbance in respiratory mechanics in infants with bronchiolitis. *Thorax* 1989 ; 44 : 660-7.
- 97 - Godfrey S. Disturbance in respiratory mechanics in infants with bronchiolitis(letter). *Thorax* 1990;45:79.
- 98 - Mallol J, Hibbert ME, Robertson CF, Olinsky A, Phelan P, Sly PD. Inherent variability of pulmonary function tests in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:152-7.
- 99 - Mok JYQ, Levison H. The wheezing infant. In: Tinkelman D, Falliers CJ, Naspitz C, editors. *Childhood Asthma Pathophysiology and Treatment*. 1sted. New York : Marcel Dekker, 1987: 159-202.
- 100- Scarpelli EM. Pulmonary mechanics and ventilation. In: Scarpelli EM, editor. *Pulmonary mechanics and ventilation*. 1990: 257-90.
- 101- Keens TG, Bryan C, Levinson H, Ianuzzo D. Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles. *J Appl Physiol* 1978;44:903-13.
- 102- Muller NL, Bryan C. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. *Ped Clin N Am* 1979;26:503-24.
- 103- Mitzner W. Collateral Ventilation. In Crystal RG West JB. *The Lung Scientific Foundations*. Raven Press. New York. 1991:1053-67 .
- 104- Reid L. Influence of the pattern of structural growth of lung on susceptibility to specific infectious diseases in infants and children. *Pediatr Res* 1977;11:210-5.
- 105- Krieger I. Mechanics of respiration in bronchiolitis. *Pediatrics* 1964;33:45-54.

- 106- Whol MEB, Stigol LC, Mead J. Resistance of the total respiratory system in healthy infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1969;43:495-509.
- 107- Hog JC, Williams J, Richardson JB, Macklem PT, Thurlbeck WM. Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1970;282:1283-7.
- 108- Abreu e Silva FA, Brezinova V, Simpson H. Sleep Apnoea in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1982;57:467-72.
- 109- Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr* 1977;90:382-6.
- 110- Carrol JL, Clayton JE, Lemen RJ. The physiology and clinical usefulness of common pulmonary physical findings. *Arizona Medicine* 1983;6:408-14.
- 111- Commey JOO, Levison H. Physical signs in childhood asthma. *Pediatrics* 1976;58:537-41.
- 112- Pasterkamp H. The history and physical examination. In: Kendig, Chernick. *Disorders of the respiratory tract in children*. 5^a ed. WB Saunders Company. 1990:56-77.
- 113- Campbell H, Byass P, Greenwood BM. Simple clinical signs for diagnosis of acute lower respiratory infections. *Lancet* 1988; 2:742-3.
- 114- Campbell H, Laront AC, O'Neill KP, Byass P, Forgie IM, Loyd-Evans N, Greenwood BM. Assessment of clinical criteria for identification of severe acute lower respiratory tract infection in children. *Lancet* 1989;1:297-9.
- 115- Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335:1259-61.
- 116- Perrin C, Charbonneau P, Petiot LF, Freymuth F, Buthiane E, Lehouzec D. Indice predictif de gravité des Bronchiolitis à Virus Respiratoires Syncytial du nourrisson. *Ann Pediatr* 1986 ; 33:401-6.
- 117- Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145:151-5.
- 118- Hall CB, Hall W, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. *Am J Dis Child* 1979;133:798-802.
- 119- Margolis PA, Ferkol TW, Marsocci S, Super DM, Keyes LL, McNutt R, Harrell Jr FE. Accuracy of the clinical examination in detecting hypoxemia in infants with respiratory illness. *J Pediatr* 1994;124:552-60.
- 120- Reynolds EOR. Arterial blood gas tensions in acute disease of lower respiratory tract in infancy. *Br Med J* 1963;1:1192-5.

- 121- McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, Higgins AP, Sandstrom C, Brandon R. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: Use of clinical parameters. *Pediatrics* 1988;81:22-6.
- 122- Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982;284:1665-9.
- 123- McConnochie KM, Roghmann KJ. Predicting clinically significant lower respiratory tract illness in childhood following mild bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1985;139:625-31.
- 124- Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H. Airway Responsiveness in Infants Following Bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992 ; 13 : 6-10.
- 125- Priftis K, Everard M, Milner AD. Outcome of severe acute bronchiolitis needing mechanical ventilation. *Lancet* 1990 ; 335 : 607.
- 126- Stokes DC. Effect of infection on lung function and development of the lung. In: Laraya-Cuasay LR, Hughes WT, editors. *Interstitial lung diseases in children*. Boca Raton: CRC Press, 1988:139-47.
- 127- Woolcock AJ, Peat JK. The relationship between acute respiratory infections and chronic respiratory disease. In: Douglas RM. *Acute respiratory infection in childhood - Proceedings of international workshop*. Sidney: 1984:21-29.
- 128- Coblenz CL, Babcock CJ, Alton D, Riley BJ, Norman G. Observer Variation in the Detecting the Radiologic features Associated with Bronchiolitis. *Invest Radiol* 1991 ; 26 : 115-8.
- 129- Rice RP, Loda F. A roentgenographic analysis of respiratory syncytial virus pneumonia in infants. *Radiology* 1966;87:1021-7.
- 130- Simpson W, Hacking PM, Court SDM, Gardner PS. The radiologic findings in respiratory syncytial virus infection in children Part I Definitions and interobserver variation in the assessment of abnormalities on the chest X-Ray. *Pediatr Radiol* 1974; 2: 97-100.
- 131- Simpson W, Hacking PM, Court SDM, Gardner PS. The radiologic findings in respiratory syncytial virus infection in children Part II The correlation of radiologic categories with clinical and virological findings. *Pediatr Radiol* 1974;2:155-60.
- 132- Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. Chest X-ray Appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:219-25.
- 133- Eriksson J, Nordshus T, Carlsen KH, Ørstadvik I, Westvik J, Eng J. Radiological findings in children with respiratory syncytial virus infection: relationship to clinical and bacteriological findings. *Pediatr Radiol* 1986;16:120-2.

- 134- Anonymous. Editorial. The trust in pulse oximeters. *Lancet* 1990;335:1130-1.
- 135- Southall DP, Samuels M. Inappropriate sensor application in pulse oximetry. *Lancet* 1992;340:481-2.
- 136- Bowes W, Corke BC, Hulka J. Pulse oximetry: A review of the theory, accuracy, and clinical applications. *Obstet Gynecol* 1989;74:541-6.
- 137- Wren CG, Bate BJ, Masters HB, Lauer BA. Detection of respiratory syncytial virus antigen in nasal washings by Abbott TestPack enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1990;28:1395-7.
- 138- Bruner TA, Fedorko DP. Opportunities for rapid viral diagnosis. *Clin Microbiol Newsl* 1993;15:65-9.
- 139- Swenson PD, Kaplan MH. Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by a commercial enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1986;23:485-7.
- 140- Freymuth F, Boucher C, Lemarinel M, Daon F, Larchet M, Duhamel JF, Boutard P, Guihard J, Charbonneau P, Lecacheux C, Bazin C. Contribution du diagnostic direct en immunofluorescence à l'épidémiologie des infections respiratoires aiguës virales du jeune enfant. *Sem Hôp Paris* 1983;59:2849-53.
- 141- Talis A, McIntosh K. Respiratory syncytial virus. In: Balows A. editor in chief. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1991:883-6.
- 142- Thomas EE, Book LE. Comparison of two rapid methods for detection of respiratory syncytial virus (TestPack RSV and Ortho RSV Elisa) with direct immunofluorescence and virus isolation for the diagnosis of pediatric RSV infection. *J Clin Microbiol* 1991;29:632-635.
- 143- Rothbarth PH, Hermus MC, Schrijnemakers P. Reliability of two new test kits for rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *J Clin Microbiol* 1991;29:824-6.
- 144- Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for Respiratory Syncytial Virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1987;25:763-7.
- 145- Derish MT, Kulhanian JA, Frankel LR, Smith DW. Value of bronchoalveolar lavage in diagnosing severe respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr* 1991;119:761-3.
- 146- Waner JL, Whitehurst NJ, Todd SJ, Shalaby H, Wall LV. Comparison of directigen RSV with viral isolation and direct immunofluorescence for the identification of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol* 1990;28:480-3.

- 147- Corrin B. Viral, Mycoplasmal and Rickettsial infections. In: Corrin B, editor. Systemic Pathology. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1990:76-7.
- 148- Isaacs D. Production of interferon in respiratory syncytial virus bronchiolitis. Arch Dis Child 1989; 64:92-5.
- 149- Taylor CE, Webb MSC, Milner AD, Morgan LA, Scott R, Stokes GM, Swarbrick AS, Toms GL. Interferon alfa, infectious virus, and virus antigen secretion in respiratory syncytial virus infection of graded severity. Arch Dis Child 1989; 64:1656-60.
- 150- Kimpen JLL, Garofalo R, Welliver RC, Ogra PL. Activation of Human Eosinophil *In Vitro* by Respiratory Syncytial Virus. Pediatr Res 1992 ; 32 :160-4.
- 151- Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: Role in obstructive airway disease. Pediatr Res 1988;24:504-7.
- 152- Polmar SH, Robinson Jr LD, Minnefor AB. Immunoglobulin E in Bronchiolitis. Pediatrics ; 1972:279-84.
- 153- Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T, Kerem E, Bentur L, Levison H, Jaffe D. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. Pediatrics 1992;90:920-3.
- 154- Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, Levison H. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. J Pediatr 1990;117:633-7.
- 155- Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. J Pediatr 1991;118:807-11.
- 156- Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H, Reister T. Bronchodilator Responsiveness in Infants with Bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 1994;17:81-5.
- 157- McConnochie KM, Roghmann KJ. Wheezing at 8 and 13 years: Changing importance of bronchiolitis and passive smoking. Pediatr Pulmonol 1989;6:138-46.
- 158- Everard M. Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 years olds. Arch Dis Child 1993;68:432.
- 159- McConnochie KM, Roghmann KJ. Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: New evidence. Pediatrics 1984;74:1-10.
- 160- Simpson H, Mok JYQ. Outcome of respiratory disease in childhood. In: Milner AD, Martin RJ editors. Neonatal and pediatric respiratory medicine. London:Butterworths, 1985:211-5.
- 161- Mok JYQ, Simpson H. Outcome for acute bronchitis, bronchiolitis, and pneumonia in infancy. Arch Dis Child 1984;59:306-9.

- 162- Hodges IGC, Milner AD, Croggins RC, Stokes GM. Causes and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch Dis Child* 1982;57:495-9.
- 163- Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1989;7:153-8.
- 164- Murray M, Webb MSC, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992;67:482-7.
- 165- Carlsen KH, Larsen S, Ørstavik I. Acute bronchiolitis in infancy. The relationship to later recurrent obstructive airway disease. *Eur J Respir Dis* 1987;70:86-92.
- 166- Marks MI. Respiratory syncytial virus infections. *Clin Pediatr* 1992;31:688-91.
- 167- Clarke JR, Reese A, Silverman M. Bronchial responsiveness and lung function in infants with lower respiratory tract illness over the first six months of life. *Arch Dis Child* 1992;67:1454-8.
- 168- Reynolds EOR. The effect of breathing 40 per cent oxygen on the arterial blood gas tensions of babies with bronchiolitis. *J Pediatr* 1963 ;63:1135-9.
- 169- Reynolds EOR. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963, 63:1205-7.
- 170- Chantarojanasiri T, Nichols DG, Rogers MC . Bronchiolitis and Asthma. In: Rogers MC, editor. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore:Williams & Wilkins, 1987:199-203.
- 171- Outwater KM, Crone RK. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1984;138:1071-5.
- 172- Lebel MH, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buithieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989;64:1431-7.
- 173- Frankel LR, Lewiston NJ, Smith DW, Stevenson DK. Clinical observations on mechanical ventilation for respiratory failure in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:307-11.
- 174- Pollack MM. An R.S.V.P. to RSV(respiratory syncytial virus):Declining mortality rates. *Crit Care Med* 1992;20:1375-6.
- 175- Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: A recent experience. *Crit Care Med* 1992;20:1406-13.
- 176- Disney ME, Sandiford BR, Cragg J, Wolff J. Epidemic bronchiolitis in infants. *Brit Med J* 1960;18:1407-11.
- 177- Rosário Filho NA, Bastos SML. Análise clínica e laboratorial de lactentes com bronquiolite aguda. *J Pneumol*. 1988;14:157-62.

- 178- Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, Electrolyte, and Endocrine Homeostasis in Infants with Bronchiolitis. *Pediatr Res* 1990 ; 27 : 204-9.
- 179- Lowell DI, Lister G, Koss HV, McCarthy P. Wheezing in infants: The response to epinephrine. *Pediatrics* 1987;79:939-45.
- 180- Tal A, Bavilski C, Yohai D, Baerman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71:13-8.
- 181- Holland WW, Colley JRT, Barraclough MA. Measurement of respiratory effort and assessment of a method of treating lower-respiratory-tract infection in small children. *Lancet* 1960;1:1166-7.
- 182- Newcomb RW. Use of adrenergic bronchodilators by pediatric allergists and pulmonologists. *Am J Dis Child* 1989;143:481-5.
- 183- Ho L, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991;66:1061-4.
- 184- Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992;67:289-93.
- 185- Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatr Pulmonol* 1991;10:36-9.
- 186- Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-51.
- 187- Goodman BT, Chambers TL. Bronchodilators for bronchiolitis? *Lancet* 1993;341:1380.
- 188- Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983;58:925-6.
- 189- Committee on drugs AAP. Should steroids be used in treating Bronchiolitis ? *Pediatrics* 1970;46 : 640-2.
- 190- Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:181-5.
- 191- Taber LH, Knight V, Gilbert BE, McClung HW, Wilson SZ, Norton J, Thurson JM, Gordon WH, Atmar RL, Schlaudt RW. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983;72:613-8.
- 192- Groothuis J, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB, Williams BC, Lauer BA. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr* 1990;117:792-8.

- 193- Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1986;61:593-7.
- 194- Milner AD. Ribavirin and acute bronchiolitis in infancy. *Br Med J* 1988;297:998-9.
- 195- Janai HK, Stutman HR, Zaleska M, Rub B, Eyzaguirre M, Marks MI, Nussbaum E. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:214-8.
- 196- Wald E, Dashefsky B, Green M. In re ribavirin: A case of premature adjudication ? *J Pediatr* 1988;112:154-8.
- 197- Brunell PA(Chairman) Committee on infectious diseases. Ribavirin Therapy of Respiratory Syncytial Virus. *Pediatrics* 1987;79:475-7.
- 198- Committee on Infectious Diseases. Use of Ribavirin in the treatment of Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatrics* 1993 ;92:501-4.
- 199- Englund JA, Piedra PA, Jefferson LS, Wilson SZ, Taber LH, Gilbert BE. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1990;117:313-20.
- 200- Webb MSC, Martin JA, Carlidge PHT, NG YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985;60:1078-9.
- 201- Korppi M, Leinonen M, Koskela M, Makela PM, Launiala K. Bacterial coinfection in children hospitalized with respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:687-92.
- 202- Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr* 1971;79:744-7.
- 203- Caswell SJ, Thomson AH, Ashmore SP, Beardsmore CS, Simpson H. Latent sensitisation to respiratory syncytial virus during acute bronchiolitis and lung function after recovery. *Arch Dis Child* 1990;65:946-52.
- 204- Welliver RC, Kaul A, Ogra, PL. Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: Relationship to the development of reactive airway disease. *Pediatrics*;1979;94:370-5.
- 205- Webb MSC, Henry RL, Milner AD, Stokes GM, Swarbrick AS. Continuing respiratory problems three and a half years after acute viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985;60:1064-7.
- 206- Mallory GB, Motoyama EK, Koumbourlis AC, Mutich RL, Nakayama DK. Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:253-9.
- 207- McConnochie KM, Mark JD, McBride JT, Hall WJ, Brooks JG, Klein SJ, Miller RL, McInerney TK, Nazarian LF, MacWhinney JB. Normal pulmonary

- function measurements and airway reactivity in childhood after mild bronchiolitis. *J Pediatr* 1985;107:54-8.
- 208- Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am Rev Resp Dis* 1991;143:312-6.
- 209- Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
- 210- Shaheen S, Barker DJP. Early lung growth and chronic airflow obstruction. *Thorax* 1994;49:533-6
- 211- Taussig LM. The conundrum of wheezing and airway hyperreactivity in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:1-3.
- 212- Azizirad H, Polgar G, Borns PF, Chatten J. Bronchiolitis obliterans. *Clin Pediatr* 1975;14:572-84.
- 213- Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;93:460-6.
- 214- Colby TV, Lombard C, Yousem SA, Kitaichi M. Small airways injury and inflammatory disorders of small airways. In: Colby TV, Lombard C, Yousem SA, Kitaichi M, editors. *Atlas of pulmonary surgical pathology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:211-6.
- 215- Lynch DA, Brasch RC, Hardy KA, Webb WR. Pediatric pulmonary disease : Assessment with high-resolution ultrafast CT. *Radiology* 1990;176:243-8.
- 216- Murphy BR, Sotnikov AV, Lawrence LA, Banks SM, Prince GA. Enhanced pulmonary histopathology is observed in cotton rats immunized with formalin-inactivated respiratory syncytial virus (RSV) or purified F glycoprotein and challenged with RSV 3-6 months after immunization. *Vaccine* 1990;8:497-502.
- 217- Victora CG, Barros FC, Vaughan JP. *Epidemiologia da desigualdade*. São Paulo: Editora Hucitec, 1988:15-7.
- 218- Court SDM. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Post Grad Med Journal* 1973;49:771-6.
- 219- Labbe A, Storme P, Billet P, Meyer M. Devenir a court terme de nourrissons hospitalises pour un acces de bronchiolite aigue. *Pediatric* 1985;40:183-94.
- 220- Wang EEL, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:106-9.
- 221- World Health Organization - Report of the radiology working group 90.13. 1989.

- 222- Conselho Nacional de Saúde. Normas para pesquisa em saúde. Resolução nº 1 junho de 1988. Diário Oficial da União 1/89 309-15.
- 223- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica. Porto Alegre: Artes Médicas 1989:126-44.
- 224- Welliver RC, Cherry JD. Bronchiolitis and Infectious asthma. In: Feigin R, Cherry JD, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 3^{ed}. Mexico:Saunders, 1992: 245-54.
- 225- David E, McIntosh G, De Silva LM, Oates KR. Clinical severity of respiratory syncytial virus Group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:815-9.
- 226- Moyer VA. Predicting the Course of Bronchiolitis. *AJDC* 1992 ; 146 :786.
- 227- Green M, Brayer AF, Schenkman KA. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:601-5.
- 228- Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuh S, Reisman JJ, Fakhoury K, Pedder L, Levison H. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992;89:133-7.
- 229- Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. *Am J Dis Child* 1972;123:227-8.
- 230- Van Steensel-Moll HA, Van der Voort E, Bos AP, Rothbarth PH, Neijens HJ. Respiratory syncytial virus infections in children admitted to the intensive care unit. *Pediatric* 1989; 44:583-8.
- 231- Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr* 1992;121:348-54.
- 232- Frank AL, Taber LH, Glenzen WP, Kasel GL, Wells CR, Paredes A. Breast-feeding and respiratory virus infection. *Pediatrics* 1982;70:239-45.
- 233- Victora CG, Barros FC, Martines JC, Béria JU, Vaughan JP. As mães lembram o peso ao nascer de seus filhos? *Rev Saúde Públ*, 1985; 19:195-200.
- 234 - Nicolai T, Pohl A. Acute viral bronchiolitis in infancy: Epidemiology and management. *Lung* 1990 ;168: (suppl): 396-405.
- 235- Fuchs S C. Fatores de risco para diarreia complicada por desidratação moderada a grave: Um estudo de casos e controles. Tese de doutoramento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1993 .
- 236- Simoes EAF, Roark R, Berman S, Esler LL, Murphy J. Respiratory rate: measurement of variability over time and accuracy at different counting periods. *Arch Dis Child* 1991;66:1199-203.

- 237- Morley CJ, Tornton AJ, Fowler MA, Cole TJ, Hemson PH. Respiratory rate and severity of illness in babies under 6 months old. *Arch Dis Child* 1990;65:834-7.
- 238- Gjørup T, Bugge PM, Jensen AM. Interobserver variation in assessment of respiratory signs. *Acta Med Scand* 1984;216:61-6.
- 239- Godfrey S, Edwards RHT, Campbell EJM. Repeatability of physical signs in airways obstruction. *Thorax* 1969;24:4-9.
- 240- O'Dempsey TJD, Laurence BE, McArdle TF, Todd JE, Lamont AC, Greenwood BM. The effect of temperature reduction on respiratory rate in febrile illnesses. *Arch Dis Child* 1993;68:492-5.
- 241- Berman S, Simoes EAF, Lanata C. Respiratory rate and pneumonia in infancy. *Arch Dis Child* 1991;66:81-4.
- 242- Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1 :873-5.
- 243- Cherian T, John TJ, Simoes E, Steinhoff MC, John M. Evaluation of simple clinical signs for the diagnosis of acute lower respiratory tract infection. *Lancet* 1988;2:125-8.
- 244- Gove S. Analisis de los programas tecnicos de las infecciones respiratorias agudas. *Boletim OPAS HPM/ARI* 1989:1-30.
- 245- Wetzel RC, Tabin JR . Diagnosis of shock state. In: Rogers MC, editor. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore: William and Wilkins, 1992: 593-6.
- 246- Carlo WA, Martin RJ, Bruce EN, Strohl KP, Fanaroff AA. Alae nasi activation(nasal flaring) decreases nasal resistance in preterm infants. *Pediatrics* 1983;72:338-43.
- 247- Bui RHD, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, Geme Jr JWS. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1987;110:87-90.

ANEXO I

FICHA DE ENTREVISTA

NÚMERO ---

NOME _____ Data de Nasc_ /_ /_

Nome da mãe: _____ Apelido: _____

Nome do pai _____ Apelido: _____

Quem são os responsáveis pela criança: _____

Endereço residencial: _____

Bairro/Vila _____ Município: _____

Ônibus _____

Onde pega _____

Onde desce _____

Ponto/Rua de referência _____

Principal Rua ou Avenida Próxima _____

Local de trabalho da mãe: _____

Endereço _____

Chefe de Setor ou Pessoa para recados no serviço _____

Telefone: _____

FATORES PROGNÓSTICOS EM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

1. Número _____ Registro _____ / _____

2. Nome da criança _____

3. Data da internação: _____ / _____ / _____ Horário: _____ : _____

4. Sexo (1) Masculino (2) Feminino

5. Respondente (1) Mãe (2) Pai (3) Avó (7) Outro _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

6. Fonte de informação (1) Cartão (2) Mãe (7) Outro

Data de nascimento ___ ___ / ___ ___ / ___ ___

Peso de nascimento ___ ___ gramas

Comprimento ___ ___ cm

Apgar 1 min ___ ___

Prematuridade (1) Não (2) Sim (7) Outro (9) IGN

Uso de oxigênio no período neonatal (+ 24 h) (1) Não (2) Sim (9) IGN

7. * mamou no peito ? (1) Não (2) Sim (9) IGN

8. Por quanto tempo? ___ ___ meses ___ ___ dias (98=ainda mama 99=IGN)

9. * já teve chiado no peito ? (1) Não (2) Sim (9) IGN

10. Com que idade iniciou o chiado ? ___ ___ meses (88=NSA)

11. Quantas crises de chiado teve desde o nascimento ? ___ ___ (88=NSA)

12. Em alguma dessas crises * hospitalizou (baixou) ? (1) Não (2) Sim (8) NSA

13. * já teve alergia de pele ? (1) Não (2) Sim (9) IGN

14. * frequentou creche nas últimas 2 semanas ? (1) Não (2) Sim (9) IGN

15. O que lhe deixou preocupada e fez com que trouxesse * ao hospital ?

ANTECEDENTES FAMILIARES

16. Mãe: Idade ___ ___ (checar com identidade)

Cor (OBSERVAR) (1) Branca (2) Mista (3) Preta (7) Outra

17. Alguém fuma na sua casa ? Quantos cigarros fumam em casa ?

Pai (1) Não (2) Sim, no. de cigarros/dia ___ ___

Mãe (1) Não (2) Sim, no. de cigarros/dia ___ ___

Outro (1) Não (2) Sim, no. de cigarros/dia ___ ___

Outro (1) Não (2) Sim, no. de cigarros/dia ___ ___

18. Tem alguém na família com bronquite asmática / asma ?

19. Tem alguém na família com rinite alérgica?

Pai (1) Não (2) Sim Irmãos (1) Não (2) Sim

Mãe (1) Não (2) Sim Tios (1) Não (2) Sim

Avós (1) Não (2) Sim

20. Tem alguém na família com alergia de pele (dermatite atópica)

Pai (1) Não (2) Sim Irmãos (1) Não (2) Sim
Mãe (1) Não (2) Sim Tios (1) Não (2) Sim
Avós (1) Não (2) Sim

21. Algum irmão menor de 5 anos foi à escola nas 2 últimas semanas ? (1) Não (2) Sim

22. * foi a maternal (escola, creche) nas 2 últimas semanas ? (1) Não (2) Sim

23. * teve contato com alguém gripado ou com tosse nas 2 semanas antes de adoecer? (1) Não (2) Sim (9) IGN

CONDIÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS

23. A senhora poderia dizer quem são todas as pessoas que moram na casa?

Pai (1) Biológico (2) Adotivo (7) Morto (8) Não mora (9) IGN

Mãe (1) Biológica (2) Adotiva (7) Morta (8) Não mora (9) IGN

Criança de 6-12 anos _____

1- 6 anos _____

< 1 ano _____ (incluir caso)

Avós _____

Outros (>12 anos) _____

Total pessoas _____

24. A Sra. e seu marido estudaram na escola ? Até que ano completaram ?

Pai _____ anos _____ grau Mãe _____ anos _____ grau

25. Quantas pessoas que moram na casa, trabalharam no mes passado ? _____

26. Quanto cada um recebeu e em que trabalhou no mes passado?

1) _____ (1) Mes (2) Semana ou _____ SM
Ocupação _____ Tipo de firma _____

2) _____ (1) Mes (2) Semana ou _____ SM
Ocupação _____ Tipo de firma _____

3) _____ (1) Mes (2) Semana ou _____ SM
Ocupação _____ Tipo de firma _____

4) _____ (1) Mes (2) Semana ou _____ SM
Ocupação _____ Tipo de firma _____

27. Outra fonte de renda _____

28. Em relação a sua casa

número de peças __ (não incluir banheiro e corredor)

29. Características da habitação

Paredes da casa (1) Tijolo (2) Madeira (2) Madeira+tijolo
(3) Maloca (7) Outro _____ (9) IGN

Número de frestas (1) Ausente (2) Poucas (3) Mais ou menos (4) Muitas

FATORES PROGNÓSTICOS EM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

HISTÓRIA CLÍNICA

1. Número _____ Registro _____ / _____

2. Nome da criança _____

3. Data da internação: ____ / ____ / ____ Horário: ____ : ____

4. O que lhe deixou preocupada e fez com que trouxesse * ao hospital ?

(1) Falta de ar (2) Chiado no peito (3) Parou de respirar (4) Febre (9) IGN

EXAME FÍSICO

1. Temperatura ____ . ____ °C Peso _____ gramas

2. Sensório (1) Alerta (2) Sonolento (3) Agitado (7) Outro _____

3. Compressão do leito ungueal (1) Retorno rápido (2) Retorno lento (9) IGN

4. Frequência respiratória ____ mpm Estado (1) Calma (2) Chorando

5. Frequência cardíaca ____ bpm Estado (1) Calma (2) Chorando

6. Cianose de extremidades (1) Não (2) Sim (9) IGN

7. Cianose perioral (1) Não (2) Sim (9) IGN

8. Tempo expiratório prolongado (1) Não (2) Sim (9) IGN

9. Sibilância audível com estetoscópio: inspiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
expiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN

10. Sibilância audível sem estetoscópio: inspiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
expiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN

11. Estertores crepitantes (1) Não (2) Sim (9) IGN
12. Batimento de asas do nariz (1) Não (2) Sim (9) IGN
13. Tiragem subcostal (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
14. Tiragem intercostal (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
15. Tiragem supraclavicular (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
16. Avaliação da saturação do oxigênio por oxímetro de pulso ___ %

FATORES PROGNÓSTICOS EM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

EXAMES SUBSIDIÁRIOS:

1. Número ___ Registro ___ / ___
2. Nome da criança _____
3. Data da internação: ___ / ___ / ___ Horário: ___ : ___

Exames Laboratoriais:

4. Sangue: Hgb ___ g%
- Eosinófilos ___ /mm
- IGE sérica ___ UI
- PaO2 ___ mmhg
- PaCO2 ___ mmhg
- pH ___

5. Secreção de nasofaringe: VSR (1) Não (2) Sim
- Adenovirus (1) Não (2) Sim
- Parainfluenza (1) Não (2) Sim
- Influenza (1) Não (2) Sim

Avaliação radiológica:

6. Hiperinsuflação pulmonar
7. Infiltrado intersticial
8. Consolidações
9. Atelectasias

FATORES PROGNÓSTICOS EM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA
FICHA DE ACOMPANHAMENTO: __

1. Número ___ Registro ___ / ___
2. Nome da criança _____
3. Data: ___ / ___ / ___ Horário: ___ : ___ Horas de internação: ___
___ h
4. Temperatura ___ . ___ oC Peso ___ ___ gramas
5. Sensório (1)Alerta (2)Sonolento (3)Agitado (7)Outro _____
6. Compressão do leito ungueal (1)Retorno rápido (2)Retorno lento (9)IGN
7. Frequência respiratória ___ mpm Estado (1)Calma (2)Chorando
8. Frequência cardíaca ___ bpm Estado (1)Calma (2)Chorando
9. Cianose de extremidades (1)Não (2)Sim (9)IGN
10. Cianose perioral (1)Não (2)Sim (9)IGN
11. Tempo expiratório prolongado (1)Não (2)Sim (9)IGN
12. Sibilância audível com estetoscópio: inspiratória (1)Não (2)Sim (9)IGN
expiratória (1)Não (2)Sim (9)IGN
13. Sibilância audível sem estetoscópio: inspiratória (1)Não (2)Sim (9)IGN
expiratória (1)Não (2)Sim (9)IGN
14. Estertores crepitantes (1)Não (2)Sim (9)IGN
15. Batimento de asas do nariz (1)Não (2)Sim (9)IGN
16. Tiragem subcostal (1)Não (2)Intensa (3)Moderada (4)Leve (9)IGN
17. Tiragem intercostal (1)Não (2)Intensa (3)Moderada (4)Leve (9)IGN
18. Tiragem supraclavicular (1)Não (2)Intensa (3)Moderada (4)Leve (9)IGN
19. Avaliação da saturação do oxigênio por oxímetro de pulso ___ %
20. Ventilação mecânica (1)Não (2)Sim
21. Uso de oxigênio (1)Não (2)Sim, campânula (3)Sim, oxitenda (4)Sim, cateter nasal

22. Concentração de oxigênio no respirador ___ ___ % (88=NSA)
 23. Concentração de oxigênio medida por oxímetro ___ ___ % (88=NSA)
 24. Concentração de oxigênio estimada ___ ___ % (88=NSA)5

25. Gasometria Arterial pH ___ . ___ ___
 PaCo2 ___ ___ ___ mmHg
 PaO2 ___ ___ ___ mmHg

FATORES PROGNÓSTICOS EM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

AVALIAÇÃO DE ALTA

1. Número ___ ___ Registro ___ ___ ___ ___ / ___ ___
2. Nome da criança _____
3. Data: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ Horário: ___ ___ : ___ ___ Horas de internação: _____ h
4. Uso de medicações durante internação:
- | | | | |
|-----------------------|---------|---------|------------------------------|
| Aminofilina | (1) Não | (2) Sim | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| Beta2 inalável | (1) Não | (2) Sim | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| Beta2 oral | (1) Não | (2) Sim | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| Brometo de Ipratrópio | (1) Não | (2) Sim | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| Corticóide | (1) Não | (2) Sim | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| Outro _____ | (1) Não | (2) Sim | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| Antibiótico _____ | (1) Não | | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| _____ | (1) Não | | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| _____ | (1) Não | | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| _____ | (1) Não | | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| _____ | (1) Não | | Tempo de uso: ___ ___ dias |
| _____ | (1) Não | | Tempo de uso: ___ ___ dias |
5. Temperatura ___ . ___ ___ oC Peso ___ ___ ___ gramas
6. Sensório (1)Alerta (2)Sonolento (3)Agitado (7)Outro _____
7. Compressão do leito ungueal (1)Retorno rápido (2)Retorno lento (9)IGN
8. Frequência respiratória ___ ___ mpm Estado (1)Calma (2)Chorando
9. Frequência cardíaca ___ ___ bpm Estado (1)Calma (2)Chorando
10. Cianose de extremidades (1)Não (2)Sim (9)IGN
11. Cianose perioral (1)Não (2)Sim (9)IGN

12. Tempo expiratório prolongado (1) Não (2) Sim (9) IGN
13. Sibilância audível com estetoscópio: inspiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
expiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
14. Sibilância audível sem estetoscópio: inspiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
expiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
15. Estertores crepitantes (1) Não (2) Sim (9) IGN
16. Batimento de asas do nariz (1) Não (2) Sim (9) IGN
17. Tiragem subcostal (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
18. Tiragem intercostal (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
19. Tiragem supraclavicular (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
20. Avaliação da saturação do oxigênio por oxímetro de pulso ___ %
21. Condições de alta: (1) Assintomático (3) Óbito (7) Outro _____
(2) Sintomático (4) Transferido
22. Nº Total de horas de Oxigênio (1) 0-24h (2) 24-48h (3) 48-72h
(4) >72h (5) sem O2
23. Tempo em UTI (1) 0-24h (2) 24-48h (3) 48-72h
(4) >72h (5) sem int UTI
24. Tempo de Ventil. Mecânica (1) 0-24h (2) 24-48h (3) 48-72h
(4) >72h (5) sem VM

FATORES PROGNÓSTICOS EM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

AVALIAÇÃO 30 () 60 () DIAS APÓS A DATA DA INTERNAÇÃO

1. Número _____ Registro _____ / _____

2. Nome da criança _____

3. Data: ____ / ____ / ____ Data de internação: ____ / ____ / ____

4. Houve alguma intercorrência que necessitasse atendimento médico ?
(1) Não (2) Sim, sem urgência (3) Sim, com urgência

5. Internação no período (1) Não (2) HCSA (3) Outro hospital _____

6. Uso de medicações após a alta: (1) Prescrita por médico (2) Por conta própria

Aminofilina	(1) Não	(2) Sim	(9) IGN	Tempo de uso: _____ dias
Beta2 inalável	(1) Não	(2) Sim	(9) IGN	Tempo de uso: _____ dias
Beta2 oral	(1) Não	(2) Sim	(9) IGN	Tempo de uso: _____ dias
Brometo de Ipratrópio	(1) Não	(2) Sim	(9) IGN	Tempo de uso: _____ dias
Corticóide	(1) Não	(2) Sim	(9) IGN	Tempo de uso: _____ dias
Outro _____	(1) Não	(2) Sim	(9) IGN	Tempo de uso: _____ dias
Antibiótico _____			(1) Não	Tempo de uso: _____ dias
_____			(1) Não	Tempo de uso: _____ dias
_____			(1) Não	Tempo de uso: _____ dias
_____			(1) Não	Tempo de uso: _____ dias

7. Intercorrências

(1) Não (2) Crises de sibilância (3) Pneumonia (4) Apnéias (5) GEA (6) Convulsões (7) Outro _____ (8) Óbito (9) IGN

8. Temperatura ____ . ____ oC Peso _____ gramas

9. Sensório (1) Alerta (2) Sonolento (3) Agitado (7) Outro _____

10. Compressão do leito ungueal (1) Retorno rápido (2) Retorno lento (9) IGN

11. Frequência respiratória _____ mpm Estado (1) Calma (2) Chorando

12. Frequência cardíaca _____ bpm Estado (1) Calma (2) Chorando

13. Cianose de extremidades (1) Não (2) Sim (9) IGN

14. Cianose perioral (1) Não (2) Sim (9) IGN

15. Tempo expiratório prolongado (1) Não (2) Sim (9) IGN
16. Sibilância audível com estetoscópio: inspiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
expiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
17. Sibilância audível sem estetoscópio: inspiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
expiratória (1) Não (2) Sim (9) IGN
18. Estertores crepitantes (1) Não (2) Sim (9) IGN
19. Batimento de asas do nariz (1) Não (2) Sim (9) IGN
20. Tiragem subcostal (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
21. Tiragem intercostal (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
22. Tiragem supraclavicular (1) Não (2) Intensa (3) Moderada (4) Leve (9) IGN
23. Avaliação da saturação do oxigênio por oxímetro de pulso ___ %
24. Condições: (1) Assintomático (3) Óbito (7) Outro _____
(2) Sintomático (4) Transferido

Anexo II Ficha radiológica

FICHA RADIOLÓGICA - PESQUISA BRONQUIOLITE

Número do Raio-X de Tórax: _____

Data da realização do RX de Tórax: __/__/__

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Qualidade da radiografia (1) ótima (2) boa (3) inadequada

Se a qualidade da radiografia não está adequada. Por que?

(1) Exposição excessiva (2) Exposição insuficiente (3) Inspiração inadequada
(4) Artefato de movimentação (5) Artefato _____ (6) Rotação (7) Lordose (8) Outros

Alterações Parenquimatosas:

Alveolar: Lobar (1)LSD (2)LID (3)LSE (4)LIE

Não lobar (1)LSD (2)LID (3)LSE (4)LIE

Intersticial: (1)LSD (2)LID (3)LSE (4)LIE

Miliar: (1)LSD (2)LID (3)LSE (4)LIE

Colapso/atelectasia: Lobar (1)LSD (2)LID (3)LSE (4)LIE

Não lobar (1)LSD (2)LID (3)LSE (4)LIE

Hiperinsuflação: (0)Não (1)Sim

Espessamento Brônquico: (0)Não

Sim (1) LSD (2)LID (3)LSE (4)LIE

Outro _____

Outras anormalidades:

Adenomegalias (0)Não

Sim (1)D (2)E

Calcificação Hilar (0)Não

Sim (1)D (2)E

Alargamento do mediastino (0)Não

Sim (1)D (2)E

Cardiovascular _____ (0)Não (1)Sim

Tecidos moles _____ (0)Não (1)Sim

Anormalidade óssea _____ (0)Não (1)Sim

Diafragma _____ (0)Não (1)Sim D (2)Sim E

Outro _____

Laudo Radiológico: (1)Bronquiolite (2)Bronquiolite e Pneumonia (3)Pneumonia (4)Bronquite

(5)Outro _____

Anexo III. Termo de consentimento

Informamos que seu (sua) filho(a) é candidato a ser incluído(a) numa pesquisa sobre a doença chamada Bronquiolite. Em caso de participar da pesquisa seu(sua) filho(a) será acompanhado(a) desde a hospitalização até a alta e no ambulatório em 30 e 60 dias. Serão realizados os exames que são feitos rotineiramente em crianças com essa doença, assim como exames de sangue e radiografias. Além desses, serão acrescentados um exame de sangue e exame da secreção nasal (obtido por aspiração nas narinas). Para o exame de sangue será utilizado o mesmo material colhido para os exames de sangue realizados em crianças que hospitalizam com Bronquiolite. Os resultados dos exames serão fornecidos durante a hospitalização e no acompanhamento ambulatorial. Os retornos ao ambulatório serão marcados na alta hospitalar sem necessidade de qualquer outra providências por parte dos familiares.

A participação ou recusa é livre não determinando nenhuma alteração no atendimento à criança.