

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**EFEITO DA EXPOSIÇÃO A FUMO PASSIVO EM  
LACTENTES HOSPITALIZADOS COM  
BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA NO PRIMEIRO ANO  
DE VIDA**

LEANDRA GIRARDI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil, 2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**EFEITO DA EXPOSIÇÃO A FUMO PASSIVO EM  
LACTENTES HOSPITALIZADOS COM  
BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA NO PRIMEIRO ANO  
DE VIDA**

LEANDRA GIRARDI

**Orientador: Gilberto Bueno Fischer**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria , da Universidade Federal do Rio Grande do Sul , para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil, 2003

**G521e** Girardi, Leandra

Efeito da exposição a fumo passivo em lactentes hospitalizados com bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida / Leandra Girardi ; orient. Gilberto Bueno Fischer. – 2003.  
105 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas : Pediatria. Porto Alegre – RS, 2003.

1. Bronquiolite viral 2. Lactente 3. Poluição por fumaça de tabaco  
I. Fischer, Gilberto Bueno II.Título.

NLM: WS 280

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Para Henri

## **AGRADECIMENTOS:**

Ao Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer por ter aceitado o desafio de orientar-me nesta pesquisa.

Às Prof<sup>as</sup>. Dr<sup>as</sup>. Kátia Maria Giugno e Tânia Maria Rohde Maia pelo incentivo para a realização do mestrado.

Ao Prof. Dr. Sérgio Amantéa pelas valiosas sugestões e críticas.

Ao CNPq pela bolsa de mestrado - auxílio financeiro fundamental para a execução desta pesquisa.

Aos Drs. Luciana Barcellos e Luiz Roberto Braun Filho pelo auxílio imprescindível na coleta de dados.

Aos médicos do setor de emergência do Hospital da Criança Santo Antônio e aos médicos residentes de Pediatria da FFFCMPA pelo auxílio na captação dos pacientes.

À equipe de enfermagem do Hospital da Criança Santo Antônio, em especial à equipe do setor de emergência, pelo empenho na coleta das amostras de urina.

Aos funcionários do laboratório de análises clínicas do HCSA pela colaboração e eficiência no recebimento e identificação do material.

Ao Prof. Dr. Afonso Luiz Barth, Chefe do Laboratório de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por ter viabilizado as análises laboratoriais.

À Dr<sup>a</sup>. Lígia Beatriz Crosseti pela disponibilidade e grande empenho na realização das dosagens da cotinina urinária.

À equipe do setor de bioquímica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelas dosagens da creatinina urinária.

À Dr<sup>a</sup>. Lúcia Campos Pellanda pelo auxílio na análise dos dados e ao Prof. Genésio Bona pela revisão de português.

Aos colegas da UTI do Hospital da Criança Santo Antônio pela cooperação nas substituições que permitiram minha dedicação na execução deste trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Helena Müller pelos conselhos valiosos e empréstimo de material bibliográfico.

À Dr<sup>a</sup>. Cláudia Laura Barberio Kunrath pela disponibilidade em enviar do exterior cópias de artigos científicos não disponíveis no Brasil.

À Dr<sup>a</sup>. Silvana Palmeiro Marcantônio pelo companheirismo e pelas experiências compartilhadas durante o mestrado.

Aos meus pais Darcy e Marlene pela confiança e apoio em todas as etapas de minha formação e à minha irmã Fernanda pela colaboração, amizade e estímulo constantes.

Agradeço principalmente ao meu marido Henri Siegert Chazan, não só pelo decisivo empenho na importação dos *kits* para dosagem da cotinina, mas pela compreensão e apoio em todos os momentos.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	2
2.1 BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA .....	2
2.1.1 Aspectos históricos .....	2
2.1.2 Etiologia .....	3
2.1.3 Epidemiologia .....	4
2.1.4 Patogenia .....	6
2.1.5 Fisiopatologia .....	7
2.1.6 Apresentação clínica .....	8
2.1.7 Diagnóstico .....	10
2.1.8 Tratamento .....	10
2.1.9 Prevenção .....	11
2.1.10 Morbidade a longo prazo .....	12
2.2 FUMO PASSIVO .....	14
2.2.1 Aspectos históricos do tabagismo .....	14
2.2.2 Epidemiologia .....	15
2.2.3 Fumaça do cigarro .....	18
2.2.4 Estimativa de exposição a fumo .....	19
2.2.4.1 Questionários .....	20
2.2.4.2 Monitores ambientais .....	21
2.2.4.3 Marcadores biológicos .....	21
2.2.5 Patogenia .....	27
2.2.6 Exposição intra-uterina a fumo .....	27

2.2.7	Fumo passivo e doenças respiratórias em crianças .....	30
2.2.8	Fumo passivo e bronquiolite viral aguda .....	34
3.	OBJETIVOS .....	37
4.	MATERIAL E MÉTODOS .....	38
4.1	Delineamento da pesquisa .....	38
4.2	População .....	38
4.2.1	Critérios de inclusão .....	39
4.2.2	Critérios de exclusão .....	39
4.3	Amostragem .....	39
4.4	Logística .....	40
4.4.1	Equipe de pesquisa .....	40
4.4.2	Entrevista .....	40
4.4.3	Avaliação clínica .....	41
4.4.4	Colheita de urina .....	41
4.4.5	Colheita de secreção nasofaríngea .....	41
4.4.6	Exames laboratoriais .....	42
4.5	Variáveis em estudo .....	44
4.6	Análise estatística .....	45
4.7	Considerações éticas .....	46
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47
6.	ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL .....	64
7.	ANEXOS .....	87

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIQ	–	amplitude interquartil
BVA	–	bronquiolite viral aguda
CCA	–	<i>Chimpanzee coryza agent</i>
DP	–	desvio-padrão
HCPA	–	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCSA	–	Hospital da Criança Santo Antônio
ISCMPA	–	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
RIE	–	radioimunoensaio
SatHb	–	saturação de oxigênio da hemoglobina
VRS	–	Vírus Respiratório Sincicial
UTI	–	Unidade de terapia intensiva
VM	–	ventilação mecânica
VRS-IGIV	–	Imunoglobulina humana para o vírus respiratório sincicial
xg	–	força centrífuga relativa

## LISTA DE FIGURAS

**FIGURA 1 –** Curva de calibração do RIE para Cotinina..... 43

### **Artigo Científico Original**

**FIGURA 1 –** Prevalência de fumo passivo em diversos países do mundo..... 67

**FIGURA 2 –** Correlação entre a cotinina urinária ajustada e não-ajustada pela creatinina..... 73

**FIGURA 3 –** Saturação de oxigênio no 3º dia em pacientes com virologia positiva expostos e não-expostos a fumo (questionário)..... 76

**FIGURA 4 –** Saturação de oxigênio no 3º dia em pacientes com virologia positiva expostos e não-expostos a fumo materno (questionário)... 77

## LISTA DE TABELAS:

**TABELA 1 –** Prevalência de fumo na população adulta e de crianças expostas a fumo passivo..... 17

**TABELA 2 –** Escore de gravidade..... 45

### **Artigo Científico Original**

**TABELA 1 –** Escore de gravidade..... 70

**TABELA 2 –** Características da exposição a fumo domiciliar nos pacientes hospitalizados com bronquiolite viral aguda (questionário)..... 72

**TABELA 3 –** Mediana da cotinina urinária ajustada e não-ajustada pela creatinina nos grupos exposto e não-exposto a fumo passivo..... 72

**TABELA 4 –** Fumo passivo e indicadores de gravidade (questionário)..... 74

**TABELA 5 –** Fumo materno e indicadores de gravidade (questionário)..... 75

**TABELA 6 –** Fumo passivo avaliado pela cotinina urinária e indicadores de gravidade..... 75

**TABELA 7 –** Características dos pacientes com virologia positiva e negativa..... 78

## RESUMO

Bronquiolite viral aguda (BVA) é a infecção do trato respiratório inferior mais freqüente no primeiro ano de vida. Ocorre anualmente de maneira epidêmica nos meses de inverno e o Vírus Respiratório Sincicial é responsável pela maioria dos casos. A evolução em crianças previamente híidas é benigna.

São conhecidos fatores que aumentam o risco de bronquiolite grave. Estudos prévios também relataram vínculo entre exposição a fumo e a incidência da doença. O objetivo deste trabalho é estudar a relação entre fumo passivo avaliado através de questionário e dosagem da cotinina urinária – metabólito da nicotina – e a gravidade de lactentes hospitalizados por bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida.

Durante o inverno de 2002, foram avaliados em estudo de coorte, 191 pacientes internados no Hospital da Criança Santo Antônio com diagnóstico clínico de BVA e primeiro episódio de sibilância. Foi obtida história de exposição a fumo e feita avaliação clínica, incluindo saturação de oxigênio e escore, na admissão e no terceiro dia. A cotinina urinária foi dosada por RIE e ajustada pela creatinina urinária, indicando exposição a fumo se superior a 30 ng/mg de creatinina. Foi registrada a necessidade de admissão em UTI, ventilação mecânica e uso de oxigênio no terceiro dia.

A mediana da cotinina urinária foi significativamente maior nos expostos (136,8 ng/mg creatinina) do que nos não-expostos (67,9 ng/mg) ( $p < 0,001$ ). Segundo o relato familiar, 54,5% convivia com fumo, mas, de acordo com os níveis de cotinina urinária, 74,3% eram expostos. No terceiro dia, 38,7% saturavam menos que 95% em ar ambiente, 53,4% recebiam oxigênio suplementar e em 16 (8,3%) o escore indicava maior gravidade. Dez pacientes necessitaram ventilação mecânica (5,2%). Não encontramos relação entre a

saturação de oxigênio, o escore clínico e a exposição a fumo avaliada por cotinina urinária, relato de exposição a fumo de qualquer coabitante e fumo materno. Analisando somente os 87 lactentes com virologia positiva (45,5%), nos expostos a fumo segundo relato dos pais, a média da saturação de oxigênio no terceiro dia foi significativamente menor ( $93,2\pm 3,3$ ) que a dos não-expostos ( $94,8\pm 2,7$ ) ( $p=0,03$ ), ocorrendo o mesmo nos expostos a fumo materno (expostos  $92,3\pm 3,2$ ; não-expostos  $94,3\pm 2,9$ ) ( $p=0,039$ ). Estes achados não modificam o tratamento, pois a variação se deu dentro da mesma faixa de gravidade, entre 90 e 94%, onde há indicação de oxigênio suplementar.

Concluimos que, considerando a cotinina urinária e o relato familiar, exposição a fumo passivo não está associada com a necessidade de oxigênio no terceiro dia de internação ou com aumento de escore clínico em lactentes hospitalizados por bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida. A elevada prevalência de exposição a fumo encontrada sugere que fumo passivo possa ser um fator de risco para a hospitalização de lactentes com BVA.

## SUMMARY

Acute viral bronchiolitis is the most frequent infection observed in the lower respiratory tract of infants. It occurs every year as an epidemic during the winter months and in most cases the infectious agent is the respiratory syncytial virus. The disease is usually benign in previously healthy children.

Some factors are known to increase the risk of severe bronchiolitis. Previous studies have reported the relationship between exposure to environmental tobacco smoke (ETS) and the incidence of acute viral bronchiolitis. Our aim was to assess the relationship between passive smoking and disease severity of hospitalized infants with acute viral bronchiolitis. Assessment was carried out based on parental reports and the level of urinary cotinine (a nicotine metabolite).

During the winter of 2002, 191 patients admitted to Hospital da Criança Santo Antônio with clinical diagnosis of bronchiolitis and a first episode of wheezing were included in a cohort study. Information on ETS was collected and evaluation was carried out (including oxygen saturation and clinical score) on admission and on the third day of hospitalization. Urinary cotinine was measured by radioimmunoassay and adjusted for urinary creatinine, concentrations greater than 30 ng/mg creatinine indicated exposure. The need for admission to pediatric intensive care unit, mechanical ventilation and oxygen supplementation on the third day of hospitalization were monitored.

Median urinary cotinine levels were significantly higher in exposed (136,8 ng/mg creatinine) than in unexposed infants (67,9 ng/mg) ( $p < 0,001$ ). According to parental reports, 54,5% were exposed to ETS, but according to urinary cotinine levels, exposure occurred in 74,3% of the cases. On the third day 38,7% presented oxygen saturation  $< 95\%$  in room air, 53,4% required oxygen supplementation and in 8,3% of cases the score indicated greater

severity. Ten patients required mechanical ventilation (5,2%). No relationship was observed between oxygen saturation, clinical score and ETS assessed by urinary cotinine, parental report of smoke exposure at home and maternal smoking. Considering the 87 infants in whom respiratory viruses was detected (45,5%), mean oxygen saturation on the third day was significantly lower ( $93,2\pm 3,3$ ) in infants exposed to ETS (according to parental reports) than in those unexposed ( $94,8\pm 2,7$ ) ( $p=0,03$ ). The same was observed in infants exposed to maternal smoking (exposed:  $92,3\pm 3,2$ ; unexposed:  $94,3\pm 2,9$ ) ( $p=0,039$ ). These findings did not have an effect on the treatment, since the variability of oxygen saturation remained between 90 and 94%, levels in which oxygen supplementation is indicated.

Considering urinary cotinine levels and parental reports, we concluded that ETS exposure was not associated with the need for oxygen or to a higher clinical score on the third day of hospitalization of infants with acute viral bronchiolitis. The elevated prevalence of ETS exposure suggests that passive smoking may be a risk factor for hospitalization in infants with bronchiolitis.

## 1. INTRODUÇÃO

Bronquiolite viral aguda (BVA) é definida como uma síndrome caracterizada pelo primeiro episódio de sibilância com sinais de disfunção respiratória em lactentes com sintomas prévios de infecção de vias aéreas superiores (McCONNOCHE, 1983; RUUSKANEN & OGRA, 1993).

É a infecção do trato respiratório inferior mais freqüente em lactentes menores de 1 ano. Ocorre de maneira epidêmica, durante os meses de inverno e início da primavera. Tem etiologia viral, sendo o Vírus Respiratório Sincicial (VRS) responsável pela maioria dos casos, e acomete primordialmente as vias aéreas de pequeno calibre (HENDERSON et al., 1979; RUUSKANEN & OGRA, 1993; HEMMING, 1994; LEVY & GRABER, 1997; DARVILLE & YAMAGUCHI, 1998). A evolução em crianças previamente híginas é, geralmente, benigna e autolimitada, mas em alguns casos há necessidade de hospitalização e, eventualmente, de ventilação mecânica (LA VIA et al, 1992; SIMOES, 1999).

Já são conhecidos vários fatores que aumentam o risco de BVA grave, como baixa idade, desnutrição, prematuridade, cardiopatia congênita, doença pulmonar crônica e imunodepressão (FISCHER, 1994; WANG et al., 1995). Pesquisas têm evidenciado que a exposição à fumaça de cigarro determina risco não só na incidência, mas também na morbidade de doenças respiratórias em crianças (FERGUSON et al, 1980; PEDREIRA et al, 1985; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1986; WRIGHT et al, 1991; COURIEL, 1994; AUJARD & FAROUX, 2002).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

#### 2.1.1 Aspectos históricos

A primeira descrição do quadro clínico de BVA foi feita por Holt, em 1901, com o nome de bronquite aguda catarral. Na ocasião descreveram-se com detalhes minuciosos os principais achados clínicos e a evolução da doença. Em 1940, introduziu-se o termo “bronquiolite” para designar a doença respiratória das vias aéreas inferiores que acometia crianças com menos de um ano e parecia ter etiologia viral, porém não relacionada aos agentes conhecidos até então (WOHL & CHERNICK, 1978).

Em 1956, durante epidemia de coriza em uma colônia de chimpanzés, isolou-se em um dos animais um vírus que foi denominado *Chimpanzee Coryza Agent* (CCA). No ano seguinte, em grupo de crianças com infecção respiratória das vias aéreas inferiores, foram isoladas duas amostras de vírus idênticas ao CCA. Nas culturas de células afetadas evidenciou-se a formação de sincício - massa multinucleada de citoplasma derivada da fusão de células originalmente separadas. Partindo destes achados, concluiu-se que o CCA seria um vírus com capacidade de infectar e causar doença respiratória em seres humanos e que não estaria relacionado com nenhum outro até então conhecido. Assim, foi renomeado como Vírus Respiratório Sincicial (CHANOCK & FINBERG, 1957).

A partir de então identificaram-se várias características epidemiológicas relacionadas com a BVA. Houve avanços quanto ao entendimento da fisiopatologia e de aspectos relacionados ao tratamento (GLEZEN et al., 1971; KIM et al., 1973; HENDERSON et al.,

1979; SHAY et al., 1999). No final da década de 60, inclusive, testou-se uma vacina contra o VRS sem sucesso (CHIN et al, 1969; HEILMAN, 1990).

Pesquisas mais recentes concentram-se na resposta imunológica à infecção pelo VRS, nos fatores de risco, na morbidade a longo prazo e na busca de recursos terapêuticos e preventivos (McCONNOCHIE & ROHGMANN, 1984; HOLBERG et al, 1991; LUGO & NAHATA, 1993; RAKSHI & COURIEL, 1994; SIMOES, 1999).

### 2.1.2 Etiologia

O VRS é responsável por, aproximadamente, 75% dos episódios de BVA, mas outros agentes também podem desencadear doença semelhante: Parainfluenza, Adenovirus, Influenza, Rinovirus e *Mycoplasma pneumoniae* (GLEZEN et al., 1971; HENDERSON et al., 1979, PANITCH et al., 1993; WELLIVER & WELLIVER, 1993).

O VRS classifica-se no gênero *Pneumovirus*. Pertence à família *Paramyxoviridae* e apresenta em seu genoma uma cadeia simples de RNA. Contém duas glicoproteínas de superfície: a proteína G, que promove a ligação do vírus às células, e a proteína F, responsável pela penetração do vírus nas células e pela fusão das suas membranas, destruindo as células afetadas e formando o sincício. São os maiores determinantes antigênicos do vírus e induzem a formação de anticorpos neutralizantes (RUUSKANEN & OGRA, 1993; KIMPEN, 1996).

Existem dois subtipos do VRS, A e B, os quais diferem entre si principalmente pela proteína G. Ambos circulam independentes e simultâneos em qualquer comunidade, em proporções variáveis a cada epidemia, mas com nítido predomínio do subtipo A. Este, inclusive, parece estar relacionado a quadros mais graves de BVA (McCONNOCHIE et al., 1990; HALL et al., 1990; EVERARD & MILNER, 1992; WALSH et al., 1997). Um estudo em Porto Alegre também evidenciou o predomínio de VRS do subtipo A em pacientes com

doença respiratória em nível ambulatorial e hospitalar durante sete anos não-consecutivos (STRALIOTTO et al., 2001).

### 2.1.3 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos da BVA baseiam-se principalmente na infecção pelo VRS. É das maiores causas de hospitalização em lactentes menores de um ano de idade em todo o mundo, sendo a infecção do trato respiratório inferior mais freqüente nessa faixa etária (LEVY & GRABER, 1997; RUUSKANEN & OGRA, 1993; DARVILLE & YAMAGUCHI, 1998). Somente nos Estados Unidos ocorrem cerca de 90.000 internações anuais por BVA, com um gasto estimado de 3 milhões de dólares (HEILMAN, 1990).

A BVA ocorre em epidemias regulares e anuais durante os meses de inverno e início da primavera. Afeta igualmente ambos os sexos, no entanto, os meninos parecem desenvolver quadros mais graves e necessitam mais de hospitalização (HENDERSON et al, 1979; HEMMING, 1994; HALL, 1999). Aproximadamente 50% das crianças são infectadas pelo VRS no primeiro ano de vida e, até completar o segundo ano, virtualmente todas foram infectadas. Repetidas infecções pelo VRS são freqüentes em qualquer idade, podendo inclusive ocorrer já na epidemia do ano seguinte e pelo mesmo subtipo, uma vez que não confere imunidade definitiva. Em episódios posteriores, o quadro clínico tende a ser mais brando (GLEZEN et al., 1986; WRIGHT et al., 1989; DARVILLE & YAMAGUCHI, 1998; SIMOES, 1999; LANARI et al., 2002).

O VRS é altamente contagioso. Dissemina-se por gotículas e secreção de vias aéreas e permanece viável na superfície de objetos contaminados por até 6 horas. O modo de transmissão mais importante é o contato das mãos infectadas com a mucosa nasal ou ocular. A transmissão por contato direto, via aerossol, parece não ser tão importante (RUUSKANEN

& OGRA, 1993; LEVY & GRABER, 1997; SIMOES, 1999; HALL, 2001). O vírus é eliminado por 5 a 10 dias após o início dos sintomas, mas em pacientes mais jovens ou com infecção grave pode prolongar-se por mais dias (HALL et al. 1976).

Foram identificados vários fatores que, se presentes, aumentam o risco de desenvolver um quadro de BVA: baixo nível socioeconômico, superpopulação domiciliar, exposição à fumaça de cigarro, não ter sido amamentado ao seio materno, desnutrição, permanência em creche, ter irmão mais velho em idade escolar e nascimento nos seis meses que antecedem o mês de pico da epidemia por VRS (GLEZEN et al., 1981; McCONNOCHIE & ROGHMANN, 1986; WELLIVER & WELLIVER, 1993; FISCHER, 1994; AUJARD & FAROUX, 2002; LAW et al., 2002). A presença de altos títulos de anticorpos neutralizantes maternos nas primeiras semanas de vida e o aleitamento materno têm se mostrado como fatores protetores para o desenvolvimento de BVA (HOLBERG et al., 1991; PANITCH et al., 1993; ALBERNAZ, 1997; BULKOW et al., 2002).

Também foram evidenciados fatores de risco para ocorrência de BVA mais grave, com maior necessidade de hospitalização, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e ventilação mecânica (VM): prematuridade, infecção antes de seis meses de vida, malformação cardíaca congênita, imunodeficiência e doença pulmonar crônica, como displasia bronco-pulmonar ou fibrose cística (NAVAS et al., 1992; TISSING et al., 1993; WANG et al., 1995; LAW et al., 2002).

Em 1 a 2% dos casos de BVA há necessidade de hospitalização (LEBEL et al., 1989; WRIGHT et al., 1989; LANARI et al., 2002), sendo 80% no primeiro ano de vida e metade destes casos até 3 meses de vida. Entre os hospitalizados, cerca de 15% necessitam de admissão em UTI e aproximadamente 8% tem evolução desfavorável, necessitando de VM por apnéia ou insuficiência ventilatória (LA VIA et al, 1992; WANG et al., 1996; SIMOES, 1999). A mortalidade situa-se em torno de 1 a 3% dos pacientes hospitalizados. Ocorre

principalmente nos que apresentam alguma condição prévia que aumente o risco de doença grave (SIMOES, 1999). Infecção pelo VRS é incomum no primeiro mês de vida devido à presença dos anticorpos maternos transferidos nas últimas semanas de gestação (RUUSKANEN & OGRA, 1993; LAW et al., 2002). Contudo, no segundo mês de vida podem desenvolver doença muito grave (NAVAS et al., 1992).

Quanto aos dados epidemiológicos locais, FISCHER (1994) estudou 213 pacientes de até 1 anos de idade internados por BVA em um hospital de Porto Alegre. Houve necessidade de admissão em UTI em 17% e de VM em 8% dos casos. Cabe ressaltar que 75% dos pacientes tinham até 4 meses de idade. Entre os achados virológicos, identificou-se VRS em 53% dos pacientes, Parainfluenza em 5% e em 39% o resultado foi negativo.

#### 2.1.4 Patogenia

A lesão das vias aéreas provavelmente resulta da combinação dos efeitos diretos do vírus e indiretos da resposta imune do hospedeiro (PANITCH et al., 1993).

Após a inoculação nas células do trato respiratório superior, a ação do VRS fica restrita à mucosa do epitélio respiratório e não há replicação viral em outros tecidos, com exceção de pacientes com comprometimento significativo da imunidade celular (OGRA, 2000). Descrições histopatológicas relatam necrose das células epiteliais ciliadas e proliferação de células não-ciliadas, infiltrado peribronquiolar de células mononucleares e edema de submucosa. A falta do epitélio ciliado leva ao acúmulo de muco e restos celulares formando tampões (RUUSKANEN & OGRA, 1993; LEVY & GRABER, 1997).

Os efeitos imunomoduladores da infecção pelo VRS resultam do dano ao epitélio respiratório e às células endoteliais, da conseqüente ativação de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e mastócitos e da liberação de mediadores pró-inflamatórios que podem induzir

hiper-reatividade brônquica, como leucotrienos, histamina e proteína catiônica eosinofílica. Há produção aumentada de citoquinas e interleucinas que induzem broncoconstrição e hiper-reatividade. O dano à mucosa do trato respiratório expõe os receptores do sistema nervoso autônomo após a necrose do epitélio e o VRS parece estimular os receptores parassimpáticos, o que também leva a broncoconstrição (FRANKEL & DERISH, 1999).

Outro fator que contribui significativamente é a produção aumentada de IgE específica para o VRS, que interage com os mastócitos promovendo liberação de histamina (EVERARD & MILNER, 1992; OGRA, 2000).

Quanto à imunidade celular, linfócitos T parecem também estar envolvidos na doença, com atividade exacerbada das células T citotóxicas e T helper (EVERARD, 1998).

#### 2.1.5 Fisiopatologia

As alterações da função pulmonar e as manifestações clínicas da BVA decorrem da obstrução das vias aéreas de pequeno calibre. Há formação de tampões nos brônquios e bronquíolos podendo obstruí-los parcial ou totalmente (RUUSKANEN & OGRA, 1993; LEVY & GRABER, 1997; HALL, 2001). A obstrução parcial leva à hiperinsuflação através de mecanismo valvular. O ar entra em um segmento e há resistência à saída na expiração. Na obstrução total, o ar não entra e nem sai, acarretando atelectasia do segmento afetado, prejuízo na relação ventilação-perfusão e conseqüente hipoxemia. O calibre reduzido dos bronquíolos e o fato de os poros e canais de ventilação serem menos desenvolvidos e em menor número no pulmão dos lactentes jovens faz com que a ventilação colateral seja pouco efetiva, favorecendo as atelectasias (OUTWATER & CRONE, 1984; PANITCH et al., 1993; DARVILLE & YAMAGUCHI, 1998). O aumento do trabalho respiratório - taquipnéia e uso

da musculatura acessória - ocorre como mecanismo compensatório ao aumento na resistência das vias aéreas. Os sibilos são resultantes da passagem de ar pelas vias aéreas obstruídas.

#### 2.1.6 Apresentação clínica

As manifestações clínicas iniciais da BVA consistem em sinais de infecção das vias aéreas superiores como obstrução nasal, coriza e febre baixa. Nos dois dias subseqüentes, há comprometimento das vias aéreas inferiores com surgimento de tosse e dispnéia. Ao exame físico podem ser observados sinais variáveis de disfunção ventilatória: taquipnéia, tiragem (subcostal, intercostal e supra-esternal), batimento de asas nasais e, à ausculta pulmonar, presença de sibilos expiratórios e estertores subcrepitantes. Em casos mais graves, pode haver comprometimento circulatório, evidenciado por palidez e perfusão periférica inadequada. A melhora clínica geralmente ocorre depois de transcorridas 48 a 72 horas (McMILLAN et al., 1988; PANITCH et al., 1993).

Hipoxemia é a principal característica da BVA e o sinal mais evidente de gravidade da doença. Antes, era avaliada, subjetivamente, pela presença de cianose e, desde a disponibilidade do oxímetro de pulso, é medida pela saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina (MULHOLLAND et al., 1990; RUUSKANEN & OGRA, 1993; WELLIVER & WELLIVER, 1993).

Apnéia pode ser a única manifestação de infecção pelo VSR em lactentes de até 6 semanas de vida ou em prematuros, mesmo sem doença pulmonar prévia. A causa ainda não está bem estabelecida, mas há hipóteses formuladas de que seria por imaturidade do centro respiratório ou BVA mais grave. A apnéia ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes hospitalizados por BVA (CHURCH et al., 1984; MEERT et al., 1989; KNEYBER et al., 1998; HALL, 1999).

Em alguns pacientes a evolução não é favorável, principalmente na presença de fatores de risco, podendo haver necessidade de oxigênio por um período prolongado e, em alguns casos, suporte ventilatório por apnéia, hipoxemia refratária, hipercapnia progressiva ou disfunção respiratória grave (MEERT et al., 1989; TISSING et al., 1993; DARVILLE & YAMAGUCHI, 1998; HALL, 1999). Infecção bacteriana secundária é rara em pacientes com BVA (HALL et al, 1989; EVERARD & MILNER, 1992).

Por ocasião do início do quadro, é difícil prever a gravidade da evolução. McMILLAN e colaboradores (1988), em estudo retrospectivo, avaliaram parâmetros clínicos, radiológicos e laboratoriais na admissão hospitalar como fatores preditivos do tempo de hospitalização prolongado de pacientes com BVA e nenhum foi efetivo. LEBEL e colaboradores (1989) revisaram pacientes com BVA que necessitaram de suporte ventilatório e encontraram a idade abaixo de três meses como o melhor fator prognóstico para tal desfecho. MULHOLLAND e colaboradores (1990) estudaram, prospectivamente, pacientes com BVA e evidenciaram que a presença de cianose e de estertores crepitante à ausculta pulmonar se correlacionou com necessidade de oxigênio suplementar. Entretanto, saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina (SatHb) inferior a 90% mostrou-se a melhor medida preditiva de tal evento. Este último achado foi igualmente caracterizado no estudo de GREEN e colaboradores (1990). SHAW e colaboradores (1991) demonstraram que SatHb inferior a 95% estaria fortemente associada com doença mais grave. Na pesquisa de FISCHER (1994), alguns sinais associaram-se com maior gravidade: frequência respiratória superior a 70 movimentos por minuto, enchimento capilar lento, cianose de extremidades, tiragem supra-esternal e SatHb inferior a 91%. BROOKS e colaboradores (1999) conduziram estudo em pacientes admitidos em UTI por BVA e não conseguiram identificar fatores prognósticos. KNEYBER e colaboradores (2002) também não obtiveram sucesso em encontrar variável preditiva de gravidade de BVA em estudo prospectivo recente.

### 2.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela apresentação clínica, idade da criança e pela coincidência com o período de epidemia na comunidade.

A identificação viral é feita em secreção de nasofaringe, sendo particularmente importante nos pacientes hospitalizados para promover o isolamento dos casos comprovados (MICHAELS, 1982, SIMOES, 1999). Pode ser realizada por cultura do vírus ou por detecção de antígenos na secreção de nasofaringe. O padrão-ouro para a confirmação diagnóstica é a cultura do vírus. Entretanto, esta técnica tem a desvantagem de ser onerosa e demorada em fornecer o resultado. Atualmente, preferem-se as técnicas que detectam os antígenos na secreção de nasofaringe através de imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais, com sensibilidade e especificidade em torno de 90%. Pelo custo e rapidez em fornecer o resultado, são ideais para triagem dos pacientes hospitalizados que deverão ser isolados (SIMOES, 1999).

O radiograma de tórax não é específico para o diagnóstico de BVA. Pode estar normal ou apresentar alterações, principalmente hiperinsuflação, espessamento das paredes brônquicas, atelectasias e infiltrado intersticial (HALL, 1999).

Nos pacientes hipoxêmicos ou com sinais de disfunção respiratória intensa deve ser colhida gasometria arterial para verificar o grau de insuficiência ventilatória e avaliar necessidade de VM.

### 2.1.8 Tratamento

Atualmente, não se dispõe de tratamento curativo para BVA, somente medidas de suporte para os casos mais graves. Oxigênio suplementar e hidratação endovenosa são os

principais recursos utilizados no tratamento de pacientes hospitalizados por BVA. Monitorização adequada da SatHb é fundamental para identificar os pacientes com hipoxemia (RUUSKANEN & OGRA, 1993; RAKSHI & COURIEL, 1994; DARVILLE & YAMAGUCHI, 1988).

Os broncodilatadores são utilizados com freqüência, contudo, não há dados comprovando sua eficácia (LA VIA et al, 1992). O salbutamol inalatório parece ter efeito em pequeno número de pacientes que respondem a broncodilatadores. Em pacientes hospitalizados, pode-se tentar o uso, inicialmente, e manter somente nos pacientes com resposta favorável (SIMOES, 1999).

A Ribavirina é uma droga antiviral de eficácia controversa, de custo elevado e cuja administração depende de dispositivo específico. Seu uso estaria indicado somente para crianças com fatores de risco bem definidos para BVA grave (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1996).

Assim sendo, o controle de fatores de risco ambientais parece ser alternativa para reduzir a freqüência e a gravidade dos casos de bronquiolite na população (AUJARD & FAROUX, 2002).

#### 2.1.9 Prevenção

Testes de vacina contra o VSR com vírus inativado produziram resultados alarmantes: além de não promover imunização efetiva, a vacina levou a um aumento da morbidade nos pacientes posteriormente infectados com o vírus selvagem (CHIN et al, 1969; EVERARD & MILNER, 1992). Para ser efetiva, a vacina contra o VSR deveria ser administrada logo após o nascimento, promover imunidade mais potente que a induzida pela própria doença para prevenir também as reinfecções e proteger contra os subtipos A e B (HALL, 1999; HALL,

2001; BRICKS, 2001). Devido a todos estes detalhes, ainda não se dispõe de vacina para imunização contra o VSR.

Quanto à imunização passiva, atualmente, há duas alternativas: imunoglobulina específica para o VSR (VRS-IGIV) e anticorpos monoclonais humanizados (palivizumab). A VRS-IGIV é mais cara. Administrada por via endovenosa durante algumas horas, pode provocar hipervolemia e anafilaxia e interferir na imunogenicidade de vacinas como as do sarampo, varicela, rubéola e caxumba. O palivizumab tem menor custo e maior título de anticorpos comparado a VRS-IGIV, é administrado via intramuscular, não tem efeitos adversos e não interfere com o esquema vacinal. Devido às vantagens, atualmente, o uso do palivizumab é o preferido. As indicações de uso são bem específicas, restritas principalmente a crianças com displasia broncopulmonar e prematuras (BRICKS, 2001).

Para prevenir disseminação intra-hospitalar, os pacientes com VSR identificado devem ser isolados e a principal medida a ser tomada pela equipe que atende a estes pacientes é a lavagem rigorosa das mãos (LEVY & GRABER, 1997).

#### 2.1.10 Morbidade a longo prazo

Muitos pacientes têm o único episódio de sibilância durante a BVA. Recuperam-se completamente e sem qualquer outro sinal de comprometimento respiratório no futuro. No entanto, algumas crianças têm episódios recorrentes de sibilância após a BVA, outras apresentarão o quadro clássico de asma brônquica posteriormente (WELLIVER & WELLIVER, 1993; SIMOES, 1999). Há controvérsias se a infecção viral seria responsável por algum dano ao pulmão ou se já existiriam alterações prévias na via aérea das crianças que têm sintomas posteriores (EVERARD & MILNER, 1992). Formularam-se várias hipóteses para explicar a ocorrência de broncoespasmo após quadro de BVA: produção de IgE

específica contra o vírus respiratório, resposta alterada das células T helper, dano causado ao epitélio respiratório, alteração na regulação do tônus da musculatura brônquica e produção exagerada de mediadores inflamatórios (FISCHER et al., 2002).

Um único episódio de BVA parece ser fator de risco para desenvolvimento de hiperreatividade brônquica e alteração da função pulmonar até 10 anos após (McCONNOCHIE & ROGHMANN, 1984; PANITCH et al., 1993; KHOSHOO et al, 2002). ALBERNAZ e colaboradores (2000) encontraram prevalência de sibilância recorrente em 62% dos pacientes de uma coorte com hospitalização prévia por bronquiolite.

Algumas crianças acometidas por BVA grave evoluem com seqüelas ventilatórias persistentes e severas, que caracterizam a bronquiolite obliterante pós-infecciosa. Ocorre processo inflamatório e fibrose, levando a obstrução grave das vias aéreas inferiores sem resposta aos recursos terapêuticos. Entre os vírus que causam a BVA, o mais comumente associado a esta complicação é o Adenovirus (TEPER et al., 2002).

A melhor opção para evitar a morbidade pós-bronquiolite é a prevenção da própria infecção viral e dos fatores associados à evolução desfavorável (KHOSHOO et al, 2002).

## 2.2 FUMO PASSIVO

### 2.2.1 Aspectos históricos do tabagismo

O tabaco é uma planta da espécie *Nicotiana tabacum*, originária do continente americano onde cresce há milhares de anos. É utilizada com propósitos culturais e sociais sob diversas formas.

Há desenhos do século I registrando o fumo de rolos feitos com folhas de tabaco pelos povos da América do Sul e Central. Os europeus tiveram o primeiro contato com o tabaco quando os nativos ofereceram as folhas da planta a Cristóvão Colombo no ano de 1492. No século XVI, o tabaco começou a ser cultivado na Europa e consumido, inicialmente, em cachimbos. A fabricação de cigarros só aparece no século XIX (BORIO, 2001).

Os primeiros relatos médicos sobre consumo de tabaco e desenvolvimento de neoplasias ocorreram já no final do século XVIII. Em 1826, a nicotina foi isolada e estudos farmacológicos concluíram tratar-se de substância prejudicial ao organismo (BORIO, 2001).

No século XX, o fumo consolidou-se mundialmente em todas as faixas da sociedade, objetivando, principalmente, o prazer decorrente dos seus efeitos estimulantes. No entanto, comprovou-se que o consumo de cigarros estava relacionado a efeitos deletérios como dependência a longo prazo e desenvolvimento de várias doenças respiratórias, cardiovasculares e neoplasias (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE, 1964; MACKAY & ERIKSEN, 2002).

Nas últimas três décadas cresce a preocupação com os fumantes passivos – indivíduos não-fumantes em contato involuntário com produtos da combustão de cigarro em ambientes fechados (JARVIS et al., 1983; ROSEMBERG, 1985; FIELDING & PHENOW, 1988; JAAKKOLA & JAAKKOLA, 1997). As crianças são as principais vítimas de tabagismo

passivo, muitas vezes, desde a vida intra-uterina, sendo o fumante, normalmente, um de seus pais.

### 2.2.2 Epidemiologia

O tabagismo é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo contemporâneo. É observada associação inversa do tabagismo com o nível sócio-econômico (MOREIRA et al., 1995). Mundialmente, estima-se que 47% dos homens e 12% das mulheres fumem (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996). Há predomínio de tabagistas do sexo masculino. Em algumas regiões específicas, devido a fatores culturais, a prevalência de fumo tem uma discrepância muito importante entre homens e mulheres. Em Hong Kong, na China, 34% dos homens e apenas 5% das mulheres fumam (LAM et al., 2001). Por outro lado, na Noruega, Suécia e Nova Zelândia as mulheres fumam mais que os homens (MACKAY & ERIKSEN, 2002). Estudo com dados de prevalência de tabagismo em 139 países, no ano de 1995, encontrou uma prevalência global de 29% (JHA et al., 2002). Em estudo transversal realizado em Porto Alegre, RS, no ano de 1988, POHLMANN e colaboradores (1991) encontraram prevalência de tabagismo de 42%. No início da década seguinte, no mesmo município, o estudo de MOREIRA e colaboradores (1995) evidenciou prevalência de tabagismo na população adulta urbana de 35%. O estudo mais recente foi conduzido no ano de 1995 em vários municípios do Rio Grande do Sul e a prevalência de tabagismo encontrada foi de 27,4% (OLIVEIRA NETTO, 1998).

A prevalência de fumo passivo é variável na literatura, desde 11 até 70% (GREENBERG et al, 1989; WRIGHT et al, 1991; MANNINO et al, 1996; PIRKLE et al., 1996; GERGEN et al., 1998; HOPPER & CRAIG, 2000). Dados de 7680 crianças entre 2 meses e 5 anos de idade incluídas no estudo NHANES III - *Third National Health and*

*Nutrition Examination Survey*, conduzido de 1988 até 1994 nos Estados Unidos, evidenciaram que 38% conviviam com pelo menos um fumante em casa e 24% das mães destas crianças haviam fumado durante a gravidez (GERGEN et al., 1998).

Na Inglaterra, durante dez anos, a exposição de crianças em idade escolar a fumo foi acompanhada anualmente através de informações sobre tabagismo dos pais complementadas por dosagem de marcador biológico. Ao longo dos anos notou-se queda significativa dos níveis do metabólito da nicotina entre os filhos de não-fumantes, indicando redução progressiva da exposição no meio ambiente. Entre os filhos de fumantes, a redução também vem ocorrendo, mas em menor monta (JARVIS et al, 2000).

Quanto a dados locais, em 1993 detectou-se em Pelotas, RS, prevalência de tabagismo passivo de 33% em crianças abaixo de seis meses de idade (ALBERNAZ, 1997). Em 1997, em Rio Grande, RS, um estudo transversal sobre doenças agudas das vias aéreas inferiores e a influência de fatores ambientais demonstrou que em 63% dos domicílios havia pelo menos um fumante (PRIETSCH et al., 2002).

A tabela 1 mostra dados relativos à exposição de crianças a fumo passivo e prevalência de tabagismo na população adulta em alguns países (MACKAY & ERIKSEN, 2002). Poucos locais têm informações sobre prevalência de fumo passivo e, além disso, freqüentemente os dados são provenientes de pesquisas em uma determinada região ou cidade de cada país. A prevalência de fumo passivo em crianças variou desde 29% no Peru até 68,9% em Cuba. Não foram apresentados dados brasileiros sobre tabagismo passivo, somente sobre prevalência de fumo na população adulta.

**Tabela 1 – Prevalência de fumo na população adulta e crianças expostas a fumo passivo**

Países	Fumo na população adulta			Fumo passivo em crianças
	<i>total</i>	<i>homens</i>	<i>mulheres</i>	
África do Sul	26,50%	42%	11%	<b>43,60%</b>
Argentina	40,40%	46,80%	34%	<b>68,20%</b>
Bolívia	30,40%	42,70%	18,10%	<b>46%</b>
Brasil	33,80%	38,20%	29,30%	-
Chile	22,20%	26%	18,30%	<b>57%</b>
China	35,60%	66,90%	4,20%	<b>53%</b>
Costa Rica	17,60%	28,60%	6,60%	<b>32,80%</b>
Cuba	37,20%	48%	26,30%	<b>68,90%</b>
Estados Unidos	26,30%	25,70%	21,50%	<b>42,10%</b>
Filipinas	32,40%	53,80%	11%	<b>58,20%</b>
Índia	16%	29,40%	2,50%	<b>34,30%</b>
Indonésia	31,40%	59%	3,70%	<b>63%</b>
México	34,80%	51,20%	18,40%	<b>45,50%</b>
Nigéria	8,60%	15,40%	1,70%	<b>34,30%</b>
Peru	28,60%	41,50%	15,70%	<b>29%</b>
Polônia	34,50%	44%	25%	<b>67%</b>
Rússia	36,50%	63,20%	9,70%	<b>55,30%</b>
Venezuela	40,50%	41,80%	39,20%	<b>43,50%</b>

Fonte: The Tobacco Atlas, WHO, 2002.

### 2.2.3 Fumaça do cigarro

A fumaça do cigarro provém da sua combustão. Composta por elementos voláteis e particulados, tem duas fontes: a corrente principal e a secundária. O fumo do cigarro aspirado pelo fumante constitui a corrente principal, que atravessa a coluna de tabaco e o filtro, difunde-se nos pulmões em concentração elevada e a seguir é expelida em aerossol. A fumaça que evola-se da ponta do cigarro é a corrente secundária, que propaga-se na atmosfera ambiental sendo inalada por fumantes e não-fumantes. Cerca de 85% do fumo ambiental é constituído pela corrente secundária. Seus elementos particulados são de menor diâmetro, permanecem muito tempo em suspensão e atingem facilmente os alvéolos. A fumaça da corrente principal e da secundária são similares em termos de composição química, mas diferem em relação à concentração dos componentes específicos. Grande parte dos compostos orgânicos lesivos ao aparelho respiratório e das substâncias carcinogênicas encontram-se na corrente secundária em maiores concentrações, pois a queima do cigarro ocorre em temperatura inferior à proporcionada pelas tragadas dos fumantes (WEISS et al, 1983; NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1986; FIELDING & PHENOW, 1988; RICKERT, 1999). Nos cigarros com filtro, há redução da emissão dos componentes da fumaça da corrente principal, enquanto a composição da secundária permanece inalterada. O fumante passivo inala tanto a fumaça da corrente secundária como a da principal exalada pelo fumante ativo (COULTAS et al., 1990; BENOWITZ, 1996; JAAKKOLA & JAAKKOLA, 1997).

Há mais de 4500 substâncias voláteis e elementos particulados suspensos inaláveis contidos na fumaça do cigarro. O monóxido de carbono, nicotina, amônia, acroleína, acetona e óxidos de nitrogênio são os componentes principais. Estes causam, primariamente, efeitos agudos como irritação do trato respiratório e comprometimento da atividade mucociliar. A nicotina é a substância que mais determina dependência. Também há uma série de substâncias

carcinógenas como alcatrão, nitrosaminas, formaldeído e benzo[*a*]pireno (WEISS et al, 1983; FIELDING & PHENOW, 1988; JAAKKOLA & JAAKKOLA, 1997).

A concentração ambiental dos componentes da fumaça do cigarro varia muito e depende de inúmeras circunstâncias: condições de ventilação e tamanho do ambiente, tempo, quantidade e tipo de cigarro consumido, além do número de fumantes ativos e passivos. A dose absorvida por cada indivíduo exposto simultaneamente a uma concentração idêntica de fumaça em um ambiente também é variável de acordo com vários fatores, como idade, sexo, nível de atividade, frequência respiratória e volume de ar corrente no momento da exposição (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1986; GREENBERG et al., 1989; COULTAS, 1990; REESE et al, 1992; MARTIN et al., 2001).

Espera-se grande número de pessoas expostas involuntariamente a fumo em locais onde a prevalência de tabagismo seja elevada, onde não haja legislação restringindo o fumo em ambientes fechados e em residências pequenas ou com muitos moradores onde o hábito de fumar seja permitido.

#### 2.2.4 Estimativa de exposição a fumo

Nos últimos 30 anos, vários estudos epidemiológicos têm sido realizados para avaliar efeitos do fumo, seja de forma ativa ou passiva. Em alguns casos, esta exposição é avaliada tão somente por meio de questionários, mas a análise dos efeitos da exposição passiva a fumo requer o conhecimento dos constituintes da fumaça do cigarro e também uma medida quantitativa desta exposição (WEISS et al, 1983).

#### 2.2.4.1 Questionários

Os questionários fornecem dados como o número de fumantes ativos, o número de cigarros consumidos e a duração da exposição. Os estudos em crianças normalmente referem se um ou ambos os pais fumam e a quantidade de cigarros fumada. Os resultados do questionário são imprecisos e limitados por dependerem da memória do entrevistado e da disposição em admitir o tabagismo, uma vez que é pouco aceitável expor uma criança à fumaça de cigarro (COULTAS et al., 1990; GREENBERG et al., 1991; NAFSTAD et al., 1995; JAAKKOLA & JAAKKOLA, 1997; MATT et al., 1999). Além do mais, não é possível avaliar o efeito exercido pelas condições do ambiente onde ocorre a exposição, fator determinante da concentração da fumaça, nem precisar a quantidade absorvida pelo indivíduo fumante passivo. As informações do questionário e as medidas ambientais ou biológicas, na verdade, são complementares, pois a interpretação adequada dos dados mensurados depende de informações sobre o contexto da exposição e controle de possíveis fatores confundidores (HOVELL et al., 2000). Caso os pais fumem, porém sejam rigorosos em relação ao contato e nunca o façam no mesmo ambiente da criança, esta pode não inalar fumaça do cigarro e, mesmo convivendo com tabagistas, não ser fumante passiva.

Dois estudos em Emergências Pediátricas nos Estados Unidos avaliaram a exposição a fumo passivo. No estudo com informação fornecida por questionário, a prevalência foi de 41% e, no estudo em que também foi dosado marcador biológico, 68% admitiram ser a criança fumante passiva (CHANG et al, 2000; MAHABEE-GITTENS, 2002). Outro estudo comparando a informação dos pais e dosagem do metabólito na urina também demonstrou correlação entre os dados. O confronto da informação fornecida com o exame laboratorial provavelmente aumente a veracidade das informações (MATT et al., 1999).

#### 2.2.4.2 Monitores ambientais

Os monitores ambientais medem a concentração dos constituintes da fumaça de cigarro onde supostamente ocorra exposição. Indica a presença de fumo e o grau de contaminação do local, porém não fornece medida direta de exposição individual. A nicotina e os elementos particulados suspensos inaláveis são os marcadores mais utilizados para a detecção de fumaça de cigarro em ambientes fechados.

A nicotina está presente em grande quantidade na fumaça de cigarro e é específica. Com exceção aos locais do processamento do tabaco, qualquer concentração aérea de nicotina pode ser atribuída a fumo. No entanto, estudos em câmaras fechadas evidenciaram que a nicotina permanece menos tempo em suspensão comparada aos outros componentes. Logo, sua medida pode subestimar a concentração da fumaça de cigarro no ambiente. Já os elementos particulados suspensos inaláveis são liberados em grandes quantidades e permanecem mais tempo no meio ambiente, mesmo em locais ventilados e onde houve pouco fumo. Têm como limitação o fato de não serem específicos, pois são produzidos em menores quantidades por combustão de outras fontes como lareiras, fogões a gás ou a lenha e aquecedores a querosene (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1986).

#### 2.2.4.3 Marcadores biológicos

Marcador biológico se refere a uma substância exógena ou seu metabólito que pode ser determinado em algum compartimento do organismo como células, tecidos, ar expirado, fluidos - sangue, urina e saliva - ou no cabelo. A detecção do marcador biológico indica que houve exposição e absorção de determinada substância pelo organismo. Postularam-se critérios para validação de marcadores biológicos de exposição a fumo: deve ser específico

para fumo, facilmente detectável, emitido em quantidades similares pelos vários tipos de cigarros e correlacionar-se com os outros componentes da fumaça do cigarro (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1986). Os marcadores biológicos de exposição a fumo passíveis de determinação são o monóxido de carbono no ar expirado, a carboxiemoglobina, o tiocianato, a nicotina e a cotinina. Os três primeiros não são específicos para a fumaça de cigarro, a nicotina tem meia-vida muito curta – 2 horas – e a cotinina é a substância de melhor aplicação para este fim (JARVIS et al., 1983; GREENBERG et al., 1984; MATSUKURA et al., 1984; FIELDING & PHENOW, 1988; MARBURY et al., 1993). A maior limitação de todos estes marcadores biológicos é a capacidade de estimar somente exposição recente (BENOWITZ, 1999).

Para avaliar o risco à saúde, principalmente de não-fumantes, o ideal seria determinar a exposição a fumo em condições ambientais usuais. Em estudo com adultos não-fumantes submetidos por 2 horas à poluição tabágica em um bar, foram determinados monóxido de carbono no ar expirado, nicotina e cotinina no sangue, urina e saliva antes e após a exposição. Os dados obtidos sugerem que a fração de nicotina absorvida por um indivíduo não-fumante nestas condições varia entre um décimo a um terço da quantidade absorvida por quem fume um cigarro (JARVIS et al., 1983).

A nicotina é uma substância química presente em todos os produtos derivados do tabaco. É extremamente hidrossolúvel, está em fase particulada na corrente principal e em fase gasosa na corrente secundária. Cerca de 75% da quantidade de nicotina emitida pela queima do cigarro está presente na corrente secundária. É inalada e altamente absorvida no trato respiratório de indivíduos não-fumantes, circula na corrente sanguínea e passa por vários órgãos, incluindo fígado e rins. Cerca de 5 a 10% da nicotina absorvida é diretamente excretada na urina e a maior parte é convertida no fígado em vários metabólitos (BENOWITZ, 1996).

A cotinina é o principal produto resultante do metabolismo hepático da nicotina. Sua concentração em fluidos biológicos tem sido o marcador mais largamente utilizado para determinar a exposição a fumo passivo por ter altas sensibilidade e especificidade (BENOWITZ, 1999). Dá idéia da absorção da fumaça de cigarro do ambiente, tem elevada correlação com o relato de exposição a fumo nos últimos dias e distingue bem indivíduos fumantes e não-fumantes (MATSUKURA et al., 1984; CHILMONCZYK et al., 1990; GREENBERG et al., 1991; REESE et al., 1992). BOWMAN e colaboradores (1959) identificaram a excreção de compostos piridínicos por fumantes e publicaram o primeiro relato sobre a cotinina.

A concentração sérica da cotinina é a que melhor reflete a absorção da nicotina, mas o nível nos demais fluidos biológicos tem boa correlação entre si ( $r > 0,8$ ), logo, a escolha depende mais de questões práticas do que farmacocinéticas (JARVIS et al., 1988; JARVIS, 1999; MATT et al., 1999). A concentração da cotinina salivar é semelhante a da cotinina sérica, já a urinária é seis vezes maior (BENOWITZ, 1999). O sangue envolve as dificuldades da venopunção e causa ansiedade ao paciente. A saliva é fácil de ser coletada somente em adultos e crianças maiores, pois exige cooperação do indivíduo. A urina é o material preferido para estudos epidemiológicos e para a determinação de cotinina em crianças por ser mais conveniente e de colheita não-invasiva. A meia-vida da cotinina urinária dura 20 horas em adultos. Em crianças é mais longa, dependendo da idade: 60 horas em lactentes abaixo de 18 meses e 40 horas em crianças maiores (U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1992).

Para a dosagem de algumas substâncias em amostras de urina é desejável uma padronização devido à diferença da diluição da urina de cada paciente. Este ajuste é feito pela relação entre a concentração da substância em questão e a concentração da creatinina na mesma amostra de urina, sendo o resultado da dosagem este quociente em nanogramas por

miligrama de creatinina (ng/mg). Embora a determinação da cotinina urinária sem o ajuste pela creatinina também tenha resultado em dados significativos (FRIED et al., 1995), a cotinina ajustada fornece medida mais estável de exposição a fumo e correlaciona-se melhor com a exposição referida (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1986; WALL et al., 1988; THOMPSON et al., 1990; MARBURY et al., 1993).

A cotinina pode ser determinada por radioimunoensaio (RIE) ou cromatografia. A técnica de RIE consiste em uma reação entre antígeno e anticorpo medida através da interação com um radioisótopo. É baseada na competição entre o antígeno marcado e o não marcado pela ligação em número limitado de sítios de um anticorpo específico durante determinado tempo. Esta reação é mensurada através do contador da emissão de radiação produzida neste processo. A sensibilidade é de 1 a 2ng/ml, mas a especificidade é variável pois pode também detectar outros metabólitos da nicotina (LANGONE et al., 1973). A cromatografia líquida e a cromatografia gasosa para cotinina são técnicas mais dispendiosas e demoradas, ainda não desenvolvidas em nosso meio, e que exigem equipamento mais sofisticado. No entanto, têm maior sensibilidade e especificidade (JARVIS, 1999).

BIBER e colaboradores (1987) conduziram um estudo interlaboratorial com dados de onze laboratórios em seis diferentes países a fim de comparar os resultados de análise de nicotina e cotinina no soro e na urina por RIE e cromatografia. Apesar de ambas as técnicas discriminarem bem os fumantes dos não fumantes, houve grande variabilidade dos resultados absolutos entre os laboratórios, principalmente na cotinina urinária, cujos resultados determinados por RIE eram 60% superiores comparados aos da cromatografia devido a menor especificidade e detecção de outros metabólitos da nicotina também.

Não há unanimidade em relação ao uso da cotinina como marcador biológico de exposição a fumo. Os impasses residem na possibilidade de haver variações farmacocinéticas interpessoais e mesmo individuais ao longo do tempo (JAAKKOLA & JAAKKOLA, 1997;

RICKERT, 1999; HOVELL et al., 2000). Cada pessoa converte porcentagens diferentes de nicotina em cotinina, variando de 55 a 92%, e também há diferença na velocidade de metabolização e excreção (BENOWITZ, 1996). Além disso, os diferentes fluidos biológicos têm concentrações de cotinina que se correlacionam bem, mas cujos valores não são iguais e as várias técnicas laboratoriais disponíveis também variam em sensibilidade e especificidade, determinando limitação na comparação entre os estudos (HOVELL et al., 2000). Também foi observado que alguns alimentos contêm pequenas quantidades de nicotina, como tomate, batata, couve-flor, berinjela e chá preto. Contudo, o nível de aumento da excreção do marcador no indivíduo que consuma os alimentos em porções regulares seria irrisório e insuficiente para classificá-lo erroneamente (BENOWITZ, 1996). Notou-se que em alguns estudos os fumantes passivos expostos a baixos níveis de poluição tabágica ambiental podem ter concentrações de cotinina semelhantes às de não-expostos, limitando a avaliação nestes casos (RICKERT, 1999; CALLAIS et al., 2003).

PETERSON e colaboradores (1997) acompanharam uma coorte de recém-nascidos até os dois anos de idade através de visitas domiciliares periódicas e dosagens seriadas de cotinina urinária por RIE e concluíram que uma única dosagem não seria suficiente para avaliar precisamente a exposição involuntária a fumo, uma vez que reflete somente a exposição dos últimos dias. Para fins de triagem e diferenciação entre expostos e não-expostos uma medida de cotinina urinária ajustada pela creatinina seria adequada. O ponto de corte para a cotinina ajustada neste estudo foi de 32 ng/mg de creatinina. Observou-se que vários pacientes cujos pais afirmaram ser não-fumantes tinham cotinina elevada, sugerindo que outras fontes de exposição também são importantes - visitas e outros familiares cuja convivência seja intermitente ou deslocamentos da criança para locais onde entre em contato com fumo.

GREENBERG e colaboradores (1984) dosaram, através de RIE, as concentrações de cotinina e nicotina na saliva e na urina de lactentes abaixo de dez meses de idade. As concentrações foram significativamente maiores no grupo de expostos comparado ao de não-expostos a fumo e a cotinina ajustada foi o melhor indicador de exposição crônica, tendo sido considerado um ponto de corte de 40 ng/mg de creatinina.

HENDERSON e colaboradores (1989) avaliaram a correlação entre exposição a fumo medida pelo nível de nicotina no ar ambiente e a cotinina ajustada em crianças de 11 meses a 5 anos de vida. Nesta amostra o nível de cotinina ajustada de 30 ng/mg de creatinina foi o que melhor correlacionou-se com a exposição a fumo, sendo que a cotinina urinária também foi dosada por RIE.

CHILMONCZYK e colaboradores (1990) avaliaram fumo passivo em lactentes de três a oito semanas de vida através da cotinina urinária determinada por RIE e consideraram a concentração de cotinina de 10 ng/ml, sem o ajuste pela creatinina, como indicativa de exposição a fumo.

Na avaliação de fumo passivo em lactentes de mães fumantes amamentados ao seio através de dosagem de marcador biológico deve ser levada em conta a elevada concentração de cotinina no leite materno de mulheres fumantes (SCHWARTZ-BICKENBACH et al., 1987; LABRECQUE et al., 1989; GREENBERG et al., 1991, MATT et al., 1999). Logo, é esperado que a cotinina urinária destas crianças seja elevada devido à absorção pela exposição ambiental ao fumo e também pela ingestão dos componentes tóxicos através do leite materno. Os níveis de cotinina urinária de lactentes de mães fumantes alimentados com mamadeira são comparativamente inferiores aos de lactentes amamentados (CHILMONCZYK et al., 1990; MASCOLA et al., 1998). LUCK & NAU (1985) não observaram diferença significativa entre os grupos, mas o tamanho da amostra incluída era pequeno (dez no grupo da mamadeira e nove no grupo do leite materno).

Atualmente, é consenso que a forma ideal de avaliação de exposição involuntária a fumo, principalmente em estudos epidemiológicos na população pediátrica, inclui o uso tanto de questionários como de um marcador biológico como a cotinina. Estes dois elementos são complementares e um ajuda a suprir as limitações do outro.

### 2.2.5 Patogenia

O mecanismo pelo qual a fumaça do cigarro provoca alterações nas vias aéreas ainda não é completamente esclarecido. Sabe-se que em tabagistas ocorre hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas do trato respiratório levando ao aumento da produção de muco e sintomas como tosse crônica produtiva. Nas vias aéreas de menor calibre e no parênquima pulmonar há número aumentado de células inflamatórias que liberam produtos tóxicos e levam à destruição das paredes alveolares (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1986).

### 2.2.6 Exposição intra-uterina a fumo

Já é bem conhecida a relação entre exposição a fumo durante a gravidez, retardo de crescimento fetal intra-uterino e baixo peso de nascimento da criança. Este efeito, provavelmente, é conseqüente ao comprometimento da oferta de oxigênio ao feto, devido ao aumento do nível de carboxihemoglobina no sangue materno. Após a inalação da fumaça do cigarro, o monóxido de carbono liga-se avidamente à hemoglobina reduzindo sua capacidade de carrear oxigênio. Demais elementos tóxicos do fumo presentes na corrente sanguínea materna atravessam a placenta e atingem a circulação do feto. É possível detectar nicotina, cotinina e tiocianato no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico. Isto ocorre, principalmente, em mães fumantes, mas também é esperado em mães expostas regularmente a

fumo passivo (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1986; SAMET, 1999). No entanto, é difícil distinguir o efeito isolado do fumo no período pré e pós-natal. As mães que fumaram durante a gravidez habitualmente mantêm o hábito após o nascimento da criança (WRIGHT et al., 1991, SAMET & LANGE, 1996; COOK & STRACHAN, 1999; STEIN et al., 1999; JAAKKOLA & JAAKKOLA, 2002).

Em uma coorte no Reino Unido em 1970, 48% das mães entrevistadas fumaram durante a gravidez. Apenas 8% deixaram de fazê-lo nos cinco anos seguintes. O risco da criança ter doença respiratória baixa ou de ser hospitalizada por doença respiratória foi tão elevado no grupo em que as mães fumaram na gravidez e pararam após o nascimento, quanto no grupo em que as mães continuaram fumando. Já nas crianças expostas a fumo somente após o nascimento, o aumento na incidência dos desfechos estudados não foi estatisticamente significativo. Os autores sugeriram que exposição intra-uterina a fumo teria um efeito independente e mais importante do que fumo passivo pós-natal como fator de risco para a criança desenvolver doença respiratória baixa até cinco anos de vida (TAYLOR & WADSWORTH, 1987).

Por outro lado, há locais onde a prevalência de fumo entre as mulheres é muito baixa por motivos culturais, logo, pesquisas com essas populações fornecem resultados isentos do efeito do fumo materno durante a gestação. Na pesquisa de CHEN e colaboradores (1986) realizada em Shangai, foram incluídas 1058 crianças e nenhuma das mães era fumante. Mesmo eliminando totalmente o efeito do fumo materno pré e pós-natal, houve associação estatisticamente significativa do fumo paterno com necessidade de hospitalização no primeiro episódio de doença respiratória em crianças até 18 meses de vida, sugerindo que a exposição ambiental pós-natal realmente exerça efeito. Também na China, JIN & ROSSIGNOL (1993) estudaram uma coorte onde 1007 crianças foram acompanhadas nos primeiros 18 meses de vida e nenhuma das mães era tabagista. A incidência de doença respiratória foi de 11% em

crianças de lares sem fumantes e 22% nas de lares com pelo menos um fumante de 20 ou mais cigarros por dia. O risco relativo do efeito do fumo passivo pós-natal na incidência de doença respiratória foi de 1,6 (IC 95% 1,2-2,2). Cabe ressaltar possível efeito de fatores de confusão: em primeiro lugar, na China as residências têm área muito reduzida, o que por si só altera a concentração ambiental da fumaça do cigarro, em segundo lugar, apesar da alta prevalência de fumo entre os homens - cerca de 70 % - o pai geralmente trabalha fora e passa parte do dia longe da criança e, finalmente, em nenhum destes estudos foi determinado marcador biológico de exposição a fumo. Desta forma, mesmo sabendo a quantidade diária consumida pelo fumante, é impossível avaliar a quantidade de fumaça absorvida pela criança. Com a elevada prevalência de fumo paterno em residências de dimensões reduzidas, mesmo sem as mães fumarem, provavelmente ficaram involuntariamente expostas durante a gravidez a elevadas concentrações de fumo. Há poucos estudos sobre exposição a fumo passivo na gestação e repercussões fetais.

O *Tucson Children's Respiratory Study* apresenta dados de uma década de acompanhamento e mostrou que tabagismo materno no período pré-natal relacionou-se significativamente com ocorrência de sibilância nos três primeiros anos de vida, com redução deste efeito após. Exposição a fumo após o nascimento, tanto materno quanto paterno, não aumentou o risco de sibilância (STEIN et al., 1999).

### 2.2.7 Fumo passivo e doenças respiratórias em crianças

Atualmente, o tabagismo deve ser considerado também um problema pediátrico. É preocupante o fato de que as limitações ao fumo impostas pela legislação praticamente não alterem a exposição infantil. Esta população geralmente é exposta à poluição tabágica ambiental no seu próprio domicílio. Sabidamente, mãe tabagista é a maior fonte de exposição a fumo para uma criança, não só na vida intra-uterina, mas também pela estreita convivência entre mãe e filho nos primeiros anos de vida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; JAAKKOLA & JAAKKOLA, 2002). MARBURY e colaboradores (1993) evidenciaram que a informação de tabagismo materno tem melhor capacidade preditiva da exposição a fumo que o número total de cigarros fumados em casa.

Os primeiros artigos sobre a possibilidade de vínculo entre exposição a fumo e desenvolvimento de doenças respiratórias na infância datam de quase 30 anos atrás: COOLEY e colaboradores (1974) demonstraram que crianças expostas a fumo apresentavam maior incidência de bronquite e pneumonia quando comparadas a controles não expostos. HARLAP & DAVIES (1974) evidenciaram ser o número de internações por problemas respiratórios em crianças significativamente maior naquelas cujas mães fumavam. Hoje há consenso quanto ao risco de ocorrência de determinadas doenças em crianças como consequência à exposição involuntária a fumo, como otite média aguda, síndrome da morte súbita do lactente, exacerbações de asma brônquica e doenças respiratórias baixas (FERGUSON et al, 1980; PEDREIRA et al, 1985; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1986; NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1986; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1986; GREENBERG et al, 1989; WRIGHT et al, 1991; STODDARD & MILLER, 1995; DIFRANZA & LEW, 1996), mesmo que algumas pesquisas não tenham confirmado tais associações (LEBOWITZ & BURROWS, 1976). As

evidências apontam para maior influência do fumo materno. Além disso, as crianças expostas à poluição tabágica ambiental, além das infecções respiratórias favorecidas por esta condição, podem evoluir com seqüelas anatômicas e funcionais no trato respiratório (BURCHFIEL, 1986). Um estudo americano estimou em 4,6 bilhões de dólares o custo resultante de atendimento médico-hospitalar a crianças doentes cuja morbidade foi causada por exposição a fumo (ALIGNE & STODDARD, 1997).

Os efeitos do tabagismo passivo são marcados, principalmente, nos primeiros anos de vida, seja por maior exposição, maior suscetibilidade ou ambas (COLLEY et al., 1974; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1986; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1986; SCHENKER et al., 1983; FERGUSSON et al., 1985; CHEN et al., 1986; BURCHFIEL et al., 1986; DUFF et al., 1993; STODDARD & MILLER, 1995; BAKOULA et al., 1995). As crianças menores passam grande parte do tempo confinadas no domicílio em companhia de adultos e, embora os pais não fumem, as crianças podem estar expostas a fumo de outras fontes. Na amostra de HOPPER E CRAIG (2000), 27% dos filhos de pais não fumantes tinham contato regular com fumo, sendo que as principais fontes eram os avós.

O estudo NHANES III avaliou o efeito do tabagismo passivo em crianças de até seis anos de idade, no entanto, os desfechos baseavam-se nos relatos dos familiares e incluíam episódios de asma, bronquite e sintomas respiratórios variados ocorridos em no mínimo três episódios durante os últimos 12 meses. No grupo de crianças de até dois anos de idade houve associação estatisticamente significativa entre exposição a fumo e mais de três episódios de sibilância no ano. Acima desta faixa etária, houve associação somente em pacientes asmáticos ou expostos a fumo de 20 ou mais cigarros por dia (GERGEN et al., 1998). STODDARD & MILLER (1995) também encontraram associação entre sibilância e exposição a fumo materno, principalmente em crianças com idade inferior a dois anos. FORASTIÈRE e

colaboradores (1992) analisaram o efeito do fumo passivo e da poluição atmosférica em crianças e houve relação de ambos com aumento de sintomas respiratórios e da incidência de infecções respiratórias baixas, incluindo BVA.

Os dados relacionados à quantidade de cigarros fumada na presença da criança são conflitantes. WRIGHT e colaboradores (1991) encontraram associação entre fumo materno de 20 ou mais cigarros por dia e incidência aumentada de doença respiratória no primeiro ano de vida das crianças. Isto não foi evidenciado nas crianças que freqüentavam creche e passavam menos tempo em companhia da mãe. Embora sendo um fator de risco para o desenvolvimento de doença respiratória, neste estudo, a permanência em creche teve efeito protetor no caso de a mãe ser tabagista pesada. CHEN e colaboradores (1986) detectaram que fumo de 10 ou mais cigarros por dia pelo pai aumentou o risco da criança necessitar de hospitalização por ocasião da sua primeira doença respiratória.

HARLAP & DAVIES (1974) encontraram em lactentes de 6 a 9 meses de idade risco aumentado e diretamente proporcional ao número de cigarros fumados pela mãe de necessitar de hospitalização por pneumonia e bronquite. Filhos de mães tabagistas tiveram taxa de admissão 28% maior que os filhos de não-fumantes.

Em Michigan, nos Estados Unidos, *The Tecumseh Community Health Study* avaliou a exposição a fumo em crianças e adolescentes na década de 60. Observou-se que 62% eram fumantes passivos. Em 31% destes tanto o pai quanto a mãe eram tabagistas e a chance de desenvolver sintomas respiratórios foi 1,5 a 2 vezes maior que nos não-expostos (BURCHFIEL et al., 1986).

MARGOLIS e colaboradores (1997) confirmaram a associação entre exposição a fumo de mais de 10 cigarros por dia e uma incidência aumentada de doença respiratória baixa no primeiro ano de vida em uma coorte de crianças americanas. Após o ajuste para fatores de

confusão, não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre a concentração da cotinina urinária e incidência de doença respiratória.

CHANG e colaboradores (2000) estudaram crianças de 2 meses a 16 anos admitidas com quadro de sibilância e controles sem doença respiratória e avaliaram fumo passivo através de questionário e dosagem de cotinina na saliva. Entre as crianças classificadas como expostas pela informação do questionário, as de idade inferior a 2 anos tiveram níveis de cotinina significativamente mais altos comparados aos de crianças com idade superior, sendo que nenhuma delas era amamentada. Somente neste grupo etário, a concentração da cotinina entre as crianças com sibilância foi significativamente mais alta comparada a dos controles. Isto provavelmente ocorra pois lactentes e crianças mais jovens passam mais tempo dentro de casa e em contato direto com seus pais.

PRIETSCH e colaboradores (2002) estudaram a prevalência de doenças agudas das vias aéreas inferiores e a influência de fatores relacionados às condições de moradia e do tabagismo materno em crianças de até 5 anos de idade no município de Rio Grande, RS. Encontraram fumo materno na gestação ( $p=0,03$ ) e fumo materno atual ( $p=0,01$ ) como fatores diretamente associados com doença respiratória.

Três metanálises avaliaram o impacto da exposição a fumo na saúde de crianças. DIFRANZA & LEW (1996) encontraram um risco relativo de 1,46 (IC 95% 1,33-1,60) e razão de chances de 2,5 (IC 95% 1,86-3,36) e concluíram ser o fumo passivo fator causal de doença respiratória baixa em crianças até 5 anos de idade. O risco persistiu mesmo controlado para atopia, alimentação ao seio ou artificial, peso e ordem de nascimento, aglomeração, educação dos pais, tamanho da família, idade gestacional, idade materna, sintomas dos pais, animais de estimação, raça, sazonalidade e classe social. A revisão sistemática de STRACHAN & COOK (1997) demonstrou que a exposição a fumo tanto materno quanto paterno determina risco aumentado de doença respiratória baixa até dois anos de vida, com

razão de chances de 1,57 (IC 95% 1,42-1,74) para fumo de ambos os pais, 1,72 (IC 95% 1,55-1,91) para fumo materno e 1,29 (IC 95% 1,16-1,44) para outros fumantes no domicílio que não a mãe. LI e colaboradores (1999) encontraram razão de chances de 1,93 (IC 95% 1,66-2,25) para hospitalização por doença respiratória baixa na infância e 1,71 (IC 95% 1,33-2,20) para ocorrência de doença respiratória grave nos dois primeiros anos de vida. De acordo com estes dados, uma criança de até dois anos de idade exposta a fumo materno ou paterno tem risco dobrado de infecção grave do trato respiratório que necessite hospitalização. Após dois anos de idade, a associação se reduz progressivamente.

Apesar de todas estas evidências, permanece incerto o mecanismo pelo qual o tabagismo passivo leva a este aumento do risco e da gravidade de doenças respiratórias na infância (COOK & STRACHAN, 1999).

#### 2.2.8 Fumo passivo e bronquiolite viral aguda

Poucos estudos avaliaram, especificamente, a exposição a fumo ambiental e a ocorrência de BVA. Em grande parte deles, inclusive, há sobreposição dos casos de BVA com os de lactentes sibilantes e asmáticos. Nas pesquisas mais recentes, além de o diagnóstico clínico de BVA ser mais criterioso, é feita a identificação viral.

Nos Estados Unidos, PEDREIRA e colaboradores (1985) acompanharam crianças da comunidade durante o primeiro ano de vida e observaram ligação entre fumo passivo, principalmente materno, e incidência de traqueíte e bronquite. Não houve relação entre fumo passivo e bronquiolite, mesmo analisando separadamente fumo materno e paterno e a quantidade de cigarros fumada. O quadro de bronquite foi caracterizado pela presença de tosse e roncosp à ausculta pulmonar, com ou sem sibilância, e o de bronquiolite pela presença de taquipnéia, dificuldade respiratória, hiperinsuflação pulmonar e sibilos. De acordo com as

definições, é possível supor que o grupo BVA tinha pacientes com quadro mais grave e os pacientes com BVA mais leve talvez tenham sido classificados, inadvertidamente, no grupo de pacientes com bronquite. A prevalência de fumo passivo nesta amostra foi de 36%. Em 11% das famílias ambos os pais fumavam. Cabe ressaltar que a exposição a fumo foi avaliada somente através de questionários.

McCONNOCHIE & ROGHMANN (1986), em estudo retrospectivo de casos e controles, testaram a hipótese que exposição a fumo pode aumentar o risco de bronquiolite. Comprovaram que fumo materno ou pais fumantes tem forte correlação com a doença. Também foram usados apenas questionários e incluídos, principalmente, casos leves de BVA. Outros fatores de risco encontrados foram aglomeração domiciliar e ter irmãos mais velhos.

CARLSEN e colaboradores (1987) conduziram um estudo de caso-controle com o objetivo de caracterizar as crianças em risco de hospitalizar por BVA e os fatores predisponentes da doença. Os pacientes internados por BVA viviam em ambientes mais populosos, tinham mais irmãos e foram amamentados ao seio por um período mais curto comparados a pacientes da comunidade sem BVA, da mesma idade e sexo, recrutados em consultórios da mesma região. Não foi encontrada diferença em relação ao padrão de exposição a fumo entre os dois grupos, investigada somente pelo questionário.

HAYES e colaboradores (1989) investigaram crianças hospitalizadas por BVA em Samoa usando como controles crianças não hospitalizadas e sem história de doença respiratória recente. Segundo dados de questionário, 90% dos casos e 53% dos controles abaixo de um ano de idade eram expostos a fumo domiciliar. Os autores sugeriram que fumo passivo seria fator de risco para desenvolver doença respiratória baixa.

REESE e colaboradores (1992) avaliaram, através de questionário e dosagem de cotinina urinária, a exposição a fumo em crianças que foram admitidas em um hospital pediátrico com diagnósticos variados. Houve forte correlação entre os níveis de cotinina e o

relato de fumo pelos pais, porém não houve com a quantidade de cigarros fumada. Detectaram-se níveis significativamente elevados de cotinina nos pacientes admitidos por BVA comparados aos pacientes da mesma faixa etária admitidos por doenças não-respiratórias. Partindo destes pressupostos, os autores sugerem haver relação causal entre tabagismo passivo e ocorrência de BVA mais grave com necessidade de hospitalização.

Em estudo semelhante realizado na Turquia foram encontrados os seguintes resultados: crianças hospitalizadas por BVA apresentaram níveis séricos de cotinina significativamente maiores que crianças hospitalizadas por outras doenças sem envolvimento do trato respiratório. A conclusão, contudo, foi diferente, pois os autores formularam a hipótese de que talvez uma exposição súbita e exagerada à fumaça de cigarro poderia ser fator de risco para BVA em crianças regularmente expostas a fumo (GÜRKAN et al., 2000).

Estudando fatores prognósticos para BVA em lactentes hospitalizados em Porto Alegre, FISCHER (1994) investigou o hábito de fumar em ambiente domiciliar e a relação com gravidade de BVA. Não observou-se associação estatisticamente significativa. Cabe ressaltar que não foi utilizada medida objetiva de exposição a fumo e todos os pacientes tinham BVA moderada ou grave.

Estudo de coorte realizado em Pelotas, RS, acompanhou as crianças nascidas no município no ano de 1993. Das 5304 crianças, 2,1% foram hospitalizadas por bronquiolite aguda no período pós-neonatal e o fumo materno mostrou relação estatisticamente significativa com este desfecho (ALBERNAZ, 1997).

Apesar da escassez de dados, há evidências de que o fumo passivo seja um fator de risco para pacientes com BVA. Não foi encontrada nenhuma publicação relacionando exposição a fumo medida objetivamente e gravidade de BVA em pacientes hospitalizados.

Formulamos a hipótese de que exposição passiva a fumo pode determinar maior gravidade nos pacientes hospitalizados com bronquiolite viral aguda.

### **3 OBJETIVOS**

#### 3.1 Objetivo geral:

- Correlacionar a exposição a fumo com a gravidade do quadro de BVA em lactentes hospitalizados por esta doença.

#### 3.2 Objetivos específicos:

- Descrever as características gerais da amostra estudada;
- Determinar a gravidade dos pacientes hospitalizados com BVA através de escore clínico e SatHb em ar ambiente;
- Estimar a exposição a fumo passivo através das informações fornecidas por familiares e da determinação da cotinina urinária ajustada pela creatinina urinária em lactentes hospitalizados com BVA;

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Delineamento da Pesquisa

Para avaliar a exposição a fumo e a evolução clínica dos pacientes internados com BVA planejou-se um estudo de coorte, contemporâneo e observacional, onde o desfecho clínico é a gravidade no terceiro dia de hospitalização, avaliada pela SatHb em ar ambiente e pelo escore clínico, e o fator em estudo é a exposição a fumo, determinada através das informações fornecidas pelo familiar e dos níveis de cotinina urinária ajustada pela creatinina urinária.

### 4.2 População

A população em estudo foi composta por 298 pacientes com quadro de BVA que internaram no período de 01 de abril a 30 de setembro de 2002 no Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). Este é um hospital pediátrico de referência em Porto Alegre, RS, que presta assistência tanto a pacientes do Sistema Único de Saúde como a privados e de convênios, numa proporção de 70% para 30% respectivamente. Dos 298 pacientes, 217 foram elegíveis para o estudo, mas em 22 casos (10,1%) não foi coletada urina no primeiro dia de internação e em 4 casos (1,8%) os pais ou responsáveis não foram localizados. Assim sendo, a amostra totalizou 191 pacientes.

O quadro de BVA foi caracterizado como o primeiro episódio de sibilância com sinais de disfunção respiratória como taquipnéia e retrações costais precedidos por sintomas de infecção de vias aéreas superiores como coriza, tosse e febre.

#### 4.2.1 Critérios de inclusão:

- Idade entre 7 dias e 11 meses e 29 dias;
- Anamnese e achados do exame físico sugerindo quadro de BVA;
- Primeiro episódio de sibilância;
- Sintomas iniciados há menos de 7 dias.

#### 4.2.2 Critérios de exclusão:

- Doença pulmonar crônica, como fibrose cística e displasia bronco-pulmonar;
- Doença neuromuscular;
- Imunodepressão;
- Cardiopatia congênita;
- Prematuros que necessitaram oxigênio por mais de 7 dias ou VM;
- Recusa dos pais ou do guardião legal da criança em participar do estudo;
- Não ter colhido a amostra de urina no primeiro dia de internação;
- Transferência hospitalar: os pacientes provenientes de outras instituições e os transferidos do HCSA para outro hospital nos 3 primeiros dias de internação.

### 4.3 Amostragem

Como não foi encontrado estudo semelhante na literatura, o cálculo inicial de tamanho da amostra considerou uma prevalência estimada de exposição a fumo de 33% (ALBERNAZ, 1997) e uma expectativa de que 40% dos pacientes internados por BVA necessitem oxigênio ou VM no terceiro dia de hospitalização (FISCHER, 1994). Para um  $\alpha=0,05$  e  $\beta=0,20$  seriam necessários 232 pacientes para demonstrar associação entre exposição a fumo e gravidade dos pacientes com BVA avaliada por uso de oxigênio e VM.

Com base nos dados dos 20 primeiros pacientes foi feito novo cálculo levando-se em conta a cotinina urinária e a SatHb em ar ambiente inferior a 95%. Considerando um coeficiente de correlação ( $r$ ) de no mínimo 0,25, com  $\alpha=0,05$  e  $\beta=0,20$ , seriam necessários 123 pacientes para demonstrar associação entre estas variáveis.

#### 4.4 Logística

O estudo foi desenvolvido na UTI, setor de emergência e unidades de internação do HCSA. A equipe de pesquisa procurava os casos diariamente, no início da manhã e à noite, através da consulta ao livro de registro junto ao setor de internações do HCSA e de contato com o médico plantonista do setor de emergência, onde é feita a admissão dos pacientes que internam no hospital. A história clínica das crianças admitidas por doença ventilatória nas últimas 12 horas era revisada, a fim de identificar os pacientes elegíveis para o estudo. A seguir, o médico da equipe de pesquisa realizava entrevista com o familiar. Eram explicados os objetivos e os procedimentos envolvidos na pesquisa, era obtido o consentimento informado (anexo 1) e preenchida a ficha de avaliação clínica (anexo 2). Por fim, era realizado o exame físico da criança e providenciada a colheita da amostra de urina.

##### 4.4.1 Equipe de pesquisa

A equipe de pesquisa foi composta por dois médicos intensivistas pediátricos e um médico residente do primeiro ano de Pediatria.

##### 4.4.2 Entrevista

Na entrevista com os pais ou responsáveis eram obtidos dados de identificação do paciente, antecedentes obstétricos, incluindo fumo materno durante a gestação, antecedentes

mórbidos, história da doença atual (tempo do início do quadro e sintomatologia) e consumo tabágico pelos pais e coabitantes (anexo 2).

#### 4.4.3 Avaliação clínica

A avaliação clínica dos pacientes era feita nas primeiras 12 horas de admissão hospitalar e incluía exame físico, medida do escore clínico e SatHb em ar ambiente verificada utilizando o oxímetro de pulso Ohmeda 3800 (Ohmeda Medical, Laurel MD, EUA). Estes procedimentos eram repetidos no terceiro dia de internação. Não era realizado exame físico dos pacientes em VM.

#### 4.4.4 Colheita de urina

A urina foi colhida por saco coletor estéril sempre no primeiro dia de hospitalização e encaminhada ao Laboratório de Análises Clínicas do HCSA, onde era imediatamente transferida para um frasco Eppendorf e congelada. Periodicamente, o material era recolhido e transportado em recipiente térmico até o Laboratório de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) onde ficava armazenado em um *freezer* à temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### 4.4.5 Colheita de secreção nasofaríngea

A secreção nasofaríngea era colhida sempre no período de segunda a sexta-feira pela manhã e imediatamente encaminhada ao Laboratório Central da ISCMPA para a identificação viral seguindo a rotina do serviço. Os pacientes admitidos durante finais de semana e feriados colhiam o material no próximo dia útil.

#### 4.4.6 Exames laboratoriais

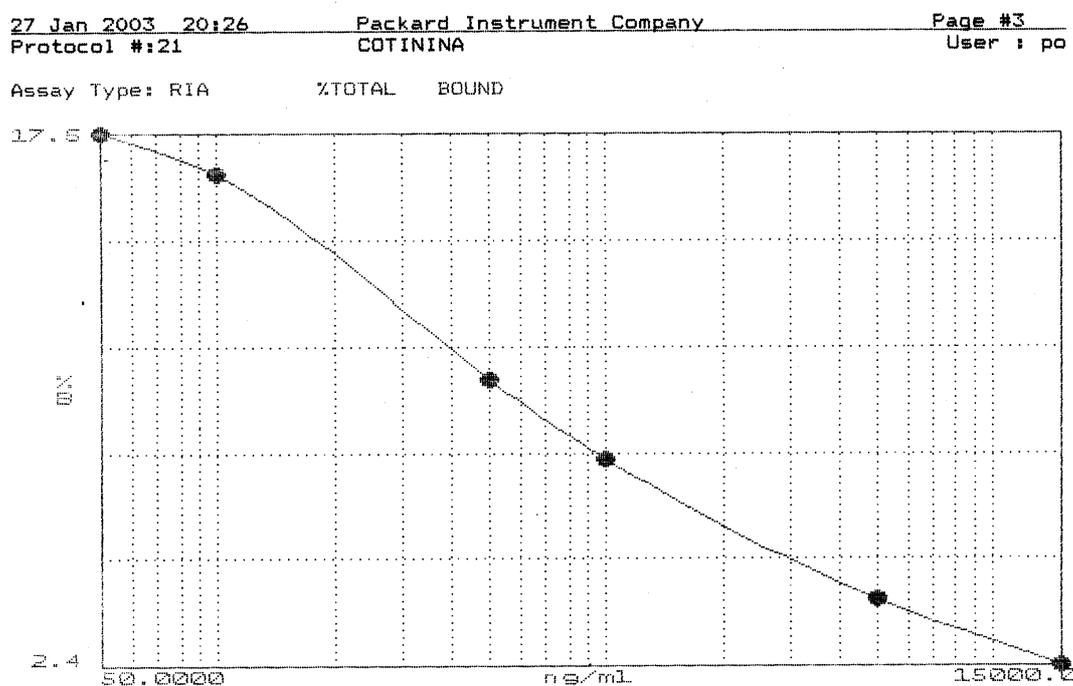
A cotinina foi determinada na urina humana *in vitro* pelo método de RIE na Unidade de RIE do Serviço de Patologia Clínica do HCPA utilizando o *kit Double Antibody Nicotine Metabolite* (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA, EUA). Este é um *kit* de RIE de fase líquida no qual a cotinina marcada com  $^{125}\text{I}$  compete por um determinado tempo com a cotinina da amostra de urina pela ligação nos sítios de anticorpos específicos.

O teste era realizado seguindo a estas etapas:

- As amostras de urina eram descongeladas em temperatura ambiente;
- A seguir, eram identificados os tubos e pipetados 25 $\mu\text{l}$  de cada um dos seguintes padrões: 0, 50, 100, 500, 1000, 5000, 15000 ng/ml. Como o padrão referente a 50 ng/ml não era fornecido, foi feita diluição do padrão 100 ng/ml com o zero conforme a orientação do fabricante. Havia também tubos identificados para a contagem do total, não específico e dois controles;
- Após, eram pipetados 25 $\mu\text{l}$  das amostras de urina nos demais tubos;
- Na seqüência eram pipetados 100 $\mu\text{l}$  de cotinina marcada com  $^{125}\text{I}$  e 100 $\mu\text{l}$  de antisoro de cotinina em cada tubo;
- Os tubos eram agitados um a um em um misturador tipo vortex e incubados por 30 minutos em temperatura ambiente;
- Após, adicionava-se 1ml da solução precipitante a cada tubo. Todos eram agitados e incubados por mais 10 minutos em temperatura ambiente;
- O material era então centrifugado a 3000 *xg* em centrífuga refrigerada Sigma 2K-15 (Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode am Harz, Alemanha) a 15°C por 30 minutos;
- A seguir, os tubos eram invertidos para decantar o sobrenadante e eram removidas as gotas residuais da parede dos tubos, sendo que o precipitado ficava retido no fundo;

- Logo após, os tubos eram levados, por um minuto, ao contador de radiação gama *Packard Cobra Gamma Counter* (GMI Inc., Albertville MI, EUA). Este aparelho constrói a curva de calibração (figura 1) e lê os resultados do exame.

O método descrito não permitiu determinar valores inferiores a 10 ng/ml, sendo que este é um valor limite para determinar expostos e não expostos a fumo pela cotinina urinária determinada por RIE sem o ajuste pela creatinina (CHILMONCZYK at al, 1990).



**Figura 1 – Curva de calibração do RIE para a Cotinina**

A creatinina nas amostras de urina foi determinada pelo método de Jaffé automatizado no equipamento *ADVIA 1650 Chemistry System* (Bayer Diagnostics, Tarrytown NY, EUA) na Unidade de Bioquímica do Serviço de Patologia Clínica do HCPA.

Para a cotinina ajustada pela creatinina foi considerado o limite de 30 ng/mg de creatinina para diferenciar expostos e não expostos a fumo (HENDERSON et al., 1989).

Os pacientes admitidos por BVA no HCSA colhem de rotina amostra de secreção nasofaríngea para pesquisa de vírus respiratório. Este exame foi realizado no Laboratório Central da ISCMPA através de imunofluorescência indireta utilizando o *Light Diagnostics Respiratory Panel 1 Viral Screening & Identification Kit* (Chemicon International Inc., Tramecula CA, EUA).

#### 4.5 Variáveis em estudo

As variáveis em estudo foram sexo, idade, tempo de início dos sintomas, convivência com fumo, tabagismo materno na gestação, tabagismo materno atual, tabagismo paterno, identificação viral, cotinina urinária ajustada pela creatinina, frequência respiratória, batimentos de asas nasais, retrações intercostais, subcostais e furcular, sibilância, SatHb em ar ambiente, escore de gravidade, necessidade de oxigênio suplementar, de VM e de admissão em UTI.

O escore de gravidade utilizado foi validado por TAL e colaboradores (1983) e modificado por DE BOECK e colaboradores (1997). Quatro variáveis são incluídas: frequência respiratória, sibilância, SatHb em ar ambiente e uso de musculatura acessória. Para cada uma a pontuação varia de 0 a 3, sendo que o escore inferior a 6 indicaria um quadro leve, de 7 a 9 quadro moderado e acima de 10 quadro grave (tabela 2).

**Tabela 2 – Escore de gravidade**

<b>Escore</b>	<b>Frequência respiratória</b>	<b>Sibilância</b>	<b>SatHb em ar ambiente (%)</b>	<b>Uso de musculatura acessória</b>
0	< 30	Nenhuma	$\geq 95$	Nenhum
1	31-45	Expiratória final (c/estetoscópio)	90-94	+
2	46-60	Expiratória total e inspiratória (c/estetoscópio)	<90	++
3	>60	Expiratória e inspiratória (s/estetoscópio)	<85	+++

#### 4.6 Análise estatística

As características gerais da amostra foram descritas através de tabelas de frequências para as variáveis categóricas, de média e desvio-padrão (DP) para as variáveis numéricas de distribuição normal e de mediana e amplitude interquartil (AIQ) para as variáveis numéricas de distribuição assimétrica, como a cotinina.

Para a comparação de variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando indicado. A avaliação de diferenças entre variáveis numéricas de distribuição normal foi realizada através do teste *t* de Student para amostras independentes e, nas situações de assimetria, através do teste não-paramétrico U de Mann-Whitney.

Para avaliar associações entre a cotinina, a SatHb e o escore de gravidade foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman.

O nível de significância estatística adotado foi de  $\alpha=0,05$ . Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas Epi-Info versão 6.04 e SPSS versão 10.0.

#### 4.7 Considerações Éticas

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da ISCMPA (protocolo nº334/01) e às Comissões Científica e de Pesquisa Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocolo nº01/089), tendo sido aprovado em ambos. Foi solicitada autorização dos pais para a inclusão de cada paciente - consentimento informado (anexo 1). Os procedimentos envolveram entrevista com o familiar, exame físico, exame não-invasivo de SatHb e colheita de urina por método não-invasivo, não havendo qualquer interferência no manejo clínico dos pacientes envolvidos no estudo.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albernaz EP. Epidemiologia da hospitalização por bronquiolite aguda no período pós-neonatal [dissertação]. Pelotas (RS): Universidade Federal de Pelotas; 1997.
2. Albernaz EP, Menezes AMB, Cesar JA, Victora CG, Barros FC. Hospitalização por bronquiolite aguda como fator de risco para sibilância recorrente. *Cad Saude Publica* 2000; 16: 1049-57.
3. Aligne CA, Stoddard JJ. Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 648-53.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Hazards. Involuntary Smoking - A Hazard to Children. *Pediatrics* 1986; 77: 755-7.
5. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 1996; 97: 137-40.
6. Aujard Y, Faroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med* 2002; 96 Suppl B: S9-S14.
7. Bakoula CG, Kafritsa YJ, Kavadias GD, Lazopoulou DD, Theodoridou MC, Maravelias KP et al. Objective passive smoking indicators and respiratory morbidity in young children. *Lancet* 1995; 346: 280-1.
8. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 188-204.
9. Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 2: 349-55.

10. Biber A, Scherer G, Hoepfner I, Adlkofer F, Heller WD, Haddow JE et al. Determination of nicotine and cotinine in human serum and urine: an interlaboratory study. *Toxicol Lett* 1987; 35: 45-52.
11. Borio G. Tobacco Timeline, 2001. Disponível em: <[http://www.tobacco.org/resources/history/Tobacco\\_History.html](http://www.tobacco.org/resources/history/Tobacco_History.html)> Acesso em: 15 dez. 2002.
12. Bowman ER, Turnbull LB, McKennis H Jr. Metabolism of nicotine in the human and excretion of pyridine compounds by smokers. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 127: 92-5.
13. Bricks LF. Prevention of respiratory syncytial virus infection. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001; 56: 79-90.
14. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1999; 104: 463-7.
15. Bulkow LR, Singleton RJ, Karron RA, Harrison LH and The Alaska RSV Study Group. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection among Alaska native children. *Pediatrics* 2002; 109: 210-6.
16. Burchfiel CM, Higgins MW, Keller JB, Howatt WF, Butler WJ, Higgins ITT. Passive smoking in childhood. Respiratory conditions and pulmonary function in Tecumseh, Michigan. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 966-73.
17. Callais F, Momas I, Roche D, Gauvin S, Reungoat P, Zmirou D. Questionnaire or objective assessment for studying exposure to tobacco smoke among asthmatic and healthy children: The French VESTA Study. *Prev Med* 2003; 36: 108-13.
18. Chang MY, Hogan AD, Rakes GP, Ingram JM, Hoover GE, Platts-Mills TAE et al. Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an Emergency Department. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 257-63.

19. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to Chimpanzee Coryza Agent (CCA). I- Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg* 1957; 66: 281-90.
20. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to Chimpanzee Coryza Agent (CCA). II- Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg* 1957; 66: 291-300.
21. Chen Y, Li W, Yu S. Influence of passive smoking on admissions for respiratory illness in early childhood. *BMJ* 1986; 293: 303-6.
22. 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.
23. Chilmonczyk BA, Knight GJ, Palomaki GE, Pulkkinen AJ, Williams J, Haddow JE. Environmental tobacco smoke exposure during infancy. *Am J Public Health* 1990; 80: 1205-8.
24. Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus – related apnea in infants. *Am J Dis Child* 1984. 138: 247-50.
25. Colley JRT, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974; 2(7888): 1031-4.
26. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 10- Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54: 357-66.
27. Coultas DB, Samet JM, McCarthy JF, Spengler JD. Variability of measures of exposure to environmental tobacco smoke in the home. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 602-6.

28. Couriel JM. Passive smoking and the health of children. *Thorax* 1994; 49: 731-4.
29. Darville T, Yamaguchi T. Respiratory Syncytial Virus. *Pediatr Rev* 1998; 19: 55-61.
30. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997; 131: 919-21.
31. DiFranza JR, Lew RA. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996; 97: 560-8.
32. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-40.
33. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 635-51.
34. Everard ML. Acute Bronchiolitis and pneumonia in infancy resulting from the Respiratory Syncytial Virus. In: Taussig LM & Landau LI, editors. *Pediatric Respiratory Medicine*. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1999. p.580-95.
35. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Parental smoking and respiratory illness in infancy. *Arch Dis Child* 1980; 55: 358-61.
36. Fergusson DM, Hons BA, Horwood LJ. Parental smoking and respiratory illness during early childhood: a six year longitudinal study. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 99-106.
37. Fielding JE, Phenow KJ. Health effects of involuntary smoking. *N Engl J Med* 1988; 319: 1452-60.
38. Fischer GB. Fatores prognósticos para bronquiolite viral aguda [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1994.

39. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev.* 2002; 3: 298-302.
40. Forastière F, Corbo GM, Michelozzi P, Pistelli R, Agabiti N, Brancato G et al. Effects of environment and passive smoking on the respiratory health of children. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 66-73.
41. Frankel LR, Derish MT. Respiratory syncytial virus-induced respiratory failure in the pediatric patient. *New Horiz* 1999; 7: 335-46.
42. Fried PA, Perkins SL, Watkinson B, McCartney JS. Association between creatinine-adjusted and unadjusted urine cotinine values in children and the mother's report of exposure to environmental tobacco smoke. *Clin Biochem* 1995; 28: 415-20.
43. Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, Davis WW, Overpeck MD. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998; 101(2). Disponível em: <<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/2/e8>> Acesso em: 05 nov. 2001.
44. Glezen WP, Loda FA, Clyde WA, Senior RJ, Sheaffer CI, Conley WG et al. Epidemiologic patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric group practice. *J Pediatr* 1971; 78: 397-406.
45. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140: 543-6.
46. 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.

47. Green M, Brayer AF, Scenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 601-5.
48. Greenberg RA, Haley NJ, Etzel RA, Loda FA. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke. Nicotine and cotinine in urine and saliva. *N Engl J Med* 1984; 310: 1075-8.
49. Greenberg RA, Bauman KE, Glover LH, Strecher VJ, Kleinbaum DG, Haley NJ et al. Ecology of passive smoking by young infants. *J Pediatr* 1989; 114: 774-80.
50. Greenberg RA, Bauman KE, Strecher VJ, Keyes LL, Glover LH, Haley NJ et al. Passive smoking during the first year of life. *Am J Public Health* 1991; 81: 850-3.
51. Gürkan F, Kiral A, Dagli E, Karakoc F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 465-8.
52. Hall CB, Douglas G, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr* 1976; 89: 11-5.
53. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 1988; 113: 266-71.
54. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus: a continuing culprit and conundrum. *J Pediatr* 1999; 135: S2-S7.
55. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Eng J Med* 2001; 344: 1917-28.
56. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW et al. Occurrence of groups A and B of Respiratory Sincytial Virus over 15 years: associated

- epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 1990; 162: 1283-90.
57. Harlap S, Davies AM. Infant admission to hospital and maternal smoking. *Lancet* 1974; 1(7857): 529-32.
  58. Hayes EB, Hurwitz ES, Schonberger LB, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus outbreak on American Samoa. Evaluation of risk factors. *Am J Dis Child* 1989; 143: 316-21.
  59. Heilman CA. Respiratory Syncytial and Parainfluenza Viruses. *J Infect Dis* 1990; 161: 402-6.
  60. Hemming VG. Viral respiratory disease in children.: classification, etiology, epidemiology and risk factors. *J Pediatr* 1994; 124: 13-16.
  61. Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, Denny FW, Senior RJ, Sheaffer MD et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979; 95: 183-90.
  62. Henderson FW, Reid HF, Morris R, Wang OL, Hu PC, Helms RW et al. Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in preschool children. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 197-201.
  63. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1135-51.
  64. Hopper JA, Craig KA. Environmental tobacco smoke exposure among urban children. *Pediatrics* 2000; 106(4) Disponível em: <<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/4/e47>> Acesso em: 05 nov. 2001.

65. Hovell MF, Zakarian JM, Wahlgreen DR, Matt GE, Emmons KM. Reported measures of environmental tobacco smoke exposure: trials and tribulations. *Tobacco Control* 2000; 9 Suppl III: iii22-iii28.
66. Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1997; 10: 2384-97.
67. Jaakkola JJK, Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. *J Work Environ Health* 2002; 28 Suppl 2: 71-83.
68. Jarvis MJ, Russel MAH, Feyerabend C. Absorption of nicotine and carbon monoxide from passive smoking under natural conditions of exposure. *Thorax* 1983; 38: 829-33.
69. Jarvis MJ, Russel MAH, Benowitz NL, Feyerabend C. Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. *Am J Public Health* 1988; 78: 696-8.
70. Jarvis MJ. Children's exposure to passive smoking: survey methodology and monitoring trends. World Health Organization - Division of Noncommunicable Diseases. Tobacco Free Initiative 1999. Disponível em: <<http://tobacco.who.int/repository/tld67/jarvis.pdf>> Acesso em: 15 dez. 2002.
71. Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V, Feyerabend C, Bryant A, Cook DG. Children's exposure to passive smoking in England since the 1980s: cotinine evidence from population surveys. *BMJ* 2000; 321: 343-5.
72. Jha P, Ranson MK, Nguyen SN, Yach D. Estimates of global and regional smoking prevalence in 1995, by age and sex. *Am J Public Health* 2002, 92: 1002-6.
73. Jin C, Rossignol AM. Effects of passive smoking on respiratory illness from birth to age eighteen months in Shanghai, People's Republic of China. *J Pediatr* 1993; 123: 553-8.

74. Khoshoo V, Ross G, Edell D. Effect of interventions during acute respiratory syncytial virus bronchiolitis on subsequent long term respiratory morbidity. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 468-72.
75. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 216-25.
76. Kimpen JLL. Experimental models for respiratory syncytial virus infections. *Rev Med Microbiol* 1996; 7: 115-22.
77. Kneyber MCJ, Brandenburg AH, Groot R, Joosten KFM, Rothbarth PH, Ott A et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 331-5.
78. Kneyber MCJ, Moons KGM, Groot R, Moll HA. Prediction of duration of hospitalization in Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 453-7.
79. Labrecque M, Marcoux S, Weber JP, Fabia J, Ferron Liliane. Feeding and urine cotinine values in babies whose mother smoke. *Pediatrics* 1989; 83: 93-7.
80. Lam TH, Leung GM, HO LM. The effects of environmental tobacco smoke on health services utilization in the first eighteen months of life. *Pediatrics* 2001; 107(6) Disponível em: <<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/6/e91>> Acesso em: 05 nov. 2001.
81. Lanari M, Giovannini M, Giuffré L, Marini A, Rondini G, Rossi GA et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 458-65.

82. Langone JJ, Gjika HB, Van Vunakis H. Nicotine and its metabolites. Radioimmunoassays for nicotine and cotinine. *Biochemistry* 1973; 12: 5025-30.
83. La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. *J Pediatr* 1992; 121: 503-10.
84. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EAF. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med* 2002; 96 Suppl. B: S1-S7.
85. 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.
86. Lebowitz MD, Burrows B. Respiratory symptoms related to smoking habits of family adults. *Chest* 1976; 69: 48-50.
87. Levy BT, Graber MA. Respiratory Syncytial Virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997; 45:473-81.
88. Li JSM, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-Analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 5-13.
89. Luck W, Nau H. Nicotine e cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. *J Pediatr* 1985; 107: 816-20.
90. Lugo RA, Nahata MC. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993; 12: 95-116.
91. Mackay J, Eriksen M. *The Tobacco Atlas*. Geneva: World Health Organization; 2002.
92. Mahabee-Gittens M. Smoking in parents of children with asthma and bronchiolitis in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 4-7.

93. Mannino DM, Siegel M, Husten C, Rose D, Etzel R. Environmental tobacco smoke exposure and health effects in children: results from the 1991 National Health Interview Survey. *Tobacco Control* 1996; 5: 13-18.
94. Marbury MC, Hammond SK, Haley NJ. Measuring exposure to environmental tobacco smoke in studies of acute health effects. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1089-97.
95. Margolis PA, Keyes LL, Greenberg RA, Bauman KE, LaVange LM. Urinary cotinine and parent history (questionnaire) as indicators of passive smoking and predictors of lower respiratory illness in infants. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 417-23.
96. Martin SF, Reina SS, Orive JIG, Ruiz CAJ. Enfermedades asociadas al tabaquismo pasivo. *Rev Patol Respir* 2001; 3: 98-103.
97. Mascola MA, Van Vunakis H, Tager IB, Speizer FE, Hanrahan JP. Exposure of young infants to environmental tobacco smoke: breast-feeding among smoking mothers. *Am J Publ Health* 1998; 88: 893-6.
98. Matsukura S, Taminato T, Kitano N, Seino Y, Hamada H, Uchihashi M et al. Effects of environmental tobacco smoke on urinary cotinine excretion in nonsmokers. Evidence for passive smoking. *N Engl J Med* 1984; 311: 828-32.
99. Matt GE, Wahlgren DR, Hovell MF, Zakarian JM, Bernet JT, Meltzer SB et al. Measuring environmental tobacco smoke exposure in infants and young children through urine cotinine and memory-based parental reports: empirical findings and discussion. *Tobacco Control* 1999; 8: 282-9.
100. McConnochie KM. Bronchiolitis – What’s in the name? *Am J Dis Child* 1983; 137: 11-3.
101. McConnochie KM, Rohgmann KJ. Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. *Pediatrics* 1984; 74: 1-10.

102. McConnochie KM, Rohgmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings and family history of asthma increase the risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986; 140: 806-12.
103. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* 1990; 117: 52-62.
104. 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.
105. 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.
106. Michaels MG, Serdy C, Barbadora K, Green M, Apalsch A, Wald E. Respiratory syncytial virus: a comparison of diagnostic modalities. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 613-16.
107. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo S. Prevalência de tabagismo e fatores associados em área metropolitana da região sul do Brasil. *Rev Saude Publica* 1995; 29: 46-51.
108. Mulholland EK, Olinski A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 335: 1259-61.
109. Nafstad P, Botten G, Hagen JA, Zahlsen K, Nilsen OG, Sisland T et al. Comparison of three methods for estimating environmental tobacco smoke exposure among children aged between 12 and 36 months. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 88-94.
110. National Research Council. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Washington, DC: National Academy Press; 1986.

111. Ogra PL. From chimpanzee coryza to palivizumab: changing times for respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 774-9.
112. Oliveira Netto IC. *Epidemiologia do tabagismo no Rio Grande do Sul [tese]*. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
113. Outwater KM, Crone RK. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1071-5.
114. Panitch HB, Callahan CW, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715-31.
115. 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.
116. Peterson EL, Johnson CC, Ownby DR. Use of urinary cotinine and questionnaires in the evaluation of infant exposure to tobacco smoke in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 917-23.
117. Pirkle JL, Flegal KM, Bernet JT, Brody DJ, Etzel R, Maurer KR. Exposure of the U.S. population to environmental tobacco smoke. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA* 1996; 275: 1233-40.
118. Pohlmann PR, Loss JF, Flores C, Bolzzoni A, Duncan BB, Zimmer PM. Tabagismo em Porto Alegre: prevalência e o papel dos profissionais da saúde na prevenção. *Rev Assoc Med Bras* 1991; 37: 8-14.
119. Prietsch SOM, Fischer GB, Cesar JA, Fabris AR, Mehanna H, Ferreira THP et al. Doença aguda das vias aéreas inferiores em menores de cinco anos: influência do ambiente doméstico e do tabagismo materno. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78: 415-22.
120. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 463-9.

121. Reese AC, James IR, Landau LI, LeSouef PN. Relationship between urinary cotinine level and diagnosis in children admitted to hospital. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 66-70.
122. Rickert WS. Environmental tobacco smoke: properties, measurement techniques and applications. World Health Organization - Division of Noncommunicable Diseases. Tobacco Free Initiative 1999. Disponível em: <<http://tobacco.who.int/repository/tld67/rickert.pdf>> Acesso em: 15 dez. 2002.
123. Rosemberg J. Nocividade à saúde das crianças conseqüente do tabagismo dos pais. *Rev Assoc Med Bras* 1985; 31: 2-6.
124. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory Syncytial Virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 50-79.
125. Samet JM, Lange P. Longitudinal studies of active and passive smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S257-65.
126. Samet JM. Synthesis: the health effects of tobacco smoke exposure on children. World Health Organization - Division of Noncommunicable Diseases. Tobacco Free Initiative 1999. Disponível em: <<http://tobacco.who.int/repository/tld67/samet.pdf>> Acesso em 15 dez. 2002.
127. Schenker MB, Samet JM, Speizer FE. Risk factors for childhood respiratory disease. The effect of host factors and home environmental exposures. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 1038-43.
128. Schwartz-Bickenbach D, Schulte-Hobein B, Abt S, Plum C, Nau H. Smoking and passive smoking during pregnancy and early infancy: effects on birth weight, lactation period and cotinine concentrations in mother's milk and infant's urine. *Toxicol Lett* 1987; 35: 73-81.

129. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assesment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145: 151-5.
130. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282: 1440-6.
131. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354: 847-52.
132. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L et al. Influence of parental smoking on respiratory simptoms during the first decade of life. The Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 1030-7.
133. Stoddard JJ, Miller T. Impact of parental smoking on the prevalenceof wheezing respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 96-102.
134. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52: 905-14.
135. Straliootto SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 155-8.
136. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71: 13-18.
137. Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987; 62: 786-91.
138. Teper A, Fischer GB, Jones MH. Seqüelas respiratórias de doenças virais: do diagnóstico ao tratamento. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 suppl 2: S187-S194.
139. Thompson SG, Barlow RD, Wald NJ, Van Vunakis H. How should urinary cotinine concentrations be adjusted for urinary creatinine concentration? *Clin Chim Acta* 1990; 187: 289-96.

140. Tissing WJE, Steensel-Moll HA, Offringa M. Risk factors for mechanical ventilation in respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 125-7.
141. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Surgeon General Report: Reducing the Health Consequences of Smoking. Washington DC: Government Printing Office, 1964. Disponível em: <[http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr\\_1964/sgr64.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_1964/sgr64.htm)> Acesso em: 15 dez. 2002.
142. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 1986. Disponível em: <[http://www.cdc.gov/tobacco/sgr\\_1986.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/sgr_1986.htm)> Acesso em: 15 dez. 2002.
143. U.S. Environmental Protection Agency, Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency; 1992. Disponível em: <<http://www.epa.gov/nceawww1/ets/pdfs>> Acesso em: 15 dez. 2002.
144. Wall MA, Johnson J, Jacob P, Benowitz NL. Cotinine in the serum, saliva and urine of nonsmokers, passive smokers and active smokers. *Am J Public Health* 1988; 78: 699-701.
145. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997; 175: 814-20.
146. Wang EEL, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network of Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126: 212-9.
147. Wang EEL, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of

- admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996; 126: 390-5.
148. Weiss ST, Tager IB, Schenker M, Speizer F. The health effects of involuntary smoking. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 933-42.
149. Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993; 14: 134-9.
150. Wohl MEB, Chernick V. State of the Art: Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 759-81.
151. World Health Organization. The Tobacco Epidemic: A Global Public Health Emergency. In: Tobacco Alert – Special Issue: World No-Tobacco Day 1996. Disponível em: <<http://www.who.int/archives/tohalert/apr96/index.html>> Acesso em: 28 fev. 2003.
152. World Health Organization - Division of Noncommunicable Diseases. Tobacco Free Initiative. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. Consultation Report. Geneva: World Health Organization; 1999. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_NCD\\_TFI\\_99.10.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_TFI_99.10.pdf)> Acesso em: 15 dez. 2002.
153. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ and The Group Health Medical Associates. The Tucson Children's Respiratory Study. II- Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232-46.
154. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM and The Group Health Medical Associates. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. *J Pediatr* 1991; 118:207-14.

## EXPOSIÇÃO A FUMO PASSIVO E GRAVIDADE DO QUADRO DE BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA EM LACTENTES HOSPITALIZADOS

Environmental tobacco smoke exposure and disease severity in hospitalized infants with acute viral bronchiolitis

Exposição a fumo passivo e gravidade...

Leandra Girardi (1)

Gilberto B. Fischer (2)

Luciana Barcellos (3)

Luiz Roberto Braun Filho (4)

Ligia Beatriz Crosseti (5)

- (1) Pediatra Intensivista, mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS [leandra@residencial.com.br](mailto:leandra@residencial.com.br)
- (2) Doutor em Pneumologia, Professor Titular de Pediatria da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre/FFFCMPA [gfisher.ez@terra.com.br](mailto:gfisher.ez@terra.com.br)
- (3) Pediatra Intensivista do Hospital da Criança Santo Antônio da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre [lubarcellos@terra.com.br](mailto:lubarcellos@terra.com.br)
- (4) Médico Residente de Pediatria da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre/FFFCMPA [lrbraun@bol.com.br](mailto:lrbraun@bol.com.br)
- (5) Farmacêutica-bioquímica da Unidade de RIE do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre [lcrosseti@hcpa.ufrgs.br](mailto:lcrosseti@hcpa.ufrgs.br)

Este trabalho foi realizado para o Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre da autora principal, tendo como orientador o Prof. Dr. Gilberto B. Fischer.

Auxílio: CNPq

Endereço para correspondência e contatos pré-publicação:

Leandra Girardi

Av.Independência 1206/1409

CEP 90035-073 Porto Alegre – RS

Fone: (51) 3311.5881

E-mail: [leandra@residencial.com.br](mailto:leandra@residencial.com.br)

## RESUMO

**Objetivo:** estudar a relação entre exposição a fumo avaliada por questionário e dosagem da cotinina urinária – metabólito da nicotina – e a gravidade de lactentes hospitalizados por bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida.

**Métodos:** foram avaliados 191 pacientes em estudo de coorte. Foi obtida história de exposição a fumo e feita avaliação, incluindo saturação de oxigênio e escore clínico, na admissão e no terceiro dia. A cotinina urinária foi dosada por RIE e ajustada pela creatinina urinária.

**Resultados:** A mediana da cotinina urinária foi significativamente maior nos expostos (136,8 ng/mg creatinina) que nos não-expostos (67,9 ng/mg) ( $p < 0,001$ ). Segundo relato familiar, 54,5% convivia com fumo, mas, pela cotinina urinária, 74,3% eram expostos. No terceiro dia, 38,7% saturavam menos que 95% em ar ambiente e em 8,3% o escore indicava maior gravidade. Não houve diferença dos desfechos nos grupos exposto e não-exposto a fumo. Analisando somente os 87 lactentes com virologia positiva (45,5%), nos expostos a fumo segundo relato dos pais, a média da saturação de oxigênio foi significativamente menor ( $93,2 \pm 3,3$ ) que a dos não-expostos ( $94,8 \pm 2,7$ ) ( $p = 0,03$ ). O mesmo ocorreu com fumo materno (expostos  $92,3 \pm 3,2$ ; não-expostos  $94,3 \pm 2,9$ ) ( $p = 0,039$ ).

**Conclusão:** em lactentes hospitalizados por bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida, exposição a fumo não está associada com necessidade de oxigênio ou com aumento do escore clínico no terceiro dia de internação, considerando a cotinina urinária ou relato familiar. A elevada prevalência de fumo passivo sugere que possa ser fator de risco para a hospitalização de lactentes com bronquiolite.

**Palavras-chave:** bronquiolite, cotinina, fumo passivo, vírus respiratório sincicial

## ABSTRACT

**Objective:** To study the relationship between environmental tobacco smoke exposure (ETS) assessed by questionnaire and urinary cotinine – a nicotine metabolite – and the disease severity in infants hospitalized with acute viral bronchiolitis.

**Methods:** 191 patients were examined in a cohort study. Information on ETS was collected and evaluation was carried out (including oxygen saturation and clinical score) on admission and on the third day of hospitalization. Urinary cotinine was measured by radioimmunoassay and adjusted for urinary creatinine.

**Results:** Median urine cotinine levels were significantly higher in exposed (136,8 ng/mg creatinine) than in unexposed infants (67,9 ng/mg) ( $p < 0,001$ ). According to parental reports, 54,5% were exposed to ETS, but, according to cotinine levels, exposure occurred in 74,3% of the cases. On the third day, 38,7% presented oxygen saturation in room air  $< 95\%$ , and in 8,3%, the clinical score indicated severity. No difference was observed in the outcomes of the exposed and unexposed groups. Considering the 87 infants in whom respiratory viruses was detected (45,5%), the mean oxygen saturation in the third day was significantly lower ( $93,2 \pm 3,3$ ) in infants exposed to ETS according to parental reports than in unexposed ( $94,8 \pm 2,7$ ) ( $p = 0,03$ ). The same finding was observed in infants exposed to maternal smoking (exposed  $92,3 \pm 3,2$ ; unexposed  $94,3 \pm 2,9$ ) ( $p = 0,039$ ).

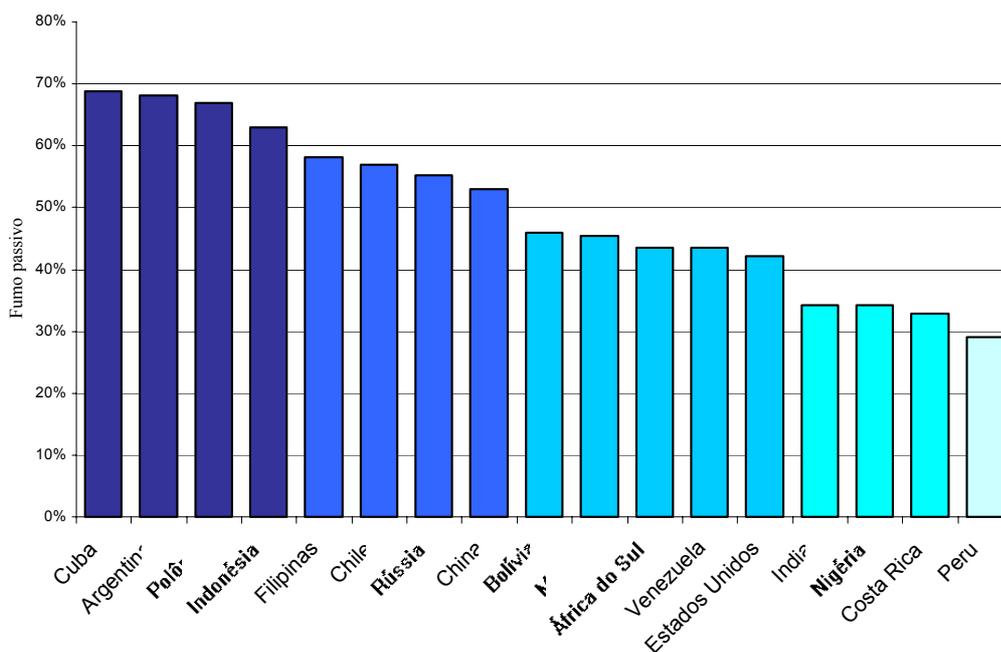
**Conclusion:** Taking urinary cotinine levels and parental reports into account, ETS exposure was not associated with the need of oxygen or with a higher clinical score on the third day of hospitalization of infants with acute viral bronchiolitis. The elevated prevalence of ETS exposure suggests it may be a risk factor for hospitalization in infants with bronchiolitis.

**Key words:** bronchiolitis, cotinine, passive smoking, respiratory syncytial virus

## INTRODUÇÃO

Bronquiolite viral aguda (BVA) é a infecção do trato respiratório inferior mais freqüente em lactentes menores de 1 ano e ocorre de maneira epidêmica anualmente. Tem etiologia viral, sendo o Vírus Respiratório Sincicial (VRS) responsável pela maioria dos casos<sup>1,2</sup>. A evolução, em crianças previamente hígdas, é benigna, mas 1 a 2% necessitam de hospitalização<sup>3,4</sup>. São conhecidos fatores que aumentam o risco de doença grave: baixa idade, desnutrição, prematuridade, cardiopatia congênita, imunodepressão e doença pulmonar crônica, como fibrose cística e displasia bronco-pulmonar<sup>5,6</sup>. Segundo alguns estudos, a exposição a fumo também determina risco para o aumento da morbidade e incidência de BVA<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12</sup>.

Fumantes passivos são indivíduos não-fumantes que entram em contato, involuntariamente, com produtos da combustão do cigarro em ambientes fechados<sup>13</sup>. As crianças são as principais vítimas, muitas vezes desde a vida intra-uterina, sendo o fumante, normalmente, um de seus pais. A prevalência do fumo passivo é variável<sup>14</sup> (figura 1).



**Figura 1 – Prevalência de fumo passivo em diversos países do mundo (WHO, 2002)**<sup>14</sup>

Num estudo realizado em Pelotas, RS, a prevalência de fumo passivo foi de 33% em crianças abaixo de seis meses de idade<sup>15</sup>.

Nos últimos 30 anos, vários estudos epidemiológicos foram conduzidos para avaliar efeitos da exposição a fumo. Alguns utilizaram apenas questionários, outros incluíram a determinação de marcador biológico de exposição a fumo - substância exógena ou seu metabólito que, quando detectado, indica contato e absorção da fumaça de cigarro<sup>16</sup>. A cotinina é o principal metabólito da nicotina e a substância que melhor se aplica para este fim<sup>13, 17</sup>. Em crianças, a urina é o material preferido para dosagem de cotinina, por ser mais conveniente e de colheita não-invasiva. A meia-vida é variável: 60 horas em lactentes abaixo de 18 meses, 40 horas em crianças maiores e 20 horas em adultos<sup>18</sup>. Devido às diferentes diluições, ao determinar a concentração de substâncias bioquímicas em urina, faz-se necessário um ajuste feito pela relação com a creatinina da mesma amostra<sup>16</sup>.

A forma ideal de avaliar fumo passivo inclui uso de questionários e marcador biológico como a cotinina. Estes elementos são complementares, um ajuda a suprir as limitações do outro.

Este estudo tem por objetivo correlacionar fumo passivo com a gravidade do quadro de BVA em lactentes hospitalizados, estimando a exposição através de informações do questionário e concentração da cotinina urinária.

## MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de coorte, onde os desfechos foram a saturação de oxigênio da hemoglobina (SatHb) em ar ambiente e o escore clínico no terceiro dia de internação e o fator em estudo foi a exposição a fumo, determinada pelas informações fornecidas pelo familiar e a concentração da cotinina urinária ajustada pela creatinina urinária.

Incluiu-se 191 pacientes que internaram de abril a setembro de 2002 no Hospital da Criança Santo Antônio, com idade entre 7 dias e 11 meses e 29 dias, quadro clínico sugestivo de BVA; primeiro episódio de sibilância e sintomas iniciados há menos de 7 dias. Foram excluídos pacientes com doença pulmonar crônica, doença neuromuscular, imunodepressão, cardiopatia congênita, prematuros que necessitaram oxigenoterapia por mais de 7 dias ou ventilação mecânica (VM).

Baseando-se nos dados dos 20 primeiros pacientes foi feito o cálculo amostral. Levou-se em conta a cotinina urinária e a SatHb em ar ambiente inferior a 95%. Considerando um coeficiente de correlação ( $r$ ) de no mínimo 0,25, com  $\alpha=0,05$  e  $\beta=0,20$ , seriam necessários 123 pacientes para demonstrar associação entre estas variáveis.

Realizou-se entrevista com o familiar, que incluiu a história de exposição a fumo no domicílio, e avaliação clínica da criança no dia da internação. A amostra de urina era colhida por saco coletor e conservada a  $-80^{\circ}\text{C}$  para posterior análise. A avaliação clínica dos pacientes constava de exame físico e SatHb em ar ambiente e estes procedimentos eram repetidos no terceiro dia de internação. Utilizou-se o escore clínico modificado por De Boeck<sup>21</sup> que inclui quatro variáveis: frequência respiratória, sibilância, SatHb em ar ambiente e uso de musculatura acessória. Para cada uma a pontuação varia de 0 a 3. O escore inferior a 6 indica um quadro mais leve, de 7 a 9 moderado e acima de 10 grave (tabela 1).

**Tabela 1 – Escore de gravidade**

<b>Escore</b>	<b>FR</b>	<b>Sibilância</b>	<b>SatHb (%)</b>	<b>Uso de musculatura acessória</b>
0	< 30	Nenhuma	≥ 95	Nenhum
1	31-45	Expiratória final (c/estetoscópio)	90-94	+
2	46-60	Expiratória total e inspiratória (c/estetoscópio)	<90	++
3	>60	Expiratória e inspiratória (s/estetoscópio)	<85	+++

Modificado de DeBoek e cols. 1997

Determinou-se a cotinina urinária pelo método de RIE (*Double Antibody Nicotine Metabolite*, DPC)<sup>22</sup>. A creatinina nas amostras de urina foi determinada pelo método de Jaffé automatizado (*ADVIA 1650*, Bayer). Para a cotinina ajustada pela creatinina foi considerado o limite de 30 ng/mg de creatinina para diferenciar expostos e não-expostos a fumo<sup>19</sup>. A identificação viral foi feita por imunofluorescência indireta na secreção nasofaríngea.

As características gerais da amostra foram descritas através de tabelas de frequências, média e desvio-padrão (DP) e mediana e amplitude interquartil (AIQ) para as variáveis numéricas de distribuição assimétrica, como a cotinina. Para a comparação de variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para variáveis numéricas, utilizou-se o teste *t* de Student para amostras independentes e o teste U de Mann-Whitney. Para avaliar associações entre a cotinina, a SatHb e o escore de gravidade, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Adotou-se  $\alpha=0,05$ .

Foi solicitada autorização dos pais para a inclusão de cada paciente - consentimento informado.

## RESULTADOS

Participaram do estudo 191 crianças no período de abril a setembro de 2002. Houve predomínio do sexo masculino (58,1%) e a idade variou de 9 a 320 dias, com média de 105,2 e mediana de 89 dias.

No momento da internação, 70 pacientes (37%) apresentavam SatHb inferior a 95% e 21 (11%) escore clínico superior a 6. Apesar de hospitalizados, 71 (37%) não receberam oxigênio suplementar. No terceiro dia, 74 pacientes (38,7%) saturavam menos que 95%, 53% recebiam oxigênio suplementar e somente 16 (8,3%) tinham escore superior a 6. Dez pacientes necessitaram de ventilação mecânica (5,2%) e 26 foram admitidos em UTI (13,6%). No período, 32 pacientes receberam alta hospitalar (16,8%).

As médias da SatHb em ar ambiente e do escore clínico na internação foram de  $95,0 \pm 3,7$  e  $4,1 \pm 1,9$ . No terceiro dia, foram  $94,1 \pm 2,9$  e  $3,6 \pm 1,6$ , respectivamente. Nos pacientes em ventilação mecânica não foi possível aferir a SatHb em ar ambiente.

Realizou-se pesquisa de vírus respiratório em secreção nasofaríngea de 184 pacientes. Foi identificado VRS em 81 (42,4%), Parainfluenza em 5 (2,6%) e Influenza em 1 (0,5%). Em 50% o resultado foi negativo.

Em relação à história de exposição a fumo avaliada pelo questionário, 104 (54,5%) referiram contato com fumo no domicílio, sendo que 62,5% conviviam com apenas um fumante. Durante a gestação, 47 mães fumaram (24,6%), 5 pararam após o nascimento e 42 (22%) continuavam fumando (tabela 2).

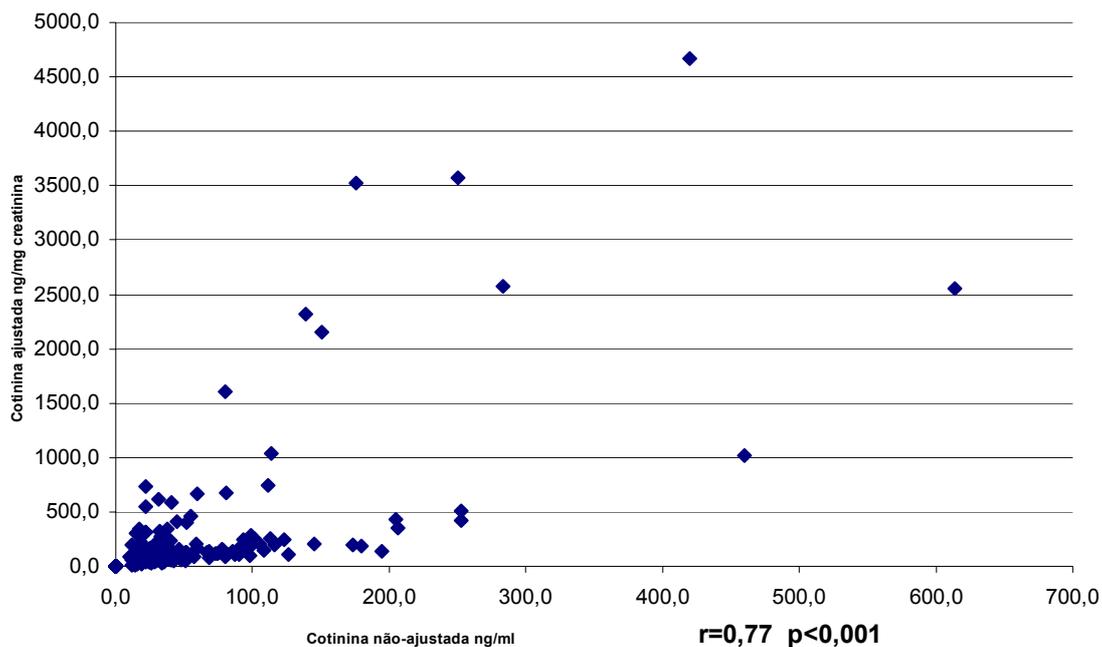
**Tabela 2 – Características da exposição a fumo domiciliar nos pacientes hospitalizados com bronquiolite viral aguda (questionário)**

<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Convivência com fumante	104	54,5
Fumo na gravidez	47	24,6
Fumo materno	42	22
Fumo paterno	54	28,3
Pai e mãe fumantes	23	12
Cotina urinária > 30 ng/mg creatinina	142	74,3

A cotinina urinária ajustada pela creatinina variou de 0 a 4666 ng/mg creatinina com mediana de 101,9 ng/mg (20,3-200). A mediana da concentração de cotinina urinária ajustada e a da não-ajustada pela creatinina foram significativamente superiores no grupo classificado como fumante passivo pelo questionário (tabela 3). Foi encontrada elevada correlação entre as duas medidas ( $r=0,77$ ;  $p<0,001$ ) (figura 2).

**Tabela 3 – Mediana da cotinina urinária ajustada e não-ajustada pela creatinina nos grupos exposto e não-exposto a fumo passivo**

<b>Dosagem da cotinina</b>	<b>Fumo passivo</b>		<b>Valor de p</b>
	<b>Não (n=87)</b>	<b>Sim (n=104)</b>	
	<b>Mediana (AIQ)</b>	<b>Mediana (AIQ)</b>	
Cotina ajustada (ng/mg creatinina)	67,9 (0-131,2)	136,8 (56,3-298,7)	< 0,001
Cotina (ng/ml)	19 (0-41)	40,5 (20-98)	< 0,001



**Figura 2 – Correlação entre a cotinina urinária ajustada e não-ajustada pela creatinina**

Levando-se em conta a cotinina urinária, 142 pacientes foram classificados como fumantes passivos (74,3%), considerando um ponto de corte para exposição a fumo de 30 ng de cotinina/mg de creatinina<sup>18</sup>. Encontrou-se associação estatisticamente significativa entre relato de exposição a fumo e cotinina urinária superior a 30 ng/mg de creatinina (RR=1,89; IC 95% 1,15-3,11;  $p=0,01$ ).

A mediana da cotinina urinária encontrada em filhos de mães fumantes amamentados foi 2155,9 (421,6-2572,7), significativamente superior a dos não-amamentados, que foi 198,8 (112,7-372,5) ( $p<0,0001$ ). Aqui a excreção urinária reflete, além da absorção da nicotina via inalatória, também a da cotinina do leite materno pela via digestiva<sup>20</sup>. Para não ser fator de confusão, ao avaliar a relação dos desfechos com o fumo passivo medido pelo marcador biológico, os 28 pacientes filhos de mães fumantes amamentados foram excluídos.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na média de SatHb e escore clínico no terceiro dia de internação entre os expostos e não-expostos a fumo passivo,

considerando-se tanto a informação do questionário como o marcador biológico. Foram avaliados convívio com fumo de qualquer pessoa, fumo materno e cotinina urinária ajustada superior a 30 ng/mg de creatinina (tabelas 4, 5 e 6). Não houve correlação da concentração da cotinina com os valores do escore ( $r=0,03$ ) e SatHb no terceiro dia ( $r=0,07$ ).

Também não foi encontrada diferença entre os grupos quanto à distribuição das variáveis sexo (masculino em 56,7% dos expostos e 59,8% dos não-expostos,  $p=0,84$ ) e idade em meses (média de  $3,3\pm 2,5$  nos expostos e  $2,6\pm 1,8$  nos não-expostos,  $p=0,15$ ).

**Tabela 4 – Fumo passivo e indicadores de gravidade (questionário)**

Variável	Fumo passivo		Valor de p
	Sim (n=87)	Não (n=104)	
	<b>média±DP</b>	<b>média±DP</b>	
Saturação 3º dia (%)	94,4±2,8	94,0±3,0	0,38*
Escore no 3º dia	3,3±2,7	3,5±2,8	0,54*
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
UTI	12 (13,7)	14 (13,4)	0,92†
VM	4 (4,5)	6 (5,7)	0,53‡

\* Teste *t* de Student para amostras independentes

† Teste do qui-quadrado

‡ Teste exato de Fisher

**Tabela 5 – Fumo materno e indicadores de gravidade (questionário)**

Variável	Fumo materno		Valor de p
	Sim (n=42)	Não (n=149)	
	<b>média±DP</b>	<b>média±DP</b>	
Saturação 3º dia (%)	93,8±3,2	94,2±2,8	0,34*
Escore no 3º dia	3,4±2,6	3,4±2,8	0,90*
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
UTI	4 (9,5)	22 (14,7)	0,37†
VM	1 (2,3)	9 (6,0)	0,30‡

\* Teste *t* de Student para amostras independentes

† Teste do qui-quadrado

‡ Teste exato de Fisher

**Tabela 6 – Fumo passivo avaliado pela cotinina urinária e indicadores de gravidade**

Variável	Cotina urinária ajustada pela creatinina <sup>§</sup>		Valor de p
	≥ 30 ng/mg (n=116)	< 30 ng/mg (n=47)	
	<b>média±DP</b>	<b>média±DP</b>	
Saturação no 3º dia (%)	94,2±2,4	94,6±2,8	0,47*
Escore no 3º dia	3,3±2,7	3,4±2,8	0,95*
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
UTI	16 (13,7)	6 (12,7)	0,84†
VM	6 (5,1)	3 (6,3)	0,51‡

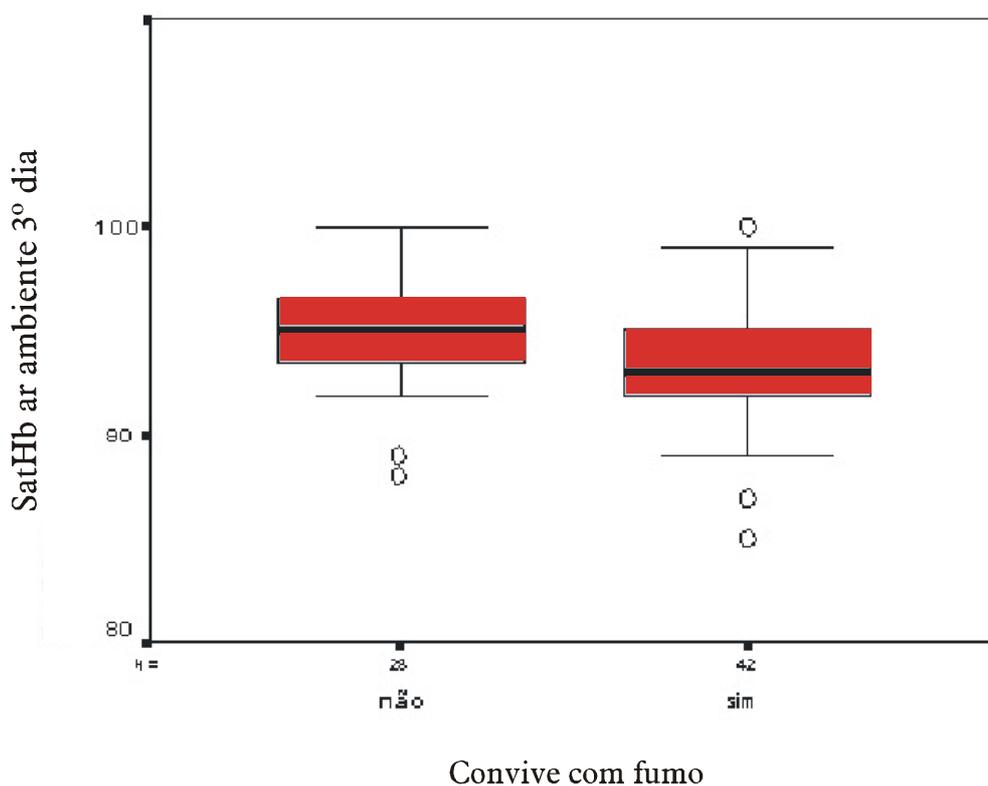
\* Teste *t* de Student para amostras independentes

† Teste do qui-quadrado

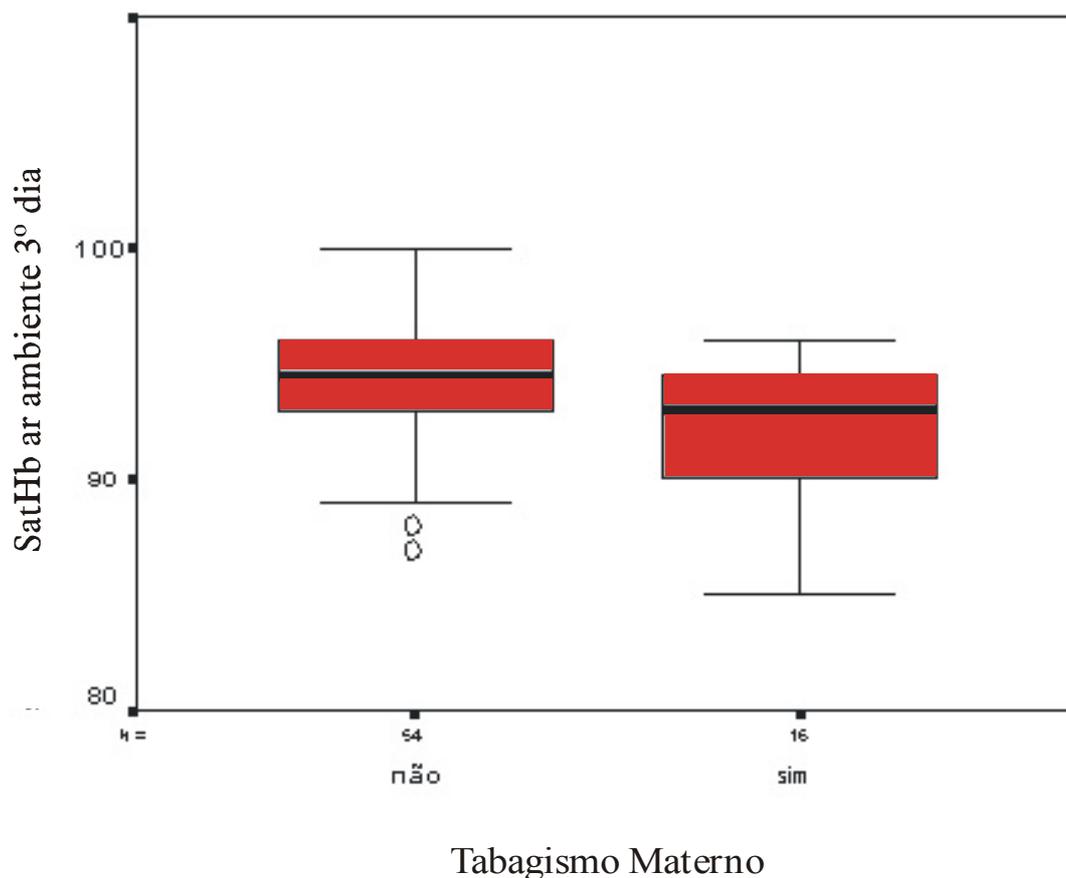
‡ Teste exato de Fisher

§ Excluídos da análise os amamentados por mães fumantes

Analisando o grupo com virologia positiva, repetiu-se a maioria dos resultados, exceto para SatHb nos expostos a fumo segundo informação do questionário. Observou-se diferença estatisticamente significativa na média da SatHb do terceiro dia (não-expostos  $94,8 \pm 2,7$ ; expostos  $93,2 \pm 3,3$ ) ( $p=0,03$ ), o mesmo ocorrendo nos expostos especificamente a fumo materno (não-expostos  $94,3 \pm 2,9$ ; expostos  $92,3 \pm 3,2$ ) ( $p=0,039$ ) (figuras 3 e 4). Os pacientes em ventilação mecânica e os que receberam alta hospitalar no período não constam nesta análise. Não houve diferença entre os grupos na avaliação pela cotinina urinária.



**Figura 3 – Saturação de oxigênio no 3º dia em pacientes com virologia positiva expostos e não-expostos a fumo (questionário)**



**Figura 4 – Saturação de oxigênio no 3º dia em pacientes com virologia positiva expostos e não-expostos a fumo materno (questionário)**

Como mostra a tabela 7, não foi observada diferença estatisticamente significativa nas características clínicas ou no padrão de exposição a fumo dos pacientes com virologia positiva ou negativa, bem como na distribuição dos grupos quanto a sexo e faixa etária.

Tabela 7 - Características dos pacientes com virologia positiva e negativa

Característica	Virologia				Valor de p
	Positiva n=87		Negativa n=97		
	<b>média±DP</b>		<b>média±DP</b>		
Idade (meses)	3,5±2,4		3,4±2,1		0,67*
Saturação 3º dia (%)	93,8±3,1		94,5±2,7		0,18*
Escore 3º dia	3,7±2,8		3,2±2,6		0,20*
	<b>mediana (AIQ)</b>		<b>mediana (AIQ)</b>		
Cotina urinária (ng/mg creatinina)	128,5 (38,4 - 200)		85,6 (10,9-194,2)		0,23 <sup>†</sup>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Sexo masculino	50	57,5	53	54,6	0,88 <sup>‡</sup>
Fumo passivo (questionário)	52	59,8	49	50,5	0,21 <sup>‡</sup>
Cotina urinária >30ng/mg creatinina	67	77,0	70	72,1	0,40 <sup>‡</sup>
Oxigênio 3º dia	53	60,9	48	49,4	0,15 <sup>‡</sup>
UTI	15	15,9	11	11,3	0,27 <sup>‡</sup>
Ventilação mecânica	6	6,8	4	4,1	0,40 <sup>§</sup>
Saturação 3º dia < 95%	35	40,2	34	35,0	0,46 <sup>‡</sup>
Escore 3º dia > 6	8	9,1	7	7,2	0,62 <sup>‡</sup>

\* Teste *t* de Student para amostras independentes

<sup>†</sup> Teste U de Mann-Whitney

<sup>‡</sup> Teste do qui-quadrado

<sup>§</sup> Teste exato de Fisher

## DISCUSSÃO

Este estudo foi planejado para investigar o efeito da exposição a fumo passivo em lactentes com BVA. Evidências demonstram que o fumo passivo seria um fator de risco para doenças do trato respiratório inferior nos dois primeiros anos de vida<sup>23</sup>. Com relação especificamente a BVA, há indícios que o fumo aumente sua incidência, mas não há consenso quanto à morbidade<sup>8, 10, 11, 29</sup>.

O diagnóstico de BVA seguiu os critérios clínicos propostos por McConnochie<sup>1</sup>, respeitando a faixa etária de um ano e primeiro episódio de sibilância. Foram excluídos os pacientes que apresentaram os principais fatores de risco conhecidos para doença grave, visto que, o objetivo foi estudar outro possível fator de risco. Prematuridade foi referida em 14,1% dos pacientes, sendo que nenhum destes havia necessitado de ventilação mecânica ou de oxigênio por mais de 7 dias.

O predomínio de lactentes do sexo masculino e de baixa idade, sendo 66,5% com menos de 4 meses, confirma dados da literatura<sup>3</sup> e achados prévios de estudo realizado neste mesmo hospital<sup>5</sup>.

A prevalência de identificação do VRS foi baixa e chama a atenção o grande número de resultados negativos.

Através das medidas objetivas como o escore clínico e a SatHb em ar ambiente pôde-se evidenciar o predomínio de casos leves. Uma parcela considerável, inclusive, hospitalizou sem receber oxigênio. No entanto, a proporção de pacientes que necessitaram de UTI e ventilação mecânica é similar à relatada na literatura<sup>3, 24</sup>.

A prevalência de fumo passivo avaliada tanto pela informação do familiar (54,5%) como pela dosagem da cotinina urinária (74,3%) é bastante elevada, comparável aos países com os maiores índices (figura 1)<sup>14</sup>.

Na dosagem da cotinina urinária enfrentamos os problemas já relatados na literatura, como pouca especificidade e grande variabilidade<sup>17, 25, 26, 27</sup>. Foram observados problemas na dosagem da cotinina urinária relacionados à técnica de RIE do *kit* utilizado, que é específico para a cotinina e para a OH-cotinina. Assim, a real concentração da cotinina é inferior ao resultado obtido, visto que o outro metabólito é reconhecido como se fosse a própria cotinina. A padronização pela creatinina urinária introduz outra provável fonte de erro: a relação com valores muito baixos de creatinina gera um efeito importante no aumento da cotinina ajustada. No entanto, Henderson e colaboradores<sup>19</sup> avaliaram a correlação entre exposição a fumo mensurada simultaneamente por monitor ambiental e várias dosagens de cotinina urinária por RIE. Encontraram o nível de cotinina ajustada de 30 ng/mg de creatinina correlacionando-se melhor com a exposição a fumo que a cotinina não-ajustada.

A diferença na prevalência de fumo avaliada pelo questionário e pela cotinina pode ter várias causas: omissão deliberada da informação pelos pais, exposição intermitente que não tenha sido devidamente valorizada, viés recordatório ou limitação da própria dosagem da cotinina.

A meia-vida da cotinina é relativamente curta e reflete apenas a exposição dos últimos dias. Uma dosagem isolada talvez não consiga avaliar com acurácia o grau de exposição e dosagens seriadas provavelmente possam traçar um perfil mais adequado<sup>27</sup>. Porém, isto não se aplica para pacientes hospitalizados, quando somente a dosagem dos primeiros dias expressaria a absorção de fumaça de cigarro do domicílio.

Não encontramos correlação entre medidas de gravidade de BVA, como SatHb e escore clínico, com exposição a fumo passivo avaliado por marcador biológico e relato dos pais.

Os estudos disponíveis sobre BVA e fumo passivo têm delineamentos diferentes deste, a maioria sendo de caso-controle. McConnochie e Roghmann<sup>8</sup> estudaram casos e controles a

nível ambulatorial, retrospectivamente, e identificaram exposição a fumo como fator de risco para a incidência de BVA. Três estudos observaram prevalência de fumo passivo significativamente superior em pacientes internados com BVA, comparados a controles sem doença respiratória<sup>9, 10, 11</sup>. Nos dois que usaram cotinina urinária, os níveis foram significativamente superiores nos pacientes hospitalizados por BVA comparados a lactentes sem doença respiratória<sup>10, 11</sup>. Reese e colaboradores sugeriram haver relação causal entre fumo passivo e necessidade de hospitalização em lactentes com BVA<sup>10</sup>.

Na avaliação de fumo passivo através do marcador biológico em lactentes de mães fumantes amamentados, deve ser levada em conta a cotinina excretada no leite materno. É esperado que a cotinina urinária destas crianças seja elevada devido à absorção pela exposição ambiental ao fumo e também pela ingestão do leite materno. Portanto, ao estudar desfechos relacionados com exposição a fumo utilizando dosagem de cotinina, é recomendável que estes pacientes sejam excluídos, visto os resultados da cotinina não refletirem a exposição de interesse para alterações no trato respiratório<sup>20, 28</sup>.

Apesar da significância estatística, os achados de SatHb inferiores em fumantes passivos com vírus respiratório identificado não têm repercussão clínica. Como a variação se deu entre 90 e 94%, dentro da mesma faixa de gravidade, não modifica a necessidade de oxigênio<sup>21</sup>. O paciente que apresente SatHb em ar ambiente abaixo de 95% no terceiro dia de hospitalização por BVA tem indicação de receber oxigênio suplementar<sup>12</sup>.

Concluimos que, em lactentes hospitalizados por bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida, o tabagismo passivo não está associado com necessidade de oxigênio ou com aumento do escore clínico no terceiro dia de internação, considerando a cotinina urinária ou informações do questionário. Estima-se em 54,5% a exposição a fumo avaliada por relato familiar e em 74,3% quando determinada a cotinina urinária ajustada pela creatinina urinária.

Como no presente estudo encontrou-se uma elevada prevalência de exposição a fumo tanto pela informação do questionário como pela aferição da cotinina urinária, é lícito imaginar que tal exposição possa constituir-se fator de risco para hospitalização. Serão necessários estudos posteriores para elucidar esta suposição, mas, no momento, é adequada a orientação para que seja evitado o fumo na presença de crianças.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. McConnochie KM. Bronchiolitis - What's in the name? *Am J Dis Child* 1983; 137: 11-3.
2. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory Syncytial Virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 50-79.
3. La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. *J Pediatr* 1992; 121: 503-10.
4. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354: 847-52.
5. Fischer GB. Fatores prognósticos para bronquiolite viral aguda [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1994.
6. Wang EEL, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network of Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126: 212-9.
7. Weiss ST, Tager IB, Schenker M, Speizer F. The health effects of involuntary smoking. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 933-42.
8. McConnochie KM, Rohgmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings and family history of asthma increase the risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986; 140: 806-12.
9. Hayes EB, Hurwitz ES, Schonberger LB, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus outbreak on American Samoa. Evaluation of risk factors. *Am J Dis Child* 1989; 143: 316-21.

10. Reese AC, James IR, Landau LI, LeSouef PN. Relationship between urinary cotinine level and diagnosis in children admitted to hospital. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 66-70.
11. Gürkan F, Kiral A, Dagli E, Karakoc F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 465-8.
12. Aujard Y, Faroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med* 2002; 96 Suppl B: S9-S14.
13. Jarvis MJ, Russel MAH, Feyerabend C. Absorption of nicotine and carbon monoxide from passive smoking under natural conditions of exposure. *Thorax* 1983; 38: 829-33.
14. Mackay J, Eriksen M. *The Tobacco Atlas*. Geneva: World Health Organization; 2002.
15. Albernaz EP. *Epidemiologia da hospitalização por bronquiolite aguda no período pós-neonatal [dissertação]*. Pelotas (RS): Universidade Federal de Pelotas; 1997.
16. National Research Council. *Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects*. Washington, DC: National Academy Press; 1986.
17. Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 2: 349-55.
18. U.S. Environmental Protection Agency, *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders*. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency; 1992. [cited dez 15 2002] Available form: URL: <<http://www.epa.gov/nceawww1/ets/pdfs>>
19. Henderson FW, Reid HF, Morris R, Wang OL, Hu PC, Helms RW et al. Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in preschool children. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 197-201.

20. Mascola MA, Van Vunakis H, Tager IB, Speizer FE, Hanrahan JP. Exposure of young infants to environmental tobacco smoke: breast-feeding among smoking mothers. *Am J Publ Health* 1998; 88: 893-6.
21. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997; 131: 919-21.
22. Langone JJ, Gjika HB, Van Vunakis H. Nicotine and its metabolites. Radioimmunoassays for nicotine and cotinine. *Biochemistry* 1973; 12: 5025-30.
23. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52: 905-14.
24. 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.
25. Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1997; 10: 2384-97.
26. Hovell MF, Zakarian JM, Wahlgreen DR, Matt GE, Emmons KM. Reported measures of environmental tobacco smoke exposure: trials and tribulations. *Tobacco Control* 2000; 9 Suppl III: iii22-iii28.
27. Peterson EL, Johnson CC, Ownby DR. Use of urinary cotinine and questionnaires in the evaluation of infant exposure to tobacco smoke in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 917-23.
28. Greenberg RA, Haley NJ, Etzel RA, Loda FA. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke. Nicotine and cotinine in urine and saliva. *N Engl J Med* 1984; 310: 1075-8.
29. Lanari M, Giovannini M, Giuffr  L, Marini A, Rondini G, Rossi GA et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower

respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 458-65.

## ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Bronquiolite é uma doença causada por vírus e que afeta os pulmões de crianças pequenas, começa com sintomas parecidos aos de resfriado e causa falta de ar, muitas vezes levando a necessitar hospitalização.

O objetivo desta pesquisa é avaliar as crianças com bronquiolite viral aguda que precisam cuidados hospitalares. Para que isto seja feito é necessário que sejam respondidas algumas perguntas a respeito da história clínica da criança, da casa onde vive e do hábito de fumar das pessoas que moram junto. Ela será examinada durante a internação, sendo que isto não impede que tenha alta assim que estiver em condições. Será feito um exame da urina colhida por um saquinho coletor plástico, sendo que isto não causa risco à criança. Além disso, fará os exames que o médico assistente julgar necessários.

Será mantido sigilo das informações e os dados serão apresentados em conjunto com os dos outros pacientes. A participação no trabalho não traz qualquer modificação no tratamento da criança bem como qualquer custo. Se desistirem de participar do estudo, não haverá nenhum problema com o tratamento do paciente.

Eu,....., responsável pelo paciente ..... fui informado dos objetivos acima. Recebi informações sobre o procedimento no qual meu filho ou tutelado estará envolvido, as minhas dúvidas foram esclarecidas e sei que poderei solicitar novas informações a qualquer momento da internação e após.

Declaro, para os devidos fins, que autorizo a inclusão do meu filho ou tutelado no estudo realizado pela Dra.Leandra Girardi, pela Dra.Luciana Barcellos e pelo Dr.Gilberto Bueno Fischer.

Porto Alegre,.....de..... de 2002.

Assinatura do responsável: .....

Assinatura do Investigador: .....

Fone para contato com investigadores: (51)3337.3188 ramal 1150 com Dra.Leandra Girardi ou Dra.Luciana Barcellos.

## ANEXO 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO

1. Nº: \_\_\_\_\_
2. Data entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_ h
3. Coleta urina 1<sup>as</sup> 12h? (1)sim (0)não ( )  
Resultado teste: \_\_\_\_\_
4. Entrevistado: (1)mãe (2)pai (3)outro Quem: \_\_\_\_\_ ( )
- *DADOS PESSOAIS:*
5. Nome: \_\_\_\_\_
6. Nº prontuário: \_\_\_\_\_
7. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ meses \_\_\_\_ dias \_\_/\_\_
8. Sexo: (1)M (2)F ( )
9. Cor: (1)branca (2)preta (3)mista (4)outra ( )
10. Data da internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_ h \_\_/\_\_
11. Pai: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos --  
Mãe: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos --
12. Endereço: \_\_\_\_\_  
nº \_\_\_\_ complemento \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_  
Município \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_ ( )
- *ANTECEDENTES PERINATAIS*
13. Pré-natal: (1)sim Quantas consultas: \_\_\_\_ (0)não (9)NSI ( )  
Patologias: \_\_\_\_\_ ( )
14. Fumo na gravidez: (1)sim (0) não (9)NSI ( )  
Se sim: nº cigarros/dia: \_\_\_\_\_ --
15. Local de nascimento: \_\_\_\_\_ Parto: (1)cesárea (2)vaginal ( )
16. Peso nasc.: \_\_\_\_\_ g -----
17. Apgar 5º: \_\_\_\_ --
18. Idade gestacional: \_\_\_\_\_ semanas Prematuridade: (1)sim (0)não (9)NSI ( )
19. Necessitou hospitalização: (1)sim Tempo \_\_\_\_ dias (0)não (9) NSI ( )
20. VM período neonatal: (1)sim Tempo \_\_\_\_ dias (0)não (9) NSI ( )  
O2 período neonatal: (1)sim Tempo \_\_\_\_ dias (0)não (9) NSI ( )
- *ANTECEDENTES PESSOAIS*
21. Mama no peito? (1)sim (0)não (9)NSI ( )  
Se não: até que idade mamou? \_\_\_\_ meses \_\_\_\_ dias -- --
22. Freqüenta creche? (1)sim (0)não (9)NSI ( )
23. Esteve doente anteriormente? (1)sim (0)não (9)NSI ( )  
Se sim: Qual(is) doença(s)? \_\_\_\_\_ ( )
24. Esteve hospitalizado anteriormente? (1)sim (0)não (9)NSI ( )  
Se sim: Por qual motivo? \_\_\_\_\_ ( )
- Usou O<sub>2</sub>? (1)sim Quanto tempo? \_\_\_\_ dias (0)não (9)NSI ( )
- Usou VM? (1)sim Quanto tempo? \_\_\_\_ dias (0)não (9)NSI ( )
- Já teve chiado no peito antes? (1)sim *ENCERRA* (0)não (9)NSI

• *HISTÓRIA ATUAL*

25. Há quantos dias a criança está doente? \_\_\_\_\_ dias --
26. Estava com algum destes sinais/sintomas nos dias antes desta internação?
- |                      |                      |                          |
|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Espirros             | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
| Coriza               | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
| Tosse                | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
| Febre                | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
| Chiado no peito      | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
| Respiração rápida    | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
| Gemência             | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
| Cianose              | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
| Parada da respiração | (1)sim (0)não (9)NSI | <input type="checkbox"/> |
27. Entrou em contato com alguém gripado nas últimas 2 semanas?  
(1)sim Quem? \_\_\_\_\_ (0)não (9)NSI

• *ANTECEDENTES FAMILIARES:*

28. Pai trabalha atualmente? (1)sim (0)não (9)NSI
- Se trabalha: Turno: (1)manhã (2)tarde (3)noite
- Dias por semana: ( )1 ( )2 ( )3 ( )4 ( )5 ( )6 ( )7
29. Mãe trabalha atualmente? (1)sim (0)não (2)em licença (9)NSI
- Se trabalha: Turno: (1)manhã (2)tarde (3)noite
- Dias por semana: ( )1 ( )2 ( )3 ( )4 ( )5 ( )6 ( )7
30. Quantas pessoas moram na casa? \_\_\_\_\_ pessoas
- ( )Pai ( )Mãe ( )irmãos \_\_\_\_\_ ( )avô ( )avó ( )outros \_\_\_\_\_ --
31. Das pessoas que moram na casa quantos fumam (na presença da criança)? \_\_\_\_\_ pessoas --

Quem?	Nº cigarros/dia

32. Quem cuida da criança a maior parte do tempo?  
(1)mãe (2)pai (3)avó (4)empregada (5)irmão (6)outro: \_\_\_\_\_ (9)NSI
33. Quem cuida da criança a maior parte do tempo fuma? (1)sim (0)não (9)NSI
34. Tipo de habitação: (1)casa (2)apartamento (3)quarto (4)outro Qual? \_\_\_\_\_
35. Número de peças (excluindo banheiro): \_\_\_\_\_ peças --
36. Algum familiar tem asma/bronquite? (1)sim Quem? \_\_\_\_\_ (0)não (9)NSI
37. Algum familiar tem rinite alérgica? (1)sim Quem? \_\_\_\_\_ (0)não (9)NSI
38. Algum familiar tem dermatite atópica? (1)sim Quem? \_\_\_\_\_ (0)não (9)NSI

• *EXAME FÍSICO:*

39. Peso: \_\_\_\_\_ g *SE VM, VÁ P/51* -----
40. FR: \_\_\_\_\_ mpm -----
41. Sudorese: (1)sim (0)não ( )
42. Palidez: (1)sim (0)não ( )
43. Cianose: (1)sim (0)não ( )
44. Sensório: (1)tranquilo (2)irritado, mas consolável ( )  
(3)agitação, difícil de acalmar (4)sonolência
- Recebeu sedativo? (1)sim Qual? \_\_\_\_\_ (0)não ( )
45. Enchimento capilar: (1)rápido (2)lento: >3 segundos ( )
46. Batimentos de asas nasais: (1)sim (0)não ( )
47. Retrações intercostais: (1)sim (0)não ( )  
Subcostais: (1)sim (0)não ( )  
Furcular: (1)sim (0)não ( )
48. Tempo expiratório prolongado: (1)sim (0)não ( )
49. Sibilância audível s/estetoscópio: (1)sim (0)não ( )
50. Ausculta pulmonar: Sibilos inspiratórios (1)sim (0)não ( )  
Sibilos expiratórios (1)sim (0)não ( )  
Crepitantes: (1)sim (0)não ( )
51. Saturação de oxigênio em ar ambiente: \_\_\_\_\_% -----
52. Oxigênio suplementar: (1)sim (0)não ( )
53. Se sim: Via de administração de O<sub>2</sub>: (1)CEN (2)máscara s/reservatório ( )  
(3)máscara c/reservatório (4)oxitenda (5)campânula (6)VM  
Fluxo de O<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ l/minuto -----  
Saturação de oxigênio: \_\_\_\_\_% -----
54. Se VM:  
PIP \_\_\_\_\_ --  
PEEP \_\_\_\_\_ --  
FR \_\_\_\_\_ --  
FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_% -----
55. Indicação de VM:  
(1)apnéia (2) pCO<sub>2</sub>↑ (3) pO<sub>2</sub>↓ (4)↓Sat.O<sub>2</sub> por oximetria de pulso ( )  
(5)disfunção ventilatória severa (6)outro \_\_\_\_\_
- *EXAMES COMPLEMENTARES*
56. Gasometria arterial: pH \_\_\_\_\_ --'--  
pCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ ----  
pO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ ----  
Bicarbonato \_\_\_\_\_ --
57. Ht \_\_\_\_\_% --'--  
Hb \_\_\_\_\_ --'--
58. Radiologia: (1)sim (0)não ( )

• AVALIAÇÃO 3º DIA

59. Imunofluorescência: (1)VSR (2)Adenovirus (3)Parainfluenza (4)Influenza (5)Negativo
60. Alta hospitalar: (1)sim (0)não
61. Oxigênio suplementar: (1)sim (0)não
62. Se sim: Via de administração de O<sub>2</sub>: (1)CEN (2)máscara s/reservatório (3)máscara c/reservatório (4)oxitenda (5)campânula (6)VM
- Fluxo de O<sub>2</sub> (exceto VM): \_\_\_\_\_l/minuto ---
- Saturação de oxigênio: \_\_\_\_\_% SE VM, VÁ P/75 ---
63. Saturação de oxigênio em ar ambiente: \_\_\_\_\_% ---
64. FR: \_\_\_\_\_mpm ---
65. Sudorese: (1)sim (0)não
66. Palidez: (1)sim (0)não
67. Cianose: (1)sim (0)não
68. Sensório: (1)tranquilo (2)irritado, mas consolável (3)agitação, difícil de acalmar (4)sonolência
- Recebeu sedativo? (1)sim Qual? \_\_\_\_\_ (0)não
69. Enchimento capilar: (1)rápido (2)lento: >3 segundos
70. Batimentos de asas nasais: (1)sim (0)não
71. Retrações intercostais: (1)sim (0)não
- Subcostais: (1)sim (0)não
- Furcular: (1)sim (0)não
72. Tempo expiratório prolongado: (1)sim (0)não
73. Sibilância audível s/estetoscópio: (1)sim (0)não
74. Ausculta pulmonar: Sibilos inspiratórios (1)sim (0)não
- Sibilos expiratórios (1)sim (0)não
- Crepitantes: (1)sim (0)não
75. Se VM:
- PIP \_\_\_\_\_ ---
- PEEP \_\_\_\_\_ ---
- FR \_\_\_\_\_ ---
- FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_% ---
76. Se evoluiu para VM após a 1ª entrevista:
- Indicação de VM:
- (1)apnéia (2) pCO<sub>2</sub>↑ (3) pO<sub>2</sub>↑ (4)↓Sat.O2 por oximetria de pulso
- (5)disfunção ventilatória severa (6)outro \_\_\_\_\_
- UTI: (1) sim (0) não
- Data da alta: \_\_\_ / \_\_\_ ---