

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

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DA SATURAÇÃO  
TRANSCUTÂNEA DE OXIGÊNIO EM LACTENTES  
HOSPITALIZADOS COM DIAGNÓSTICO DE  
BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA EM  
OXIGENOTERAPIA POR CATETER EXTRANASAL**

FERNANDA MENEZES RUBIN

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

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DA SATURAÇÃO  
TRANSCUTÂNEA DE OXIGÊNIO EM LACTENTES  
HOSPITALIZADOS COM DIAGNÓSTICO DE  
BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA EM  
OXIGENOTERAPIA POR CATETER EXTRANASAL**

FERNANDA MENEZES RUBIN

Orientador: Prof. Dr. 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

**R896c** Rubin, Fernanda Menezes

Características clínicas e da saturação transcutânea de oxigênio em lactantes hospitalizados com diagnóstico de bronquiolite viral aguda em oxigenoterapia por cateter extranasal / Fernanda Menezes Rubin ; orient. Gilberto Bueno Fischer. – Porto Alegre, 2003.

122 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 aguda 2. Oxigenoterapia I. Fischer, Gilberto Bueno II. Título.

NLM: WS 280

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

A Daniel e  
Bruno

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer, pela confiança, paciência e incentivo durante toda a execução deste trabalho.

À Dra Lúcia Pellanda, pelo auxílio na análise dos dados e pelas preciosas contribuições.

Aos doutorandos Marília Ertel, Melissa Marconzoni Bortolotto, Wanda Maria Lima El Halal, Luciana Mendes Johann, Ângela Piccoli Ziegler e Fabiane Berti Schmidt, pelas contribuições na colheita de dados.

À equipe de pneumologia do Hospital da Criança Santo Antônio, pelo apoio e consultorias específicas.

À equipe médica e de enfermagem do Hospital da Criança Santo Antônio, pela acolhida e interesse.

À técnica de biblioteca Maria Loiva Lino da Silva, pela contribuição e apoio com o material bibliográfico.

À Fundação Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, pelo aparelho de oximetria utilizado na pesquisa.

Aos colegas do Departamento de Pediatria da Fundação Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, em especial à Dra. Lina A. Zardo e à Dra. Maria Teresa N. Sauer, pelo apoio e incentivo.

Aos colegas das UTIs pediátricas do Hospital Luterano da ULBRA e do Hospital da Criança Santo Antônio, pelo apoio e substituições na fase final deste trabalho.

Ao Dr. Luís Fernando Loch, chefe da UTI pediátrica do Hospital Luterano da ULBRA, pelo apoio e por permitir meu afastamento temporário para execução final da pesquisa.

À professora Clarice B. Knies, pela revisão de português.

Aos meus pais, pelo apoio e ajuda incondicional durante todas as etapas da minha formação.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS .....	ix
LISTA DE TABELAS .....	x
RESUMO .....	xi
SUMMARY .....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos históricos .....	3
1.2 Etiologia.....	6
1.3 Epidemiologia.....	7
1.3.1 Sazonalidade .....	7
1.3.2 Frequência.....	8
1.3.3 Idade.....	10
1.3.4 Fatores de risco .....	10
1.4 Fisiopatologia.....	13
1.5 Quadro clínico.....	16
1.6 Avaliação de gravidade .....	18
1.7 Diagnóstico .....	21
1.8 Diagnóstico diferencial.....	21
1.9 Exames subsidiários e monitorização .....	22
1.9.1 Radiograma de tórax .....	22
1.9.2 Identificação viral .....	23
1.9.3 Gasometria arterial e saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina.....	23
1.10 Tratamento .....	26
1.10.1 Terapias inespecíficas.....	26
1.10.2 Terapias específicas.....	32
1.11 Morbidade em longo prazo .....	34
2 JUSTIFICATIVA .....	38
3 OBJETIVOS .....	39
3.1 Gerais.....	39
3.2 Específicos.....	39

4	PACIENTES E MÉTODOS .....	41
4.1	Delineamento .....	41
4.2	População .....	41
4.2.1	Critérios de inclusão .....	41
4.2.2	Critérios de exclusão .....	42
4.2.3	Amostragem .....	43
4.3	Implementação da pesquisa .....	44
4.3.1	Local da coleta de dados .....	44
4.3.2	Logística .....	44
4.3.3	Instrumentos de coleta de dados .....	46
4.3.4	Equipamentos e técnicas diagnósticas .....	46
4.3.5	Equipe envolvida na pesquisa .....	47
4.4	Processamento e análise dos dados .....	48
4.4.1	Digitação, verificação e limpeza .....	48
4.4.2	Manipulação de variáveis .....	48
4.4.3	Análise estatística .....	48
4.5	Aspectos éticos .....	49
5	RESULTADOS .....	50
5.1	Características dos pacientes estudados .....	51
5.1.1	Distribuição quanto ao sexo e idade .....	51
5.2	Características clínicas na internação .....	51
5.2.1	Antecedentes mórbidos pessoais .....	51
5.2.2	História clínica recente prévia à hospitalização .....	52
5.3	Caracterização da população em relação à história de sibilância prévia .....	53
5.4	Características da hospitalização atual .....	54
5.5	Diagnósticos dos pacientes durante a internação atual .....	55
5.6	Medicações utilizadas .....	55
5.7	Identificação etiológica viral .....	56
5.8	Caracterização da gravidade .....	56
5.9	Necessidade de ventilação mecânica .....	58
5.10	Oxigenoterapia e tempo de internação .....	58
5.11	Avaliação do tempo de dessaturação .....	59
5.11.1	Tempo de dessaturação a 90% e 85% .....	59
5.11.2	Correlações entre os TDs e oxigenoterapia/tempo de internação .....	62
5.11.3	Correlações entre os TDs e escores clínicos .....	63
6	DISCUSSÃO .....	64
7	CONCLUSÕES .....	75
8	REFERÊNCIAS .....	77
9	ARTIGO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DA SATURAÇÃO TRANSCUTÂNEA DE OXIGÊNIO EM LACTENTES HOSPITALIZADOS COM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA .....	96
10	ANEXOS .....	119



## LISTA DE ABREVIATURAS

BVA	–	Bronquiolite viral aguda
ELISA	–	ensaio imunoenzimático
FDA	–	<i>Food and Drug Administration</i>
HCSA	–	Hospital da Criança Santo Antônio
IIQ	–	intervalo interquartis
NCHS	–	<i>National Center of Health Statistics</i>
OMA	–	otite média aguda
Sat Hb	–	saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina
TD	–	tempo de dessaturação de oxigênio
TD90	–	tempo de dessaturação de oxigênio até atingir 90% de saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina
TD85	–	tempo de dessaturação de oxigênio até atingir 85% de saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina
TRI	–	trato respiratório inferior
VRS	–	vírus respiratório sincicial
IGVIG-VRS	–	imunoglobulina humana para o vírus sincicial respiratório

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	–	Distribuição mensal das hospitalizações.....	50
FIGURA 2	–	Distribuição por idade na amostra.....	51
FIGURA 3	–	Número de pacientes em oxigenoterapia nos primeiros dias de internação .....	58
FIGURA 4	–	Tempo de dessaturação a 90% nos primeiros dias de internação .....	60
FIGURA 5	–	Tempo de dessaturação a 85% nos primeiros dias de internação .....	61
FIGURA 6	–	Tempo de dessaturação a 90% nos primeiros dias de internação nos pacientes com e sem sibilância prévia.....	61

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Causas de exclusão.....	43
TABELA 2 – Antecedentes pessoais dos pacientes hospitalizados.....	52
TABELA 3 – Manifestações clínicas prévias à hospitalização.....	53
TABELA 4 – Perfil dos pacientes quanto ao relato de sibilância anterior.....	53
TABELA 5 – Estado nutricional: classificação da desnutrição em graus e tipos.....	54
TABELA 6 – Escores clínicos nos primeiros dias de internação e suas correlações com tempo de oxigenoterapia, tempo de O <sub>2</sub> suplementar até saturar 95% em ar ambiente e tempo de internação.....	57
TABELA 7 – Oxigenoterapia e tempo de internação.....	59
TABELA 8 – Correlações entre tempo de dessaturação a 90% e oxigenoterapia/tempo de internação.....	62
TABELA 9 – Correlações entre TD90 e escores clínicos em pacientes com primeiro episódio de sibilância.....	63

## **RESUMO**

Objetivos – Descrever as características clínicas de crianças entre 1 e 12 meses hospitalizadas com diagnóstico de bronquiolite viral aguda (BVA), nos primeiros dias de internação, e verificar se o tempo de dessaturação de oxigênio (TD) tem valor prognóstico nesses pacientes.

Metodologia – Estudo de coorte realizado de maio a outubro de 2001 com 111 pacientes entre 1 e 12 meses de idade internados no Hospital da Criança Santo Antônio, de Porto Alegre (RS), com diagnóstico de BVA na admissão, com saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina (SatHb) menor que 95% e em oxigenoterapia por cateter extranasal há menos de 24 horas. A gravidade foi verificada através do tempo de internação, tempo de oxigenoterapia e tempo para saturar 95% em ar ambiente (desfechos). Foram realizadas avaliações clínicas duas vezes ao dia (manhã e tarde), durante o período em que o paciente necessitou de oxigênio suplementar (até atingir saturação transcutânea de oxigênio de 95% em ar ambiente), com limite de dez avaliações. Os pacientes tiveram o oxigênio adicional retirado. Foi verificado, então, o tempo necessário para a saturação decrescer até 90% (TD90) e 85% (TD85), limitando-se a medida em no máximo cinco minutos. Foi constituído um escore de gravidade com os sinais clínicos anotados. Utilizou-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer para comparar entre si os grupos de variáveis categóricas e o teste t ou Mann-

Whitney para variáveis numéricas. Foi utilizada a correlação de Spearman para avaliar associações entre variáveis contínuas de distribuição assimétrica (escore de gravidade, tempo de internação, tempo de oxigenoterapia total e tempo para saturar acima ou igual a 95% em ar ambiente). Considerou-se alfa crítico de 5% em todas as comparações, exceto nas correlações em que foi utilizada a correção de Bonferroni para comparações múltiplas (30 correlações:  $p=0,002$ ; 10 correlações:  $p=0,005$ ). Os dados relativos ao peso e estatura para a idade foram digitados e analisados no programa específico do EpiInfo que utiliza o padrão NCHS (EpiNut).

Resultados – Houve leve predomínio do sexo masculino (54%), predominância de idade inferior a quatro meses (61,3%), prevalência maior nos meses de junho e julho, frequência elevada de história de prematuridade (23%) e de baixo peso de nascimento (14%). As manifestações clínicas prévias à hospitalização (falta de ar, chiado no peito, febre e parar de respirar) ocorreram, na sua maioria, nos três dias anteriores. Da população estudada, 45% tinha história de sibilância prévia, a maioria com um ou dois episódios relatados (31,5%). Esses pacientes foram analisados separadamente e tiveram resultados semelhantes ao grupo com BVA. A frequência de desnutrição moderada e grave, excluídos os pacientes com história de prematuridade, foi de 26 pacientes (23%). Todos os pacientes utilizaram broncodilatador inalatório; 20% do grupo com BVA receberam corticosteróides sistêmicos e 47% de toda população, antibióticos. A mediana do uso de oxigênio em pacientes com BVA foi de 4,4 dias (IIQ 70,2-165,2) e o tempo de oxigenoterapia até saturar 95% em ar ambiente foi de 3,4 dias (IIQ 55-128). A mediana do tempo de internação hospitalar foi de 7 dias (IIQ 5-10,5) entre os pacientes com BVA; neste aspecto, apresentou diferença ( $p = 0,041$ ) em relação ao grupo com sibilância prévia, que teve um tempo de internação mais longo (9 dias, IIQ 5-12). Observou-se pouca variabilidade clínica no período estudado, através da aplicação

do escore clínico. Não se encontraram correlações estatisticamente significativas entre os escores clínicos e os TDs com os desfechos.

Conclusões – Os TDs como elementos auxiliares na avaliação de pacientes em oxigenoterapia não foram clinicamente úteis neste estudo. É possível, no entanto, que, avaliando pacientes com maiores diferenças clínicas entre si, essas aferições possam mostrar-se importantes.

## SUMMARY

Objective – To describe the clinical characteristics of 1 to 12-month-old infants diagnosed with acute viral bronchiolitis (AVB) in the first days of hospitalization as well as to check if the oxygen desaturation time (DT) has prognostic value in such patients.

Methodology – Cohort study done from May to October 2001 with 111 patients of 1 to 12 months of age at the Santo Antônio Children's Hospital, Porto Alegre (RS), with AVB diagnosis upon admission, oxygen transcutaneous saturation of hemoglobin (HbSat) lower than 95% and in oxygen therapy through external nasal catheter for less than 24 hours. Severity was checked through length of stay, duration of oxygen therapy and time to reach 95% saturation in room air. Clinical checkups were done twice a day (morning and afternoon) during the time the patients needed additional oxygen (until oxygen transcutaneous saturation of 95% in room air was achieved), with a limit of ten checkups. The additional oxygen was removed from patients, and oxygen saturation checking was maintained. To check the desaturation time (DT90 and DT85), oxygen therapy was suspended for a maximum of five minutes. A severity score was developed with the recorded clinical signs. The  $\chi^2$  Test - or Fisher Exact Test – was used in order to compare the groups of categorical variables, and Test  $t$  – or Mann-Whitney – for numerical variables. The Spearman correlation was used in order to evaluate associations in continuous variables of asymmetric distribution (severity score,

length of stay (LOS), duration of oxygen therapy, and time to reach 95% saturation in room air.

Results – There was a slight higher number of males (54%), the majority were under 4 months (61,3%), higher prevalency in June and July, high frequency of prematurity (23%) and of low birth weight (14%). Most clinical manifestations prior to hospitalization (shortness of breath, wheezing, fever and apnoea) had happened within three days of admission. Out of the population studied, 45% had had previous wheezing history, most of them with one or two reported episodes (31,5%). Such patients were analyzed separately and had similar results to the group with AVB. The frequency of moderate and severe malnutrition, except for the premature babies, was of 26 patients (23%). All patients had bronchodilators; 20% of the AVB group had given systemic corticosteroids, and 47% of the population were given antibiotics. The median of oxygen use in patients with AVB was 4,4 days (IQI 70,2–165,2) and duration of oxygen therapy until 95% saturation in room air was 3,4 days (IQI 55-128). The median length of stay was 7 days (IQI 5-10,5) in patients with AVB; in this aspect there was a difference ( $p=0,041$ ) in relation to the group with previous history of wheezing, who had a longer LOS (9 days, IQI 5-12). Little clinical variability was observed in the period studied through the application of clinical score. There were no significant statistic correlations between the clinical scores and the DTs and the outcomes.

Conclusion – DTs as an aid in the examination of AVB patients on oxygen therapy were not clinically useful in this study. It is possible, however, to achieve better results in the examination of patients with greater clinical differences.



# 1 INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas representam um dos principais problemas de saúde entre as crianças menores de cinco anos nos países em desenvolvimento. Na região das Américas, elas se incluem entre as cinco primeiras causas de óbito de crianças dessa idade e representam a principal causa de doença e consulta nos serviços de saúde (BENGUIGUI *et al.*, 1998).

Bronquiolite viral aguda (BVA), que determina um expressivo número de hospitalizações, é a doença de vias aéreas inferiores mais freqüente em crianças abaixo de um ano de idade (FISCHER, 1999). Seu mais freqüente agente etiológico, o vírus respiratório sincicial (VRS), é responsável por epidemias sazonais no mundo todo e, atualmente, é considerado o principal agente das infecções respiratórias do trato respiratório inferior (TRI) em lactentes e pré-escolares (KIM *et al.*, 1976; SANT'ANNA; D'ELIA, 1998; WEBER *et al.*, 1998; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; KOPELMAN; MIYOSHI, 1999).

Considerando o mecanismo de lesão básico, a bronquiolite se define como uma inflamação dos bronquíolos. Em crianças com menos de dois anos de idade, este termo é empregado para uma síndrome clínica caracterizada por freqüência respiratória aumentada, tiragem torácica e sibilância decorrentes de obstrução das vias aéreas inferiores. A BVA ocorre principalmente nos primeiros seis meses de vida (COURT, 1973; WOHL, 1990).

Apesar de ser uma doença geralmente benigna e autolimitada, ela produz morbidade significativa em lactentes pequenos e em pacientes com doenças crônicas e, freqüentemente, causa sintomatologias ventilatórias em longo prazo.

Nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 90.000 crianças são hospitalizadas a cada ano devido à infecção pelo VRS, com um custo de aproximadamente 300 milhões de dólares anuais (HEILMAN, 1990; LA VIA *et al.*, 1992; LEVY; GRABER, 1997; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; KOPELMAN; MIYOSHI, 1999).

Em Porto Alegre, no ano de 1991, verificou-se que somente em um hospital foram admitidos em torno de 700 pacientes com diagnóstico de BVA, dos quais 40% ainda tinham sintomas na alta hospitalar e 75% apresentaram pelo menos um novo episódio de sibilância após dois meses da internação (FISCHER, 1994).

Em relação ao acompanhamento clínico da BVA, a principal indicação de hospitalização é a necessidade de oxigênio (O<sub>2</sub>) suplementar. O cateter nasal tem sido muito utilizado para administração de oxigênio em crianças. Ele proporciona maior conforto ao paciente e é tão eficaz quanto as tendas e máscaras utilizadas para o mesmo fim quando elas necessitam concentrações de O<sub>2</sub> menores do que 40%.

A oximetria é uma medida não invasiva de saturação de oxigênio bastante confiável, sendo utilizada inclusive na avaliação clínica inicial de pacientes com doença ventilatória associada a sibilância, para a decisão de internação (WANG *et al.*, 1992). Os pacientes com BVA em oxigenoterapia devem ser monitorizados diariamente quanto aos fluxos de O<sub>2</sub> que recebem, para que os objetivos da terapêutica sejam atendidos e para que eles não recebam quantidades inadequadas, evitando, assim, tanto a hipoxemia quanto o uso de oxigênio em excesso.

Alguns estudos têm proposto o uso de escores clínicos para avaliação da gravidade da BVA. Entretanto, tais estudos têm sido criticados pelas falhas de concordância entre observadores, e portanto de reprodutibilidade, ocasionadas pela natureza subjetiva do escore (WANG *et al.*, 1992). Por outro lado, a medida da oximetria de pulso tem registrado diferenças pequenas entre observadores (WANG *et al.*, 1992). O escore clínico pode representar o esforço ventilatório. Porém, alguns autores questionam se ele está associado à hipoxemia, particularmente nos pacientes com bronquiolite, que apresentam uma doença pulmonar obstrutiva (WANG *et al.*, 1992). A falha de correlação entre a avaliação clínica e a oxigenação aponta para a importância de se medir a oxigenação em vez de basear decisões referentes à suplementação de oxigênio na avaliação clínica (WANG *et al.*, 1992).

Nas tentativas de retirada do oxigênio suplementar em pacientes monitorizados pelo oxímetro de pulso, foi gerada a hipótese de que haveria uma relação entre o tempo que os pacientes levam para apresentar dessaturação e a instabilidade de sua condição clínica. Assim, quanto melhor a evolução, maior seria o tempo que o paciente levaria para atingir determinada dessaturação. Tal observação sugere que se avalie se o tempo que o paciente apresenta dessaturação sem O<sub>2</sub> poderia ser utilizado como um sinal objetivo e prático a ser empregado como indicador de gravidade e de prognóstico em BVA, o que contribuiria para o melhor entendimento da evolução desses pacientes.

### **1.1 Aspectos históricos**

No início do século passado, a bronquiolite era reconhecida como uma parte de achados patológicos em pacientes com sarampo, gripe e coqueluche, mas não era reconhecida como uma doença específica. Holt<sup>1</sup> (apud WHOL; CHERNICK, 1978) publicou em 1901 um livro

---

1 Holt LE. The diseases of infancy and childhood. New York: Appleton; 1901.

com uma descrição clínica detalhada da doença em lactentes, denominando-a bronquite catarral aguda. Outros nomes associados com a condição que agora é denominada de BVA foram broncopneumonia, broncopneumonia intersticial, bronquiolite aguda obstrutiva do lactente, bronquite capilar, bronquiolite asmática e pneumonite intersticial (WHOL; CHERNICK, 1978). Engle e Newns, em 1940, foram os primeiros a utilizar o termo bronquiolite para descrever uma doença específica em lactentes, e sugeriram também uma etiologia viral. O termo bronquiolite teve aceitação geral pelos pediatras no início dos anos 50 (WHOL; CHERNICK, 1978).

Em 1956, uma doença ventilatória caracterizada por tosse, espirro e secreção nasal mucopurulenta foi descrita numa colônia de 20 chimpanzés normais; isolado o agente viral implicado, ele foi denominado de “agente da coriza do chimpanzé”. Foi estabelecida a associação desse agente etiológico com a doença ventilatória desenvolvida por um funcionário que trabalhava próximo aos chimpanzés. Também foram identificados, num grupo de adolescentes e adultos jovens, anticorpos séricos contra o agente da coriza do chimpanzé, o que sugeria que esses indivíduos haviam tido contato com o vírus (MORRIS *et al.*, 1956).

No ano seguinte, CHANOCK *et al.* (1957) descreveram a descoberta de um novo agente citopatogênico em lactentes com doença respiratória grave em TRI, indistinguível do agente da coriza dos chimpanzés estudado por Morris. O vírus passou então a se chamar de vírus respiratório sincicial, devido a sua habilidade em induzir a formação de sincício (massa de protoplasma multinucleada produzida pela fusão de células) em cultura de tecidos (CHANOCK; FINBERG, 1957). Desde então, o VRS tem sido descrito como o mais importante vírus causador de infecções agudas do trato respiratório em crianças (SIMOES, 1999). A descoberta do VRS e sua associação com BVA permitiram determinar as principais características epidemiológicas da doença. Posteriormente, várias publicações passaram a

mostrar dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da BVA, incluindo aspectos relacionados ao tratamento (REILLY *et al.*, 1961; CHANOCK *et al.*, 1961; BEEM *et al.*, 1962).

Na década de 60, foi testada uma vacina contra o VRS inativado por formalina que se mostrou imunogênica, com alta taxa de soroconversão. Apesar dessa imunogenicidade, as crianças vacinadas não foram protegidas de subseqüentes infecções pelo VRS. As crianças vacinadas que foram naturalmente infectadas pelo VRS posteriormente desenvolveram doença mais grave no TRI inferior do que o grupo controle imunizado com uma vacina trivalente de parainfluenza (FULGINITI *et al.*, 1969; CHIN *et al.*, 1969; MILNER, 1989). Essa diferença foi mais significativa no grupo mais jovem (6 a 11 meses de idade), onde as crianças imunizadas tiveram 13,7% de internação por infecção pelo VRS e o grupo controle, somente 0,86% (FULGINITI *et al.*, 1969). Essa experiência tem sido uma das principais razões para a adoção de maiores precauções nas pesquisas de medidas profiláticas em lactentes (SIMOES, 1999).

Em 1963, REYNOLDS; COOK descreveram a importância da oxigenoterapia, que definiram como a principal medida para o tratamento da BVA. Com o advento dos aparelhos de ventilação mecânica e sua aplicação em doenças respiratórias agudas, este método passou a ser de extrema importância em pacientes com BVA, por reduzir significativamente a mortalidade nos casos de insuficiência ventilatória descompensada.

Nas últimas décadas, a investigação centralizou-se no entendimento da patogenia da infecção pelo VRS, em suas conseqüências tardias, na produção de uma vacina para prevenir a doença em crianças com maior risco e no desenvolvimento de tratamentos para reduzir sua morbidade e mortalidade.

## 1.2 Etiologia

O agente etiológico mais da freqüente da BVA é o VRS, isolado em 40% a 80% dos casos (CHANOCK *et al.*, 1961; GLEZEN *et al.*, 1971; WHOL; CHERNICK, 1978; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; SHAY *et al.*, 1999; BANERJI *et al.*, 2001). A BVA também pode ser causada por outros agentes, incluindo, em ordem de prevalência, parainfluenza 1 e 3, rinovírus, adenovírus, influenza, micoplasma e clamídea (GLEZEN *et al.*, 1971; WOHL; CHERNICK, 1978; LEVY; GRABER, 1997).

Na análise de 213 pacientes hospitalizadas no Hospital da Criança Santo Antônio, em Porto Alegre, encontrou-se VRS em 52% dos casos, parainfluenza em 5,1%, adenovírus em 1,4% e rinovírus em 0,9% (FISCHER, 1994).

Estudos têm mostrado que o VRS pode ser classificado em dois grupos: VRS A e VRS B. Embora todas as dez glicoproteínas mostrem algumas variações nesses dois grupos, a glicoproteína G mostra a maior divergência entre os dois tipos. Apesar de ambos poderem circular concomitantemente durante os picos sazonais, o grupo A parece causar doenças mais graves (HENDRY *et al.*, 1986; HALL *et al.*, 1990; TOM, 1990; PANITCH *et al.*, 1993; MALHOTRA; KRILOV, 2000). Há relatos que dão conta de que, entre crianças previamente híginas, a infecção pelo VRS A ocasionou maior necessidade de ventilação mecânica e escores de gravidade da doença maiores (FISCHER, 1994; WALSH *et al.*, 1997).

A disseminação do VRS pode ocorrer por contato próximo, por inoculação direta de grandes gotículas, ou por auto-inoculação, pelo toque de superfícies contaminadas. O vírus permanece viável na pele, nos móveis ou em superfícies de tecidos por até seis horas, fato que aumenta sua contagiosidade. Transmissão por pequenas partículas em aerossol não é significativa; o risco de infecção adquirida diminui com o aumento da distância entre os pacientes (HALL; DOUGLAS, 1981; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998). O VRS transferido

para mãos em razão do contato com superfícies contaminadas pode sobreviver nessas mãos por até 25 min (HALL *et al.*, 1980). A principal via de transmissão do VRS é a auto-inoculação na mucosa nasal ou conjuntival pelas mãos contaminadas com secreções. O contágio entre familiares é muito alto. O período de incubação é em torno de cinco dias (dois a oito dias), sendo o vírus eliminado pelas secreções nasofaríngeas durante cinco a dez dias após o início dos sintomas. A duração desse período se relaciona com a idade do paciente e a gravidade da doença, ou seja, em crianças pequenas com infecções graves, este período pode durar até quatro semanas, ao passo que, em crianças imunocomprometidas, a eliminação do vírus pode se estender até seis semanas (FULGINITI *et al.*, 1969; HALL *et al.*, 1976; HALL *et al.*, 1979; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; KOPELMAN; MIYOSHI, 1999).

A taxa de infecção hospitalar em lactentes e crianças durante a epidemia do VRS é de 20% a 40% em enfermarias pediátricas. Os funcionários do hospital parecem ser os principais disseminadores (MALHOTRA; KRILOV, 2000). Infecções nosocomiais são de difícil controle pela alta contagiosidade natural do vírus. O melhor meio de prevenção é provavelmente a lavagem rigorosa de mãos antes e depois de cada contato com o paciente (PANITCH *et al.*, 1993).

### **1.3 Epidemiologia**

A descrição das características epidemiológicas da BVA baseia-se, predominantemente, na doença causada pelo VRS.

#### **1.3.1 Sazonalidade**

A epidemiologia da BVA tem sido determinada em estudos longitudinais em vários locais ao redor do mundo. A BVA é freqüente em todas as áreas geográficas. É uma doença

com comportamento sazonal característico de natureza epidêmica, ocorrendo alguns casos durante os meses de verão e picos de atividade durante os meses de inverno. No hemisfério norte, a bronquiolite ocorre mais frequentemente de dezembro a março; no hemisfério sul, a maioria dos casos são vistos de julho a agosto. Em clima tropical, onde não ocorre tempo frio, a bronquiolite é vista mais comumente durante as estações de chuva (KIM *et al.*, 1976; WELLIVER; WELLIVER, 1993; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; WEBER *et al.*, 1998; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; WEBER *et al.*, 1998; SIMOES, 1999; VIEIRA *et al.*, 2001). O motivo da maior incidência das infecções pelo vírus em duas situações climáticas distintas (frio e seco, quente e úmido) não é conhecido. É possível que esse modelo de ocorrência não esteja diretamente relacionado aos fatores climáticos, mas às mudanças de comportamento social associadas às variações do clima (KOPELMAN; MIYOSHI, 1999).

### **1.3.2 Freqüência**

A prevalência real da BVA na criança ainda não foi muito estudada, pois a maioria das pesquisas publicadas baseia-se em pacientes hospitalizados, que representam os casos mais graves. Estima-se que a maioria das crianças até dois anos de idade já tenha sido exposta ao vírus, sendo que 1% a 2 % necessitam de hospitalização e, destas, cerca de 5% a 7% evoluem para insuficiência ventilatória e necessidade de ventilação mecânica (BEASLEY; JONES, 1981; EVERARD; MILNER, 1992; LA VIA *et al.*, 1992; LUGO; NAHATA, 1993; FISCHER, 1994; LEVY; GRABER, 1997; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; KOPELMAN; MIYOSHI, 1999). Admissão em unidade de tratamento intensivo varia de 8% a 15%, considerando os pacientes hospitalizados (NICOLAI; POHL, 1990; STRETTON *et al.*, 1992). Albernaz, em 1997, realizou o único estudo de coorte de base populacional na América Latina avaliando BVA, que mostrou 2,1% de hospitalizações.



Crianças acompanhadas desde o nascimento na comunidade tiveram uma taxa de infecção pelo VRS de 68% até os 12 meses de idade; todas as crianças tinham sido infectadas pelo menos uma vez aos 24 meses de idade, e cerca de metade tinha experimentado duas infecções (GLEZEN *et al.*, 1986). Em estudo realizado na Finlândia, anticorpos de VRS detectados por fixação de complemento tiveram rápido aumento até os seis anos de idade e somente um leve decréscimo em adultos (UKKONEN *et al.*, 1984). Em outra pesquisa observou-se um aumento substancial de hospitalizações por BVA no decorrer dos anos, o que os autores atribuíram a causas multifatoriais, incluindo a maior disponibilidade de oxímetros de pulso nas emergências (SHAY *et al.*, 1999).

As reinfecções são comuns, mas a gravidade clínica das infecções subseqüentes é geralmente menor do que a infecção inicial, devido à imunidade parcial conferida pela infecção primária, e o risco de hospitalização é mais baixo (GLEZEN *et al.*, 1986; LEVY; GRABER, 1997). As taxas de reinfecções entre crianças pré-escolares variam de 40% a 70%. O risco anual de reinfecção entre escolares e adultos é de aproximadamente 70% (DARVILLE; YAMAUCHI, 1998). O VRS pode ser a causa de 2% a 4% de infecções respiratórias do trato inferior em adultos com menos de 60 anos de idade (DOWELL *et al.*, 1996). O motivo pelo qual o vírus pode reinfetar indivíduos várias vezes durante a vida permanece obscuro. É possível que exista um grande número de subtipos e particularidades ainda não conhecidas do vírus que evitam a indução de imunidade efetiva (EVERARD; MILNER, 1992).

Redução dramática da mortalidade ocorreu devido à melhor compreensão da patofisiologia, a estratégias de ventilação mais sofisticadas, à correção mais precoce dos defeitos cardíacos congênitos e à atenuação da doença através de terapias imunológicas (FRANKEL; DERISH, 1999). A mortalidade causada por infecção do VRS é rara em lactentes normais, mas ocorre em 0,5% a 2% de pacientes hospitalizados (LA VIA *et al.*,

1992; LUGO; NAHATA, 1993; LEVY; GRABER, 1997; BEHRENDT *et al.*, 1998). Tem sido estimado que ela é inferior a 1% em lactentes previamente saudáveis e de 3,5% em lactentes com história de doença ventilatória ou cardíaca prévia (FRANKEL; DERISH, 1999; NAVAS *et al.*, 1992b). Estima-se que a cada ano, nos EUA, 2.000 crianças pequenas morram por infecção pelo VRS (RUUSKANEN; OGRA, 1993). Uma taxa de mortalidade superior a 7% foi relatada em pacientes hospitalizados em países em desenvolvimento, muito superior ao que se tem descrito em pacientes de alto risco em países desenvolvidos (SIMOES, 1999). No estudo de Fischer (1994), apenas uma criança foi ao óbito em 213 lactentes com BVA hospitalizados.

### **1.3.3 Idade**

A BVA pelo VRS ocorre mais freqüentemente entre seis semanas e dois anos de idade. Os lactentes pequenos são especialmente propensos a desenvolver bronquiolite e pneumonia pelo VRS; crianças maiores e adultos geralmente manifestam infecção do trato respiratório superior (LEVY; GRABER, 1997).

### **1.3.4 Fatores de risco**

Em países desenvolvidos são bem definidos os grupos de alto risco, geralmente associados a pacientes com doenças crônicas, nos quais as infecções ocasionadas pelo VRS têm maior probabilidade de progredir para graves infecções do TRI. Crianças saudáveis com idade inferior a três meses de idade também são suscetíveis a tais infecções. Grupos de alto risco incluem: (1) lactentes com história de prematuridade (principalmente se a idade gestacional foi inferior a 32 semanas), displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita (especialmente *shunts* esquerda-direita com hipertensão pulmonar) ou fibrose cística; (2) pacientes imunossuprimidos (incluindo pacientes em quimioterapia, transplantados de medula

óssea e órgãos sólidos e aqueles com doenças de imunidade celular); (3) indivíduos moradores de instituições e pessoas idosas (KIM *et al.*, 1973; WHOL; CHERNICK, 1978; MILNER, 1989; MEERT *et al.*, 1989; HEILMAN, 1990; MULHOLLAND *et al.*, 1990; STRETTON *et al.*, 1992; LA VIA *et al.*, 1992; NAVAS *et al.*, 1992a; TISSING *et al.*, 1993; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; SIMOES, 1999; KOPELMAN; MIYOSHI, 1999). Uma análise multivariada com lactentes infectados por VRS A e VRS B mostrou que infecção pelo VRS A foi independentemente associada com doença grave (WALSH *et al.*, 1997). O peso na admissão hospitalar (inferior a 5 kg com risco relativo de 4,4) foi o mais forte fator de risco independente para necessidade de ventilação mecânica em lactentes hospitalizados com VRS (TISSING *et al.*, 1993).

Pacientes que evoluíram para necessidade de ventilação mecânica por bronquiolite grave eram mais jovens, menores e tinham maior frequência de prematuridade do que os lactentes hospitalizados por BVA que não foram transferidos para unidade de terapia intensiva (LEBEL *et al.*, 1989).

Um estudo de coorte realizado no Canadá para avaliar fatores de risco em pacientes com doença crônica (cardiológica, pulmonar ou imunológica) hospitalizados por infecção do TRI por VRS, com idade inferior a 2 anos, encontrou aumento de morbidade na presença de hipóxia, prematuridade e idade precoce e também em pacientes de raça materna aborígina e história de apnéia (ou pausa respiratória) antes da hospitalização e consolidação pulmonar na radiografia no momento da admissão (WANG *et al.*, 1995).

Lactentes com história familiar de atopia tiveram um risco aumentado de infecção mais grave de BVA, maior taxa de internação, maior tempo de hospitalização e maior frequência de BVA (TREFNY *et al.*, 2000).

Num estudo prospectivo de 124 lactentes avaliados no período neonatal, foi verificada a relação entre função pulmonar inicial e subsequente incidência de doença no TRI durante o primeiro ano de vida. Uma função pulmonar diminuída foi fator predisponente para desenvolvimento de um primeiro episódio de doença sibilante nos lactentes (MARTINEZ *et al.*, 1988). Lactentes que desenvolveram BVA tinham evidência de uma função ventilatória reduzida pré-existente, o que poderia ser indicativo de que a BVA não seria a única causa de subsequente morbidade no TRI (YOUNG *et al.*, 1995).

Alguns fatores ambientais aumentam o risco para aquisição do VRS, tais como exposição à fumaça do cigarro, aglomeração (mais do que quatro pessoas no domicílio) e baixo nível socioeconômico, que parece causar maior impacto sobre os pacientes de países em desenvolvimento (PANITCH *et al.*, 1993; DUFF *et al.*, 1993; McCONNOCHIE *et al.*, 1995; ALBERNAZ, 1997; KOPELMAN; MIYOSHI, 1997; BANERJI *et al.*, 2001). Lactentes provenientes de famílias com crianças mais velhas, bem como aquelas cuidadas em creches, têm maior risco de contrair BVA (HOLBERG *et al.*, 1991; PANITCH *et al.*, 1993). O aleitamento materno representa um fator protetor (ALBERNAZ, 1997), o que foi especialmente observado em crianças de mães com baixo nível educacional (HOLBERG *et al.*, 1991). Visto que os bebês recebem passivamente anticorpo sérico materno para o VRS, há evidências de que altas concentrações de anticorpos maternos podem ser protetores (TOMS; SCOTT, 1997; LEVY; GRABER, 1997). O desemprego foi o preditor mais forte de hospitalização para doença do TRI (McNNOCHIE *et al.*, 1995).

No Brasil, alguns estudos já apontam considerações epidemiológicas sobre a BVA. Fischer (1994), estudou 213 lactentes que se hospitalizaram por BVA num hospital pediátrico de Porto Alegre. Os fatores associados a maior gravidade foram idade inferior a quatro meses e baixo peso ao nascimento. Um estudo de coorte realizado em Pelotas, RS, que acompanhou todas as crianças nascidas no ano de 1993, nessa cidade registrou que 2,1% dos lactentes

foram hospitalizados no primeiro ano de vida por bronquiolite no período pós-neonatal, 86,7% deles até os 6 meses de idade. Foram identificados os seguintes fatores de risco para hospitalização: baixa renda familiar, prematuridade, exposição ao fumo materno e tempo de aleitamento inferior a um mês (ALBERNAZ, 1997).

#### **1.4 Fisiopatologia**

Nas últimas duas décadas ocorreram significativos avanços no conhecimento da fisiopatologia associada à doença por VRS. Sabe-se agora que a doença tem uma maior heterogeneidade do que originalmente se reconhecia (FRANKEL; DERISH, 1999).

O tipo de lesão e as manifestações clínicas induzidas pelas doenças virais nas vias respiratórias são provavelmente uma combinação da afinidade do vírus por determinadas células em segmentos específicos das vias respiratórias (tropismo), o efeito destruidor no nível celular (virulência), o calibre das vias aéreas do hospede e a resposta imunitária que se pode gerar. Ainda que o VRS seja *in vitro* um dos menos destrutivos entre os vírus respiratórios, sua grande afinidade pelo epitélio bronquiolar explica sua tendência a produzir um distúrbio ventilatório importante (SANT'ANNA; D'ELIA, 1998).

O VRS tem um período médio de incubação de cinco dias para induzir doença ventilatória. Inoculação de células epiteliais do TRS ocorre via olhos e nariz; a criança infectada desenvolve sintomas característicos da infecção respiratória superior. A infecção resolve-se habitualmente a partir deste ponto. A disseminação para as vias respiratórias baixas é causada por mecanismos ainda escassamente compreendidos, supostamente mediante a aspiração de secreções infectadas que produzem pneumonia ou bronquiolite (WHOL; CHERNICK, 1978; McINTOSH, 1991). Sugere-se também uma transferência célula-para-célula do vírus para o TRI (DARVILLE; YAMAUCHI, 1998).

O VRS tem grande afinidade pelo epitélio respiratório, infectando as células contíguas por um processo de fusão celular através da formação do sincício. O vírus apresenta tropismo para as vias aéreas menores (75  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ ), embora também tenham sido observadas alterações patológicas em vias aéreas maiores de pacientes com bronquiolite. O VRS replica-se nas células epiteliais, causando necrose e lise das mesmas, com liberação dos mediadores inflamatórios. Segue-se a regeneração das células epiteliais não ciliadas; este epitélio regenerativo não é bem equipado para transportar secreções das vias aéreas inferiores. Histologicamente, observa-se necrose das células epiteliais e presença de infiltrado inflamatório peribrônquico, constituído de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos. Estas alterações levam à disfunção do movimento mucociliar, com acúmulo de secreções e detritos, facilitando a formação de rolhas de muco e de células descamadas. As lesões da via aérea e do parênquima provavelmente resultam de uma combinação de efeitos diretos do vírus e de efeitos indiretos da resposta imune do hospedeiro. A combinação de edema da via aérea, deposição de detritos, perda de cílios e aumento da produção de muco nas vias aéreas predispõe à obstrução luminal. Obstrução parcial da via aérea leva à distensão exagerada da unidade distal pulmonar por um mecanismo valvular, enquanto que obstrução completa resulta em atelectasia. Como conseqüência, ocorre alteração da relação ventilação-perfusão, com hipoxemia e hipercapnia (WHOL; CHERNICK, 1978; McCONNOCHIE, 1983; LUGO; NAHATA, 1993; PANITCH *et al.*, 1993; WELLIVER; WELLIVER, 1993; SANT'ANNA; D'ELIA, 1998; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; KOPELMAN; MIYOSHI, 1999). A hipoxemia é a alteração mais freqüente e está relacionada com a intensidade da taquipnéia. A retenção de dióxido de carbono ocorre nas crianças gravemente enfermas, geralmente nos lactentes mais jovens, alguns dos quais requerem ventilação assistida (CABALLERO; PÉREZ-YARZA, 2001).

A resposta específica ao VRS parece ser mais intensa nas crianças antes dos seis meses de idade, bem como nos casos mais graves. É altamente sugestiva a possível relevância da hipersensibilidade tardia, devido ao extenso infiltrado celular de tipo mononuclear. Além disso, especulou-se que a sensibilização intra-uterina, devida à transmissão de um fator transplacentário, é a responsável por esta resposta exagerada nas crianças pequenas (CHIN *et al.*, 1969; SANT'ANNA; D'ELIA, 1998;).

Fatores anatômicos predis põem os lactentes a desenvolver a obstrução de via aérea comumente vista na bronquiolite. Suas vias aéreas periféricas são menores em números absolutos e relativos em comparação com as do adulto. Uma mesma quantidade de secreções e resíduos na via aérea ocasiona uma obstrução proporcionalmente maior no lactente. Além disso, há proporcionalmente mais glândulas de produção de muco nas vias aéreas do lactente, o que leva à produção de maior quantidade de secreção. Também os poros de Kohn (orifícios entre 3  $\mu$  e 13  $\mu$  de diâmetro) são em menor número e menos desenvolvidos no pulmão do lactente; assim, a ventilação colateral é menos efetiva do que a do adulto, e a hiperinsuflação e a atelectasia ocorrem mais prontamente (HALL; McBRIDE, 1991; PANITCH *et al.*, 1993; LEVY; GRABER, 1997; CABALLERO; PÉREZ-YARZA, 2001). A resposta imune imatura ou alterada pode contribuir para a gravidade da infecção pelo VRS (HALL; McBRIDE, 1991).

Durante a fase de recuperação, ocorre regeneração do epitélio bronquiolar em poucos dias, embora a regeneração de cílios possa necessitar de 15 ou mais dias (WHOL; CHERNICK; PANITCH *et al.*, 1993).

Em relação à mecânica pulmonar, ocorre aumento da resistência da via aérea, devido à obstrução do fluxo do ar e à diminuição da distensibilidade pulmonar, originada em parte pelo

aumento da capacidade residual funcional, com conseqüente dificuldade na expansão pulmonar (CABALLERO; PÉREZ-YARZA, 2001).

### 1.5 Quadro clínico

A BVA é uma síndrome infecciosa que se apresenta inicialmente no trato respiratório superior (como coriza, rinorréia e obstrução nasal por três a cinco dias) e que progride com manifestações do TRI, com tosse, dificuldade ventilatória, tiragem, estertores grossos difusos ou roncos e sibilos. Os sibilos podem ser audíveis sem ou com estetoscópio; uma fase expiratória prolongada e crepitações são características (LA VIA *et al.*, 1992; EVERARD; MILNER, 1992; WELLIVER; WELLIVER, 1993; LEVY; GRABER, 1997; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; SANT'ANNA; D'ELLIA, 1998; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; KOPELMAN; MIYOSHI, 1999; SIMOES, 1999). Respiração rápida, dispnéia, sibilância, retração torácica, tosse, roncos e tiragem são muito freqüentes (superior a 59%). Distensão visível do tórax e aumento da translucência pulmonar no radiograma também são freqüentes e de alta significância diagnóstica, bem como comprometimento de vias aéreas superiores, especialmente secreção nasal e hiperemia de faringe (COURT, 1973). A hiperinsuflação pulmonar resulta em baço e fígado palpáveis e em uma radiografia típica de hiperinsuflação, infiltrado intersticial e peribrônquico. Atelectasias segmentares, que geralmente se desfazem espontaneamente, são vistas com freqüência (EVERARD; MILNER, 1992; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; SIMOES, 1999).

Geralmente há história associada de diminuição da aceitação alimentar. Freqüentemente, um irmão mais velho na casa tem sintomas de doença respiratória viral. Febre geralmente é baixa ou ausente, exceto na presença de otite média aguda associada. A freqüência respiratória é variável, dependendo da gravidade da doença; taquicardia



geralmente está presente. Cianose da mucosa oral e do leito ungueal pode estar presente nos casos mais graves; o lactente pode aparentar fadiga se estiver em insuficiência ventilatória eminente. As membranas timpânicas podem estar inflamadas, sendo também comum congestão nasal marcada devido à secreção abundante (WELLIVER; WELLIVER, 1993).

Na maioria dos casos, ocorre um quadro de obstrução leve das vias aéreas inferiores, com discreta ou nenhuma disfunção ventilatória, ocorrendo melhora, sem necessidade de hospitalização, em três a cinco dias.

Quase todos os lactentes que requerem internação hospitalar são hipoxêmicos na admissão (saturação arterial de oxigênio entre 85% e 90%), um quadro provavelmente secundário à alteração na relação ventilação-perfusão, sem evidência de retenção de dióxido de carbono (LA VIA *et al.*, 1992; PANITCH *et al.*, 1993; MALHOTRA; KRILOV, 2000). Nos casos mais graves, podem-se observar sinais gasométricos de falência ventilatória com hipercapnia e acidose respiratória. Os sinais geralmente regridem em cinco a sete dias (SIMOES, 1999).

Achados de infecção pelo VRS podem ser inespecíficos em neonatos e incluem febre baixa, irritabilidade, letargia e recusa alimentar, sem evidência de comprometimento do TRI. Entretanto, neonatos têm um risco significativo de morbidade e mortalidade (LEVY; GRABER, 1997).

Alguns lactentes com BVA por VRS apresentam como sintoma inicial a apnéia. Os episódios geralmente são de curta duração e ocorrem na primeira semana da doença. A apnéia no lactente com bronquiolite ocorre principalmente durante o sono e não é obstrutiva. A causa da apnéia nessas crianças está associada com a imaturidade do centro respiratório. Ela tende a ocorrer em lactentes abaixo de dois meses de idade com atelectasias na radiografia de tórax, e é comum naqueles que nasceram prematuros. Geralmente, a terapia de suporte com ventilação

mecânica é necessária por cerca de 48 horas. A recorrência de apnéia após a extubação não é comum. Lactentes com bronquiolite também podem desenvolver apnéia por aumento do trabalho ventilatório, fadiga da musculatura ventilatória e hipoxemia (CHURCH *et al.*, 1984; PANITCH *et al.*, 1993; KNEYBER *et al.*, 1998; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; SIMOES, 1999).

A otite média aguda (OMA) é freqüentemente associada à BVA, sendo a co-infecção bacteriana mais comumente encontrada nessa situação: 53% de crianças hospitalizadas por BVA. O VRS é o agente mais freqüentemente encontrado em aspirado de ouvido médio, associado ou não a patógenos bacterianos. Entretanto, estudo prospectivo recente não mostrou diferença no curso da BVA nos pacientes com ou sem OMA associada (SHAZBERG *et al.*, 2000). Em outro estudo, a associação de VRS com OMA foi maior do que com qualquer outro vírus (VESA *et al.*, 2001).

Outras complicações da BVA por VRS incluem taquicardia supraventricular, pneumotórax e secreção inapropriada do hormônio antidiurético. Superinfecções bacterianas não são comuns na ausência de anormalidades de vias aéreas prévias (PANITCH *et al.*, 1993). Superinfecção bacteriana é rara em países desenvolvidos; em países em desenvolvimento, ela é mais comum, o que explica parcialmente suas altas taxas de mortalidade nessas regiões (EVERARD; MILNER, 1992; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998; SIMOES, 1999).

## **1.6 Avaliação de gravidade**

No momento da avaliação clínica inicial, a gravidade do curso da doença é difícil de prever. Vários autores fazem uso de critérios clínicos agrupados na forma de escores e avaliam o impacto desses escores em desfechos objetivos, como hipoxemia, indicação de internação hospitalar, tempo de hospitalização, uso de oxigenoterapia e ventilação mecânica

(LOWELL *et al.*, 1987; MEERT *et al.*, 1989; GREEN *et al.*, 1989; MULHOLLAND *et al.*, 1990; SHAW *et al.*, 1991; FISCHER, 1994; RODRIGUEZ *et al.*, 1997; PAVÓN *et al.*, 1999; SOLÉ *et al.*, 1999; WILLSON *et al.*, 2001). Reynolds e Cook (1963) relataram que a hipoxemia foi a principal anormalidade na troca gasosa da BVA, tendo o grau de hipoxemia se associado fortemente à frequência respiratória. Em países em desenvolvimento, os achados clínicos que se correlacionam com hipoxemia (como frequência respiratória elevada, cianose e retração torácica) podem ser muito úteis para diagnóstico e tratamento precoces (USEN; WEBER, 2001).

A medida da saturação transcutânea de oxigênio tem sido utilizada como indicador de gravidade em lactentes com BVA, com a vantagem de ser uma medida objetiva que não deve apresentar variações entre observadores (HALL *et al.*, 1979; GREEN *et al.*, 1989; McCONNOCHIE *et al.*, 1983; MULHOLLAND *et al.*, 1990; SHAW *et al.*, 1991; FISCHER, 1994; RAKSHI; COURIEL, 1994; WANG *et al.*, 1995; PAVÓN *et al.*, 1999). Medidas da oximetria de pulso fornecem informações úteis na avaliação da gravidade da sibilância e podem ter valor prognóstico (FISCHER, 1994). Elas também podem indicar maior risco de hospitalização. Yamamoto *et al.* (1992) concluíram que pacientes com sibilância com saturação superior a 95% no atendimento de sala de emergência tiveram baixa probabilidade de internação; ao contrário, pacientes com saturação inferior a 85% na primeira avaliação tinham alto valor preditivo de internação. A presença de saturação inferior a 90% foi associada a doença mais grave. Outro estudo encontrou como melhor fator preditivo individual da necessidade de hospitalização uma saturação inferior a 95% (SHAW *et al.*, 1991). Mulholland *et al.* (1990) concluíram que o melhor método para avaliação inicial de BVA foi a oximetria de pulso, pois a hipoxemia foi o achado que melhor se correlacionou com a gravidade. Também verificaram que lactentes hospitalizados por BVA que apresentaram estertores crepitantes à ausculta pulmonar e cianose foram relacionados com

necessidade de oxigenoterapia e estavam mais fortemente correlacionados com gravidade. Outros autores concluíram que o achado clínico que melhor se correlacionou com hipoxemia foi o aumento da frequência respiratória (HALL *et al.*, 1979; DARVILLE; YAMAUCHI, 1998). A avaliação da hipoxemia pela oximetria de pulso em pesquisa realizada em país em desenvolvimento diminuiu a mortalidade em pacientes com pneumonia (DUKE; FRANK, 2001). A alta prevalência de hipoxemia e sua associação com mortalidade reforçam a idéia de que deveria ser implementada a detecção de hipoxemia para oxigenoterapia precoce para as crianças com doença grave do TRI (LOZANO, 2001).

MARGOLIS *et al.* (1994) realizaram pesquisa para avaliar a eficácia do exame físico em detectar hipoxemia em lactentes com doença do TRI. Considerando três grupos de achados clínicos – interação social, esforço ventilatório e aparência física –, conjuntamente eles encontraram cinco achados clínicos mais eficientes quando avaliados juntos: atenção, consolabilidade, esforço ventilatório, cor e atividade. Outro estudo (SHAW *et al.*, 1991) realizado para prever a gravidade da bronquiolite acompanhou 230 pacientes que consultaram na emergência, com idade inferior a 13 meses, com sinais e sintomas de doença em TRI e história prévia de infecção de vias aéreas superiores. Alguns achados clínicos e laboratoriais foram identificados como fortemente associados com doença mais grave: aparência toxêmica, saturação de oxigênio menor do que 95% determinada pela oximetria de pulso, idade gestacional inferior a 34 semanas, atelectasia no radiograma de tórax e idade inferior a três meses. Lactentes com doença mais grave tiveram saturações de oxigênio mais baixas determinadas pela oximetria de pulso. O VRS foi posteriormente identificado mais freqüentemente entre os pacientes com doença mais grave. Esses achados contrariam os resultados relatados no estudo retrospectivo de McMillan *et al.* (1988), onde os autores concluíram que os parâmetros clínicos foram inefetivos em estabelecer a gravidade da doença em lactentes com bronquiolite.

A comparação da gravidade da doença pelo VRS em dois centros mostrou diferenças em relação às frequências de apnéia, à admissão em unidade de tratamento intensivo, à necessidade de ventilação mecânica e ao tempo de permanência hospitalar (BRANDENBURG *et al.*, 1997). Fatores locais não identificados podem estar implicados na gravidade da infecção pelo VRS.

Entre os elementos que observados com maior frequência nos escores clínicos aplicados, podem ser citados saturação inferior a 90%, taquipnéia, sinais de esforço ventilatório e cianose. A formação de escores e as demais tentativas para tornar a avaliação clínica mais objetiva tornam-se tarefas muito difíceis, em decorrência da própria variabilidade da doença e da subjetividade do exame físico.

## **1.7 Diagnóstico**

O diagnóstico de bronquiolite é primariamente clínico. O comportamento sazonal das epidemias e os testes de identificação viral contribuem para o diagnóstico. Caracteriza-se como primeiro episódio de uma doença ventilatória em crianças com idade inferior a 12 meses precedida por um período prodrômico de três a cinco dias com sinais de infecção de vias aéreas superiores, com coriza, tosse e febre, que evolui nos dias subsequentes com taquipnéia, tosse, sibilos e sinais de dificuldade ventilatória (COURT, 1973; McCONNOCHIE, 1983).

## **1.8 Diagnóstico diferencial**

A relação entre asma atópica e bronquiolite tem sido assunto de discussão e ainda permanece não resolvida. As semelhanças das manifestações clínicas exibidas por lactentes

que desenvolvem uma ou outra dessas entidades podem simplesmente dever-se à limitação de resposta da via aérea (EVERARD; MILNER, 1992).

O principal diagnóstico diferencial é a asma, considerando que os vírus são os principais fatores precipitantes dos ataques de asma em crianças pequenas. Deve-se lembrar que a asma é caracteristicamente recorrente e com frequência responde aos broncodilatadores (SANT'ANNA; D'ELLIA, 1998).

É muito difícil diferenciar BVA de crise de sibilância associada com virose; é possível que vários elementos fisiopatológicos sejam semelhantes.

O diagnóstico definitivo do lactente sibilante pode ser estabelecido somente com a evolução clínica do paciente; pacientes com diagnóstico de sibilância de origem indeterminada apresentaram após três anos uma maior incidência de asma (CARDOSO *et al.*, 2000).

## **1.9 Exames subsidiários e monitorização**

### **1.9.1 Radiograma de tórax**

Os achados radiológicos são inespecíficos, porém são úteis para os diagnósticos de complicações ou outros acometimentos, como quadro associado de pneumonia. Os sinais característicos no exame radiológico de tórax são a hiperinsuflação torácica, infiltrado intersticial e, às vezes, atelectasia (KOPELMAN; MIYOSHI, 1999).

### 1.9.2 Identificação viral

Nos períodos de epidemia, o diagnóstico das infecções pelo VRS pode ser presumido através dos achados clínicos e epidemiológicos. No entanto, diagnóstico etiológico se impõe em algumas situações, como nos pacientes hospitalizados. O padrão áureo para a confirmação diagnóstica é a cultura do vírus, cuja sensibilidade varia de 60% a 90%, com especificidade chegando a 100%. No entanto, a cultura de células é muito trabalhosa, requer cuidados especiais na coleta e acondicionamento do material; além disso, trata-se de técnicas que demoram até 21 dias. Atualmente, são preferidas as técnicas que detectam rapidamente os antígenos presentes em secreções de nasofaringe, caso da imunofluorescência indireta ou Elisa com anticorpos monoclonais. Existem vários *kits* comerciais com sensibilidade e especificidade variáveis, entre 80% e 90% (KOPELMAN; MIYOSHI, 1999). A imunofluorescência é mais sensível do que a ELISA, mas requer mais treinamento de pessoal, além de microscópio fluorescente (SIMOES, 1999).

### 1.9.3 Gasometria arterial e saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina

A gasometria arterial tem como principal indicação o diagnóstico e o acompanhamento da insuficiência ventilatória. A queda da pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ), abaixo de 60 mmHg, a elevação da pressão parcial de dióxido de carbono arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), superior a 45 mmHg, e a redução do pH (inferior a 7,2) são alterações que podem ser observadas nessa situação (FISCHER, 1999).

A oximetria de pulso é um sistema de fácil manuseio, não invasivo, de custo relativamente baixo, que fornece uma medida acurada da saturação de oxigênio entre 70% e 99%. É referida como o maior avanço em monitorização de pacientes desde a

eletrocardiografia, sendo inclusive considerada como o “quinto sinal vital” (TREMPER; BARKER, 1989; SCHANAPP; COHEN, 1990; GIUGNO *et al.*, 1997; SINEX, 1999; BARKER, 2002b). O conceito da oximetria de pulso é baseado em três princípios: (a) toda substância tem um único espectro de absorção luminosa, por exemplo, a oxiemoglobina absorve menos luz vermelha (660 nm) e mais luz infravermelha (940 nm) do que a hemoglobina reduzida; (b) a concentração de um soluto desconhecido em uma solução pode ser determinada pela absorção da luz (Lei de Beer-Lambert); (c) a presença de sinal pulsátil gerado pelo sangue arterial é relativamente independente do sinal não-pulsátil do sangue venoso. Assim sendo, o aparelho emite luz com comprimentos de onda diferentes (vermelha e infravermelha) através dos tecidos. A pulsação arterial, fazendo o sangue entrar nos tecidos, altera as características de transmissão e absorção da luz. A diferença entre os dois componentes de luz absorvida (pulsátil e não-pulsátil) é analisada por um microprocessador, que calcula a saturação da hemoglobina no sangue arterial (TREMPER; BARKER, 1989; SCHANAPP; COHEN, 1990; LINDBERG *et al.*, 1995; GIUGNO *et al.*, 1997; SINEX, 1999; SOUBANI, 2001). Tem sido demonstrado conclusivamente que a SatHb determinada pela oximetria de pulso correlaciona-se muito proximamente com a saturação de O<sub>2</sub> quando comparada com a co-oximetria numa pessoa normotérmica e bem perfundida (HALL, 1979; YELDERMAN; NEW, 1983). A monitorização contínua pode detectar rapidamente progressão para a hipóxia e refletir a eficácia do tratamento (SINEX, 1999). As limitações desse método também têm sido descritas. Elas podem ser previsíveis e compreensíveis, como nos casos de pacientes com hipoxemia profunda (saturação de oxigênio menor do que 70%) (SEVERINGHAUS; NAIFEH, 1987; TRIVEDI *et al.*, 1997b), com disemoglobinemias – carboxiemoglobina (BARKER; TREMPER, 1987) e metaemoglobina (BARKER; TREMPER, 1989) – , com baixa perfusão periférica (TRIVEDI *et al.*, 1997b) ou pulsação venosa aumentada (LINDBERG *et al.*, 1995). Também o uso de corantes e pigmentos



endovenosos em pacientes (SCHELLER *et al.*, 1986), luz e movimentação excessivas no sensor (TRIVEDI *et al.*, 1997b) ou posição inadequada deste (BARKER *et al.*, 1993) podem ocasionar alterações nos resultados da medida da oximetria. Recentes alterações tecnológicas têm melhorado significativamente as medidas do oxímetro de pulso durante artefatos de movimentação (BARKER, 2002a). O maior benefício do uso da oximetria de pulso foi seu auxílio em reconhecer a gravidade do episódio de sibilância, já que se sabe que a falha em reconhecer um episódio grave de sibilância resulta numa maior morbidade e mortalidade (YAMAMOTO *et al.*, 1992). Hall *et al.* (1979) observaram que a oximetria de pulso utilizada no momento da admissão de lactentes com BVA revelava uma saturação de oxigênio média de 87%, com pequena correlação entre a apresentação clínica e o grau de hipóxia. Segundo vários autores, a saturação de oxigênio medido por oximetria de pulso é o melhor método de medida objetiva inicial e deveria ser usada em todos os pacientes com BVA (MULLOLAND *et al.*, 1990; SHAW *et al.*, 1991; RUUSKANEN; OGRA, 1993; RAKSHI; COURIEL, 1994). No estudo de FISCHER (1994), a saturação inferior a 91% na hospitalização de pacientes com BVA estava associada com maior gravidade.

Um estudo retrospectivo que avaliou todas as hospitalizações ocorridas na Holanda por um período de oito anos mostrou um significativo aumento das internações por BVA, o que não ocorreu por pneumonia e asma (VAN WOENSEN *et al.*, 2002). Alguns autores sugeriram que o aumento do uso da oximetria de pulso nos setores de emergência e a introdução de testes rápidos de imunofluorescência direta para VRS poderiam ter contribuído para o aumento das hospitalizações por BVA (SHAY *et al.*, 1999; VAN WOENSEN *et al.*, 2002; MALLORY *et al.*, 2003).

## 1.10 Tratamento

A maioria dos casos de BVA são leves e podem ser manejados em casa, sem necessidade de hospitalização. Os lactentes recuperam-se sem a necessidade de broncodilatadores. A decisão de hospitalizar um paciente com BVA deveria ser baseada em critérios clínicos, além de considerações usuais – condições dos pais, tempo da doença atual e possibilidade de acompanhamento posterior. Lactentes com história de prematuridade, doença crônica cardíaca ou pulmonar, idade inferior a três meses ou baixa saturação de oxigênio inicial são suscetíveis a desenvolver doença mais grave. Também aqueles que não estão aceitando bem a dieta ou que já estão desidratados devem ser avaliados cuidadosamente, devendo ser considerada a necessidade de hospitalização (WELLIVER; WELLIVER, 1993). Indicações para internação de crianças com VRS relatadas por Tissing *et al.* (1993) foram apnéia, dispnéia e dificuldade de alimentar-se. Não existe um guia ou critérios definitivos para se admitir ou conceder alta hospitalar para lactentes ou crianças com bronquiolite; geralmente, a indicação de internação se deve a disfunção ventilatória e necessidade de oxigênio suplementar.

As intervenções terapêuticas podem ser divididas em duas categorias: (a) terapia de suporte não específica, que inclui hidratação, oxigênio, broncodilatadores e manejo ventilatório; e (b) terapia específica, que inclui terapia antiviral e imunoterapia (FRANKEL; DERISH, 1999).

### 1.10.1 Terapias inespecíficas

A terapia principal do paciente hospitalizado inclui oxigênio e hidratação adequada. Deve-se também direcionar a atenção ao alívio da obstrução das vias aéreas superiores

ocasionada por edema, secreção e sonda nasogástrica (NICOLAI; POHL, 1990; LA VIA *et al.*, 1992; WELLIVER; WELLIVER, 1993; BUENGUIGUI, 1997). Essas medidas, associadas a uma monitorização adequada, constituem o tratamento de suporte de uso geral e amplamente aceito (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001).

“O oxigênio é de importância vital no tratamento da bronquiolite; há poucas evidências de que qualquer outra medida seja útil”, afirmaram Reynolds e Cook (1963). Mais de 30 anos se passaram desde essa observação e, apesar de todos os conhecimentos incorporados sobre a fisiopatologia da doença e dos avanços tecnológicos, ela ainda se mantém muito atual (AMANTÉA; SILVA, 1998). A administração de oxigênio é uma das mais importantes modalidades de terapia para um paciente com hipoxemia, para prevenir a morte.

O oxigênio suplementar pode ser administrado por meio de máscaras, cateteres nasais, prongas ou tendas. Concluiu-se em estudo voltado para pequenos hospitais em países em desenvolvimento que todos os métodos de baixo fluxo para oferta de O<sub>2</sub>, isto é, cateteres nasofaríngeos, cateteres intranasais e prongas, foram efetivos na oxigenação de crianças doentes com bronquiolite grave. A utilização de prongas nasais foi o método mais seguro de oxigenoterapia, sendo considerado o método de escolha para oxigenoterapia em países em desenvolvimento. A pronga nasal fornece cerca de 30% a 35% de concentração de oxigênio com fluxo de 1 litro/minuto em uma criança de 5 kg; concentrações superiores raramente são necessárias (MUHE; WEBER, 2001). A cânula nasal ou pronga é preferível ao cateter intranasal, porque está associada a menos complicações, e à oxitenda ou campânula, porque utiliza menos oxigênio (SIMOES, 1999). A maioria dos pacientes responde favoravelmente à administração de oxigênio complementar em concentrações menores ou iguais a 40% (HALL *et al.*, 1979). Em países em desenvolvimento ou locais de poucos recursos financeiros, o concentrador de oxigênio pode ser uma solução mais econômica do que os cilindros de oxigênio (DOBSON, 2001; SCHNEIDER, 2001). Quaisquer que sejam os sinais clínicos

utilizados e seus valores preditivos, o oxímetro de pulso deveria ser utilizado para identificar as crianças que estão realmente hipoxêmicas, para que lhes possa ser fornecido o fluxo de oxigênio ajustado para as suas situações fisiológicas (PIO, 2001).

Em relação à administração de broncodilatadores, ainda não existe consenso. Embora eles sejam utilizados com frequência, os dados em relação a sua eficácia ainda são controversos (LA VIA *et al.*, 1992). O salbutamol inalatório tem sido estudado em inúmeros ensaios controlados, com resultados muito variáveis. A tendência é não recomendá-lo de forma rotineira. Em pacientes hospitalizados, ele pode ser tentado inicialmente e mantido somente naqueles pacientes com resposta favorável (SIMOES, 1999; KUSSLER *et al.*, 2001). Existe evidência de que, após o uso de nebulização com salbutamol no lactente sibilante, pode ocorrer hipoxemia, persistindo duas horas após o uso da medicação (SEIDENBERG *et al.*, 1991).

Klassen *et al.* (1991) e Schweich *et al.* (1992) realizaram ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos que identificaram melhora do escore clínico em crianças com BVA após nebulização com beta-2-seletivo. Esses dois trabalhos estão incluídos em uma metanálise envolvendo oito ensaios clínicos randomizados, cuja conclusão foi que os broncodilatadores produziram modesta melhora do escore clínico e por curto tempo (a inclusão de pacientes com sibilância prévia poderia ter ocasionado um viés a favor do uso dos broncodilatadores), porém não reduziram o tempo de hospitalização, não melhoraram as medidas de oxigenação e nem diminuíram a necessidade de internação (KELLNER *et al.*, 2002). Gadomski *et al.* (1994) sugeriram que a melhora no escore clínico obtida com terapia broncodilatadora pode ser devida a alterações no estado fisiológico (como estar dormindo e acordar), e não a melhora na função pulmonar. Em revisão recente sobre o efeito dos broncodilatadores na BVA, analisando publicações dos últimos 12 anos, foram incluídos 12 ensaios clínicos randomizados (envolvendo 843 lactentes) que avaliaram o efeito do salbutamol ou do

fenoterol na BVA. Desses estudos, 9 (75%) mostraram que os broncodilatadores não foram eficazes; os demais evidenciaram uma pequena e transitória melhora (SCHINDLER, 2002). Pesquisas que avaliaram o efeito dos broncodilatadores na BVA através de medidas da função pulmonar também não encontraram resultados significativos a favor da utilização desses medicamentos (RUTTER *et al.*, 1975; HAMMER *et al.*, 1995; TOTAPALLY, 2002)

Considerando que o edema da mucosa poderia ser um fator importante da obstrução de via aérea, sugeriu-se que talvez fosse eficaz no tratamento dos lactentes com BVA a combinação de um beta e alfa-receptor agonista, em vez de um beta-2-agonista seletivo (WOHL; CHERNICK, 1978). A justificativa para usar adrenérgicos não seletivos na BVA seria seu potencial efeito vasoconstrictor mediado pelos receptores alfa da árvore brônquica, que se somaria ao efeito beta (broncodilatador) no alívio da obstrução da via aérea (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001). Vários estudos bem delineados têm evidenciado melhora clínica nos pacientes com BVA que utilizam nebulização com adrenalina quando comparados aos tratados com beta-2-seletivo, tendo ela também mostrado ser uma droga segura (SANCHEZ *et al.*, 1993; MENON *et al.*, 1995; BERTRAND *et al.*, 2001). Analisando nove ensaios clínicos randomizados (incluindo as três últimas publicações citadas), Martínón-Torres *et al.* (2001) concluíram que a adrenalina poderia ser superior aos beta-2-agonistas seletivos e/ou placebo no tratamento da BVA. As evidências em que eles se basearam foram a melhora da pontuação de escores clínicos e da oxigenação, o benefício na função ventilatória e a diminuição de internações hospitalares. Em outro estudo de revisão, verificou-se que cinco ensaios clínicos randomizados mostraram significativa melhora clínica, com redução da necessidade de oxigênio, frequência respiratória e sibilância, depois de nebulização com adrenalina; dois deles também mostraram diminuição da necessidade de internação e alta mais precoce (SCHINDLER, 2002). Este tópico, no entanto, ainda é controverso. Mais recentemente, ABUL-AININE; LUYT (2002) não conseguiram demonstrar melhora clínica

utilizando nebulização com adrenalina em pacientes com BVA, quando comparada com terapia de suporte ou placebo, em estudo com pequeno tamanho amostral (38 pacientes).

Quanto ao uso de agentes anticolinérgicos isolados ou combinados com beta-2-agonistas no tratamento da BVA, os estudos publicados não têm demonstrado benefícios (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001). Uma revisão sistemática recente, incluindo seis ensaios clínicos randomizados com 321 pacientes, sobre o papel dos agentes anticolinérgicos no tratamento de lactentes sibilantes menores de dois anos de idade, excluindo aqueles com BVA, não encontrou diferenças em relação ao placebo na resposta clínica inicial (saturação de oxigênio e frequência respiratória) e no tempo de internação (EVERARD *et al.*, 2002). Outra revisão atual não mostrou melhora significativa com o uso de brometo de ipratrópio em pacientes com BVA (SCHINDLER, 2002).

Em relação ao uso inalatório ou sistêmico de corticóides, eles não têm sido recomendado. Existem várias revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados de alta qualidade que demonstram que os corticóides, administrados por via sistêmica ou inalatória, não proporcionam benefício clínico na fase aguda ou posteriormente, podendo apresentar efeitos adversos como hiperglicemia e/ou imunossupressão, entre outros (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001). Um estudo multicêntrico randomizado duplo-cego realizado para avaliar os efeitos da nebulização com budesonide nos pacientes com BVA ocasionada pelo VRS não demonstrou benefício a curto ou longo prazo (CADE *et al.*, 2000). Também não se encontraram resultados favoráveis em outra pesquisa que avaliou o uso do budesonide inalatório no alívio dos sintomas de tosse e sibilância após evento de BVA (FOX *et al.*, 1999). Ensaio randomizado duplo-cego não conseguiu mostrar diferença entre dexametasona intramuscular e placebo em crianças com BVA, considerando oxigenoterapia e duração dos sintomas (ROOSEVELT *et al.*, 1996). Alguns estudos, no entanto, encontraram efeitos positivos no uso de corticóides na BVA. Destaca-se uma metanálise – incluindo seis ensaios

clínicos randomizados, com um total de 347 pacientes – realizada para determinar se os corticosteróides sistêmicos são eficazes no tratamento da bronquiolite em lactentes hospitalizados. As crianças que receberam corticosteróides tiveram melhora significativa na duração dos sintomas e uma discreta diminuição no tempo de internação quando comparadas com o grupo que recebeu placebo. Entretanto, limitações dessa análise – como ensaios clínicos heterogêneos, duas pesquisas que não excluíram pacientes com sibilância prévia, adoção de escores clínicos diferentes nos estudos e o próprio viés de publicação – permitem que se questionem esses resultados (GARRISON *et al.*, 2000). No momento, os corticóides, associados ou não com broncodilatadores não têm lugar no manejo da bronquiolite em crianças previamente saudáveis e não ventiladas (BUENGUIGUI, 1997; SIMOES, 1999). Apesar de não haver recomendação do uso de corticosteróides na BVA, estima-se que essa prática seja utilizada em mais de 50% dos casos (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001).

Também o uso de antimicrobianos não tem mostrado benefícios no tratamento da BVA. O VRS não predispõe à superinfecção bacteriana. Apesar desse conhecimento, um grande número de lactentes recebe antibióticos durante o episódio de BVA. A indicação do uso de antibióticos somente se justifica na presença de focos bacterianos documentados (otite média aguda, sinusite ou pneumonia) (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001).

Os pacientes com hipóxia e/ou hipercapnia refratárias e secundárias a BVA grave têm indicação da realização de ventilação assistida. Não existe evidência clara sobre qual a modalidade ventilatória de eleição. Tem sido proposto o uso de pressão positiva contínua em via aérea (CPAP) ou de pressão positiva contínua em via aérea por pronga nasal (BiPAP) como uma alternativa antes da ventilação invasiva, especialmente nos pacientes com apnéias freqüentes (BEASLEY; JONES, 1981; MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001). Em países desenvolvidos, cerca de 2% dos lactentes e crianças admitidas no hospital com VRS requerem ventilação assistida (BEHRENDT *et al.*, 1998). A ventilação mecânica é bem tolerada e segura

na BVA, com pouco risco de complicações, como pneumotórax e pneumomediastino (LEBEL *et al.*, 1989). Ventilação mecânica para crianças com insuficiência ventilatória, choque ou apnéia recorrente pode reduzir a mortalidade (SIMOES, 1999).

O heliox, uma mistura gasosa de hélio e oxigênio de menor densidade do que o ar ambiente, tem sido utilizado no tratamento sintomático de várias enfermidades ventilatórias do tipo obstrutivo. Em uma série de casos com 10 lactentes com BVA em ventilação mecânica em que foi avaliado o efeito de diferentes concentrações de heliox, não foi observada melhora da ventilação ou da oxigenação nos pacientes (GROSS *et al.*, 2000). No entanto, outro estudo para avaliar o efeito terapêutico do heliox em lactentes com BVA, através de máscara facial com reservatório não reinalante, relatou melhora do escore clínico e redução do tempo de internação na unidade de tratamento intensivo no grupo que usou heliox, em comparação ao controle. Estudos prospectivos de longo período são necessários para corroborar esses achados e estabelecer o lugar apropriado do heliox na terapêutica da BVA (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2002).

### **1.10.2 Terapias específicas**

As terapias específicas são representadas pelos antivirais e pelas imunoglobulinas que atuam no VRS.

A ribavirina é um nucleotídeo sintético, com atividade virustática contra vários vírus, incluindo o VRS. Tem sido usada em lactentes e crianças com BVA por VRS desde a década de 80 (SIMOES, 1999). Hall *et al.* (1983) encontraram uma significativa melhora entre os pacientes que usaram ribavirina em comparação ao grupo controle nos seguintes aspectos: escore de gravidade, sintomas do TRI e saturação de oxigênio arterial. Outros autores também



descreveram efeitos benéficos: mostraram melhora de lactentes com quadros graves de doença pelo VRS, com diminuição do tempo de ventilação mecânica, oxigenoterapia e hospitalização (SMITH *et al.*, 1991). Posteriormente, a Academia Americana de Pediatria recomendou que a ribavirina fosse usada no tratamento de lactentes com doença grave do TRI por VRS (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1993). Um estudo posterior utilizou no grupo controle solução salina em aerossol, questão levantada no trabalho anterior, que havia utilizado água estéril. Na pesquisa não se encontrou benefício algum no uso da ribavirina (MEERT *et al.*, 1994). Cabe observar, contudo, que, no estudo, o grupo tratamento recebeu ribavirina num momento mais tardio da doença, quando comparado ao anterior, além de somente ter incluído pacientes com perfil de maior gravidade (todos estavam em ventilação mecânica). Em seguimento de cinco a seis anos após o episódio de BVA, não se encontrou diferença no diagnóstico de hiper-reatividade brônquica, bem como diferenças significativas nas provas de função pulmonar (KRILOV *et al.*, 1997). A limitação do uso da ribavirina também se deu pelo fato de ela ser uma droga cuja administração necessita aparelhagem especial e pessoal treinado; outra questão é o alto custo do medicamento, o que leva o questionamento da relação custo-benefício (HALL; McBRIDE, 1991). Em revisão recente, concluiu-se que não existem evidências de que a utilização da ribavirina possa ocasionar melhora clínica e/ou reduzir a mortalidade (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001).

Quanto à imunoterapia, utilizando altos títulos de imunoglobulinas intravenosas para VRS (IGIV-VRS), ela pode ser utilizada para profilaxia em crianças com menos de 24 meses de idade que apresentam displasia broncopulmonar ou história de prematuridade. No processo agudo da doença, ela parece não ter benefício (FRANKEL; DERISH, 1999). O palivizumab, um anticorpo monoclonal do VRS, mostrou-se seguro e efetivo para prevenção de doença grave pelo VRS em prematuros (idade gestacional igual ou inferior a 35 semanas), através de administração mensal, tendo ocorrido redução em 55% de hospitalização por VRS em

crianças de alto risco (*THE IMPACT-RSV STUDY GROUP*, 1998). Entretanto, por seu custo ser muito superior aos gastos hospitalares evitados, autores sugerem cuidadosa consideração dos fatores de risco na seleção dos lactentes que utilizarão profilaxia para o VRS (*CLARK et al.*, 2000). A IGIV-VRS está disponível nos EUA desde janeiro de 1996, tendo o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovado sua administração em lactentes considerados de alto risco. Por sua relativa baixa eficácia e seu alto custo, análises têm determinado que ela poderia não ser custo-efetiva. Avaliando essa questão, foi realizada uma pesquisa que considerou a efetividade econômica da IGIV-VRS profilática em pacientes pediátricos; somente as crianças com alto risco de grave infecção por VSR tiveram um custo calculado em U\$27.000,00 para evitar uma hospitalização; se consideradas as indicações de uso aprovadas pela FDA, este custo seria superior a U\$53.000,00 (*BARTON et al.*, 2001). Em estudo multicêntrico com 54 crianças de alto risco com infecção no TRI pelo VRS, o uso de imunoglobulinas não se mostrou benéfico em relação ao grupo controle no tempo de hospitalização e permanência em unidade de tratamento intensivo (*RODRIGUEZ et al.*, 1997). Uma coorte de dois anos, delineada para avaliar o potencial impacto da profilaxia em lactentes com alto risco de hospitalização por infecção pelo VRS, encontrou um pequeno percentual de internação pelo VRS na população estudada (4,1% das internações); o custo para aquisição dos medicamentos foi bastante alto – mais de um milhão de libras esterlinas (*CRARK et al.*, 2000). São necessários mais ensaios clínicos randomizados para avaliar o papel da imunoterapia na BVA.

### **1.11 Morbidade em longo prazo**

A BVA pode contribuir para o desenvolvimento de sibilância subsequente e ser um marcador precoce de asma determinada geneticamente. Significativa redução do fluxo

expiratório forçado e aumento da resistência ventilatória foram encontrados em pacientes hospitalizados com BVA por VRS; três a quatro meses após a alta, os lactentes ainda tinham esses valores significativamente alterados (SEIDENBERG *et al.*, 1989). Tem sido sugerido que a criança com hiper-reatividade brônquica e história de bronquiolite tem uma significativa probabilidade de desenvolver asma (SAGA *et al.*, 2001). Há relato de que o VRS tem capacidade de causar hiper-reatividade brônquica em crianças normais por várias semanas, além de exacerbação da asma em lactentes e crianças pequenas. Lactentes com diagnóstico de bronquiolite desenvolveram episódios subseqüentes de tosse e sibilância sugestivos de asma em até 90% dos casos. Embora a prevalência desses sintomas diminua com a idade, o VRS é responsável por uma considerável morbidade respiratória aguda e crônica (EVERARD; MILNER, 1992). Em estudo realizado com pacientes asmáticos acompanhados em ambulatório, o relato de primeiro episódio de sibilância no primeiro ano de vida ocorreu em 56% das crianças, mas somente 2,8% haviam recebido diagnóstico de bronquiolite (PASTORINO *et al.*, 1998).

Vários estudos têm mostrado que uma alta proporção de bebês admitidos no hospital por BVA apresenta subseqüentemente crises de tosse e sibilância associadas a labilidade anormal da via aérea. Esses episódios posteriores de obstrução de via aérea respondem bem ao tratamento convencional para asma (MILNER; MURREY, 1989). Essas crianças, entretanto, diferem daquelas com asma clássica em três aspectos. Primeiro, elas tendem a perder os sintomas de “asma” relativamente cedo na infância. A segunda diferença é que não há uma incidência maior de atopia (PULLAN; HEY, 1982). Por último, não há uma diferença maior de atopia ou asma familiar (MILNER; MURREY, 1989).

Um estudo longitudinal para avaliar o papel da hospitalização por BVA como fator de risco para sibilância recorrente foi realizado com crianças pertencentes a uma coorte de um ano, da qual fizeram parte todas as crianças nascidas nesse ano, na cidade de Pelotas, Rio

Grande do Sul. Após cerca de três anos, foram localizadas as crianças que haviam sido hospitalizadas por BVA no período pós-neonatal. A hospitalização prévia por bronquiolite foi o fator de risco mais importante para sibilância recorrente, com uma razão de produtos cruzados de 4,9 (ALBERNAZ *et al.*, 2000). Em outro estudo de coorte, que avaliou 130 crianças 10 anos após episódio de infecção do TRI por VRS no primeiro ano de vida, observou-se uma frequência maior de sibilância em relação ao grupo controle, mas sem relevância aos 10 anos de idade. Observou-se também um aumento da incidência da labilidade brônquica, além de fluxo expiratório máximo reduzido. É possível que as diferenças tenham sido causadas pelo dano da infecção no crescimento do pulmão, mas elas também poderiam ser explicadas pela diferença pré-existente nas vias aéreas, a qual pode ter levado determinadas crianças a desenvolver uma maior suscetibilidade à infecção sintomática no primeiro contato com o vírus no primeiro ano de vida (PULLAN; HEY, 1992). Stein *et al.* (1999) encontraram resultados semelhantes num estudo longitudinal envolvendo 1.246 crianças acompanhadas desde o nascimento. A infecção respiratória do TRI pelo VRS esteve associada com um risco aumentado de sibilância pouco freqüente (OR 3,2) e com risco aumentado de sibilância freqüente (OR 4,3) aos seis anos de idade, risco que diminuiu marcadamente com a idade e não foi significativo aos 13 anos de idade. Não houve associação com subsequente estado atópico. Já que o risco de sibilância subsequente diminuiu marcadamente durante a infância, os autores sugeriram que a infecção do TRI por VRS não é, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de asma atópica, o qual é mais comum em crianças mais velhas e adolescentes. Eles concluíram que a doença respiratória no TRI por VRS no início da infância é um fator de risco independente para subsequente desenvolvimento de sibilância até a idade de 11 anos. McConnochie *et al.* (1985) também não encontraram risco aumentado de hiper-reatividade das vias aéreas ou de anormalidades na

função pulmonar em crianças com história de bronquiolite leve em idades mais avançadas (8 a 12 anos).

Significativa redução do fluxo expiratório forçado e aumento da resistência respiratória foram encontrados em pacientes hospitalizados com BVA por VRS (SEIDENBERG *et al.*, 1989). Três a quatro meses após a alta, os lactentes ainda tinham valores significativamente reduzidos.

A bronquiolite obliterante é a mais freqüente seqüela entre os pacientes pediátricos. Resulta de extensa necrose do tecido bronquiolar e determina grave obstrução da via aérea, que não se modifica durante os dois primeiros anos de vida. O agente mais freqüentemente envolvido na BVA que evolui com bronquiolite obliterante é o adenovírus (FISCHER *et al.*, 2002).

## **2 JUSTIFICATIVA**

A BVA, uma doença altamente prevalente no mundo todo, é causa freqüente de hospitalização e de morbidade em curto e médio prazos. Sua gravidade se expressa geralmente nos primeiros dias da doença. O entendimento das condições que determinam a evolução da doença pode auxiliar na previsão das necessidades de recursos que esses pacientes possam ter. A oxigenoterapia é o único tratamento indiscutível na BVA, sendo monitorização por oximetria de pulso a avaliação mais prática para adequá-la às necessidades de cada paciente. Sendo a saturação transcutânea de oxigênio uma medida fidedigna da oxigenação, o tempo em que ocorrer a queda desta medida ao ser retirado o oxigênio poderá expressar a maior necessidade dessa terapêutica. Empiricamente, essa medida tem sido realizada na Enfermaria de Pneumologia do Hospital da Criança Santo Antônio, de Porto Alegre, especialmente em pacientes com uso de oxigenoterapia prolongada. Potencialmente, a identificação de gravidade através da queda da saturação ao ser retirada a oxigenoterapia poderia acrescentar informações de caráter prognóstico em pacientes com BVA.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Gerais**

- Descrever as características clínicas de crianças entre 1 e 12 meses de idade, hospitalizadas com diagnóstico de BVA, nos primeiros cinco dias de internação.
- Verificar se o tempo de dessaturação de oxigênio tem valor prognóstico em pacientes hospitalizados com diagnóstico na admissão de BVA, em oxigenoterapia por cateter extranasal.

### **3.2 Específicos**

- Descrever as características da amostra: sexo, idade, mês de hospitalização.
- Descrever os antecedentes pessoais da população, como prematuridade e baixo peso ao nascimento, e os antecedentes mórbidos, como desnutrição.
- Descrever os tratamentos realizados durante a hospitalização, tais como uso de broncodilatadores, de corticosteróides e de antibióticos.

- Descrever o tempo de internação e o tempo de oxigenoterapia até o paciente saturar 95% em ar ambiente.
- Descrever a evolução de um escore clínico aplicado na amostra nos primeiros dias de internação.
- Verificar se há associação dos TD90 e TD85 com um escore clínico na amostra estudada.
- Avaliar se o tempo de dessaturação até níveis de 90% (TD90) e 85% (TD85) se correlaciona com o tempo de oxigenoterapia e o tempo de internação de pacientes hospitalizados por BVA.



## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo de coorte, contemporâneo e de base individual, cujos fatores em estudo foram os tempos de dessaturação de oxigênio a 90% e 85%, tendo como desfechos clínicos a gravidade da doença, medida através do tempo de internação, do tempo de oxigenoterapia e do tempo para saturar 95% em ar ambiente.

### **4.2 População**

Todos os pacientes hospitalizados durante o período de 18 de maio a 31 de outubro de 2001, no Hospital da Criança Santo Antônio, de Porto Alegre, com diagnóstico de bronquiolite viral aguda na admissão.

#### **4.2.1 Critérios de inclusão**

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

- a) idade entre um e doze meses;
- b) diagnóstico clínico, na admissão, de bronquiolite viral aguda;
- c) saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina (SatHb) menor que 95%;
- d) uso de oxigenoterapia por cateter extranasal há menos de 24 horas.

O diagnóstico de BVA foi caracterizado de acordo com os critérios já citados previamente (ver 1.6). Os pacientes com relato de sibilância prévia foram avaliados separadamente.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão**

Os pacientes com as seguintes características ou situações foram excluídos:

- a) dificuldade de se obter sinal estável no oxímetro (por pelo menos 60 segundos) para aferir a SatHb;
- b) piora do quadro clínico ao se retirar o oxigênio suplementar (aumento do esforço respiratório, cianose ou piora da taquipnéia);
- c) SatHb inferior a 95% com cateter extranasal;
- d) portadores de doenças cardiocirculatórias, doenças neuromusculares (tais como doença de Werdnig-Hoffman e paralisia cerebral), doenças metabólicas ou outras que afetem a função ventilatória;
- e) reinternação de paciente já incluído na pesquisa;
- f) transferência hospitalar: os provenientes de outras instituições com mais de 24 horas em oxigenoterapia ou transferidos durante sua internação para outro hospital;

g) recusa do responsável em participar da pesquisa.

Durante o período do estudo, deixaram de ser incluídos 274 pacientes que se enquadravam nos critérios de exclusão especificados na tabela 1. A população efetivamente pesquisada foi de 111 pacientes.

**Tabela 1 – Causas de exclusão**

<b>Critérios de exclusão</b>	<b>Número de crianças</b>	<b>Percentual de exclusões</b>
Dificuldade de se obter sinal estável no oxímetro de pulso	2	0,73
Piora clínica na suspensão de O <sub>2</sub>	2	0,73
Saturação $\geq$ 95% ar ambiente	194	70,80
Saturação $<$ 95% com O <sub>2</sub> por cateter nasal	36	13,14
Pneumopatia crônica: asma, displasia broncopulmonar	16	5,84
Reinternação por bronquiolite, já incluído previamente	6	2,19
Crianças portadoras de doença cardíaca congênita ou neurológica	2	0,73
Uso de oxigenoterapia há mais de 24 horas	11	4,01
Transferência hospitalar	3	1,10
Recusa do responsável	2	0,73
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100,00</b>

#### 4.2.3 Amostragem

Como não há estudo semelhante disponível na literatura, o cálculo do tamanho da amostra foi feito a partir de um estudo piloto realizado com 20 pacientes. Para correlações entre os tempos de dessaturação e escores com os desfechos, encontrou-se que, para alfa de

0,5 e poder de 95%, seriam necessários 20 pacientes com dados completos para coeficiente de correlação de 0,7.

O estudo piloto seguiu os mesmos procedimentos do estudo principal, com exceção do critério de incluir os pacientes somente nas primeiras 24 horas de oxigenoterapia. Os resultados do estudo piloto só foram utilizados para o cálculo da amostra.

### **4.3 Implementação da pesquisa**

#### **4.3.1 Local da coleta de dados**

O Hospital da Criança Santo Antônio é um hospital pediátrico de referência de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, com capacidade para 180 leitos. O hospital presta atendimento principalmente a pacientes pertencentes ao Sistema Único de Saúde; as internações provêm em sua maioria do atendimento de ambulatório do próprio hospital. Os pacientes são admitidos na unidade de emergência e internados em uma das várias unidades.

#### **4.3.2 Logística**

Os pacientes elegíveis para o estudo foram selecionados a partir de sua internação no Hospital da Criança Santo Antônio com quadro clínico sugestivo de bronquiolite viral aguda.

Diariamente, pela manhã e no final da tarde, eram verificados os casos novos de bronquiolite viral aguda internados, através de contato com a unidade de emergência e conferência no livro de registro do setor de internação. Depois de caracterizada a

possibilidade de inclusão, solicitava-se a autorização por escrito do responsável pelo paciente, mediante assinatura de um termo de consentimento informado (anexo A). Nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar, a equipe realizava a entrevista com o familiar responsável e a primeira avaliação clínica do paciente .

Foram realizadas avaliações clínicas duas vezes ao dia (manhã e tarde) durante o período em que o paciente necessitou de oxigênio suplementar (até atingir SatHb de 95% em ar ambiente), fora do horário de refeições, de fisioterapia ou de outros procedimentos. Colocou-se um limite máximo de 10 avaliações, a partir do qual se verificava apenas a SatHb em ar ambiente.

Durante o procedimento, os pacientes incluídos tiveram o oxigênio adicional retirado, mantendo-se a aferição da SatHb. Foi verificado, então, o tempo decorrido para a saturação decrescer até 90% (TD90) e 85% (TD85). Tinha-se o cuidado para que paciente recebesse oxigênio suficiente para saturar 95% (com tolerância de 96%, se necessário); atingido este valor, aguardava-se que a onda do oxímetro de pulso se mantivesse estável por pelo menos dois minutos. Algumas vezes, o lactente atingia saturação superior mesmo recebendo um fluxo de oxigênio complementar inferior a meio litro. Quando não era atingida dessaturação de 85% após cinco minutos de exame, eram registrados os valores mínimos de dessaturação alcançados e os respectivos tempos de dessaturação. Se o TD90 era inferior a 10 segundos, não era medido o TD85, situação em que o oxigênio suplementar era reinstalado imediatamente. Também foi reinstalado o oxigênio quando havia sinais clínicos de piora ventilatória, ou seja, aumento do esforço respiratório, piora da taquipnéia ou cianose. O estudo foi limitado a 5 minutos. Ao obter-se o TD85 ou o TD mínimo, era reinstalado o oxigênio e verificado o tempo que o paciente levava para ressaturar 90% e 95%. Nos pacientes que necessitavam de ventilação mecânica, foram medidos os TDs somente a partir de 6 horas após a extubação.

A pesquisa de vírus respiratório por imunofluorescência indireta e o exame radiológico foram realizados como parte da rotina do hospital. As coletas de secreção do trato respiratório superior para a virologia foram realizadas pela manhã, para envio ao laboratório no mesmo turno; não foram feitos nos finais de semana e feriados.

#### **4.3.3 Instrumentos de coleta de dados**

Elaborou-se um protocolo (anexo B) para realizar a coleta padronizada de dados. Ele incluía duas fichas: a primeira registrava a identificação do paciente, informações sobre os antecedentes mórbidos e diagnósticos atuais, medicações usadas durante a internação, tempo total de uso de oxigênio e tempo de internação; a segunda ficha constava de uma grade para anotação diária dos dados do exame físico e medidas de SatHb.

Para controle dos exames virológicos e consultorias do setor de pneumologia, havia fichas específicas, com a relação dos pacientes e seus leitos.

#### **4.3.4 Equipamentos e técnicas diagnósticas**

Para a avaliação da SatHb, foram utilizados os oxímetros de pulso das enfermarias, todos da marca Omehda, modelo 3800. Devido ao uso constante desses aparelhos nas unidades, com frequência tiveram-se limitações em relação a sua disponibilidade, o que ocasionou um tempo maior para as coletas e dificultou a viabilidade da pesquisa. A Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre forneceu para a pesquisa um aparelho novo (MiniScope II – Instramed). A partir de 11 de setembro, começou-se a utilizar exclusivamente esse oxímetro. As saturações foram medidas através de um sensor, adequado

à idade do paciente, aplicado nas extremidades (mãos e pés). O valor aferido foi registrado somente quando o aparelho mostrava um sinal adequado, tendo-se o cuidado de evitar alterações no posicionamento do sensor.

Todos os pacientes estavam utilizando suplemento de oxigênio através de cateter extranasal, com fluxos até de 4 litros.

A pesquisa de vírus respiratório por imunofluorescência indireta foi feita a partir da obtenção de uma amostra de secreção nasofaríngea, mediante aspiração com sonda número 6 ou 8, conforme a rotina do hospital. A análise foi realizada por laboratório externo até 18 de julho de 2001, data em que o exame passou a ser feito na própria instituição (fabricante Chenicon – *Respiratory Panel I Viral Screening The Indefication Kit*).

#### **4.3.5 Equipe envolvida na pesquisa**

A equipe de pesquisa esteve constituída por seis acadêmicos de quarto ano de medicina e pela coordenadora. Os estudantes tinham como responsabilidade a aplicação do protocolo e as avaliações durante a internação. Diariamente, a pesquisadora responsável revisava as admissões dos pacientes (inclusões e exclusões), os preenchimentos dos protocolos de pesquisa, as avaliações clínicas dos pacientes e as coletas e resultados das pesquisas de vírus respiratório. Ela também contactava com a equipe de pneumologia para confirmação diagnóstica dos casos em antibioticoterapia e descritos como broncopneumonia bacteriana.

O treinamento dos pesquisadores auxiliares foi realizado num período de duas semanas, anteriormente ao início da pesquisa. Foi realizada uma aula explicativa, com apresentação de vídeo. Após, iniciaram-se aplicações do protocolo, com revisão constante e orientações necessárias. Durante a pesquisa, ocorreram reuniões semanais com toda a equipe.

## **4.4 Processamento e análise dos dados**

### **4.4.1 Digitação, verificação e limpeza**

Os questionários e avaliações clínicas foram codificados e digitados no banco de dados do programa EpiInfo 6, versão 6.04d. Os dados foram digitados e conferidos posteriormente contra a versão impressa. Foi realizada busca de erros de amplitude e concordância.

As informações foram transcritas para o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 6.0, onde foi feita a análise.

### **4.4.2 Manipulação de variáveis**

Com os sinais clínicos registrados, foi constituído um escore de gravidade adaptado de Fischer (1994). A escala incluiu frequência respiratória ( $> 60$  movimentos por minuto = 1), batimento de asa do nariz (presente = 1), tiragem subcostal (presente = 1), tiragem intercostal (presente = 1), tiragem supra-esternal (presente = 1), cianose de extremidades (presente = 1) e compressão do leito ungueal com enchimento capilar lento (presente = 1). Na ausência do sintoma ou frequência respiratória menor ou igual a 60 movimentos por minutos, não foi dado pontuação. O valor máximo foi 7 e o valor mínimo foi zero.

### **4.4.3 Análise estatística**

Inicialmente, foram descritas as características gerais e estratificadas por episódio prévio de sibilância, através de tabelas de frequências para variáveis categóricas e de médias



(e desvio-padrão) ou medianas (e intervalo interquartis 25-75) para variáveis contínuas. Foram elaborados diagramas de caixas para as últimas.

Utilizaram-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparar entre si os grupos de variáveis categóricas e o teste t ou Mann-Whitney para variáveis numéricas. Foi utilizada a correlação de Spearman para avaliar associações entre duas variáveis contínuas de distribuição assimétrica (escore de gravidade, tempo de internação, tempo de oxigenoterapia total e SatHb acima ou igual a 95% em ar ambiente). Considerou-se alfa crítico de 5% em todas as comparações, exceto nas correlações para comparações múltiplas, em que foi utilizada a correção de Bonferroni (30 correlações:  $p \leq 0,002$ ; 10 correlações:  $p \leq 0,005$ ).

Os dados relativos ao peso e estatura para a idade foram digitados e analisados no programa específico do EpiInfo que utiliza o padrão do *Nacional Center for Health Statistics* (EpiNut) (GOULART, 1997).

#### **4.5 Aspectos éticos**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo recebido aprovação em ambos.

Foi solicitada autorização aos responsáveis dos pacientes através da assinatura de um termo de consentimento informado (anexo A).

A equipe da pesquisa não interferiu na conduta médica dos pacientes incluídos no estudo.

## 5 RESULTADOS

No período de 18 de maio a 31 de outubro de 2001, investigaram-se 111 hospitalizações de crianças com idade entre um mês e doze meses incompletos, com diagnóstico, na internação, de bronquiolite viral aguda e necessitando de oxigenoterapia por cateter extranasal há menos de 24 horas.

A distribuição mensal está exposta na figura 1, destacando-se os meses de junho e julho com o maior percentual de crianças elegíveis (46,8%).

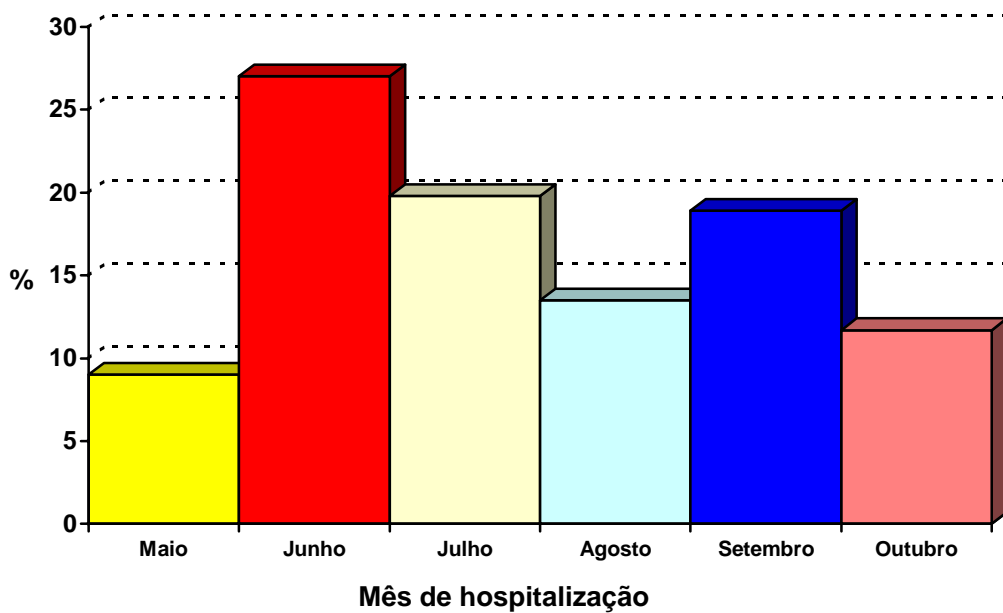


Figura 1 – Distribuição mensal das hospitalizações

## 5.1 Característica dos pacientes estudados

### 5.1.1 Distribuição quanto ao sexo e idade

Houve um leve predomínio do sexo masculino (54%). Na figura 2 pode-se verificar que a maioria dos pacientes apresentava idade igual ou inferior a quatro meses (61,3%).

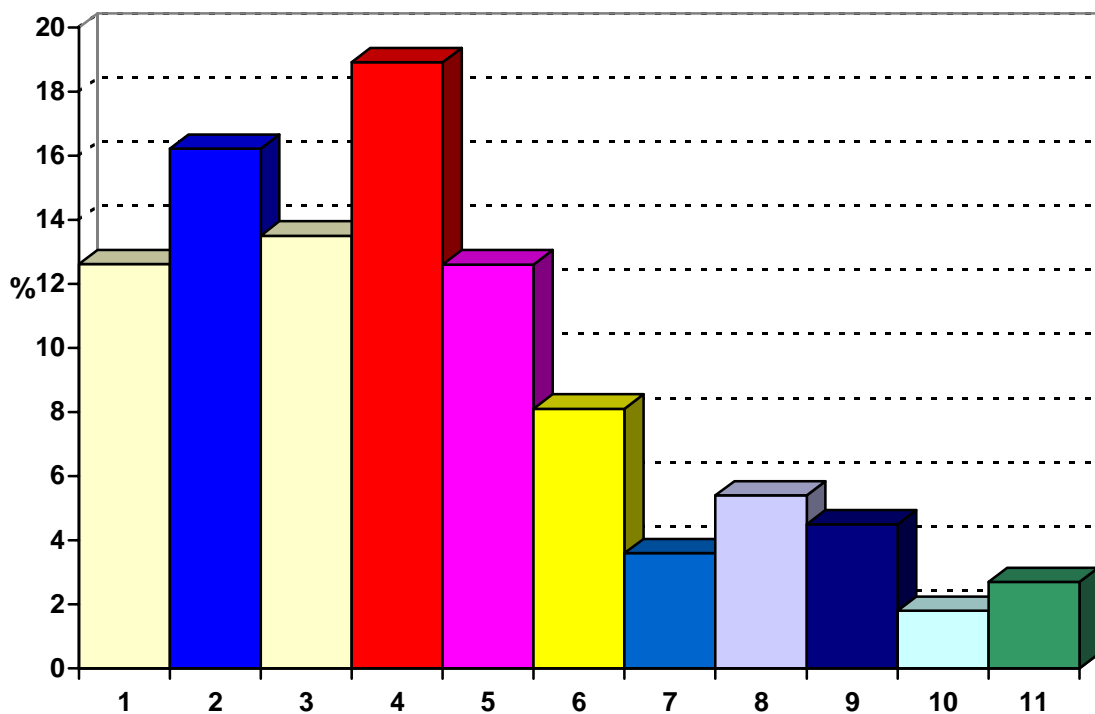


Figura 2 – Distribuição por idade na amostra

## 5.2 Características clínicas na internação

### 5.2.1 Antecedentes mórbidos pessoais

Os antecedentes mórbidos foram caracterizados pelas variáveis apresentadas na tabela 2.

Observa-se que 23,4% dos pacientes tinham história de prematuridade, segundo a informação dos familiares. Destaca-se que 45% das crianças elegíveis tinham apresentado pelo menos um episódio de sibilância prévia, a maioria dois ou menos episódios (n=35; 70%).

Das crianças incluídas, 13,6% tinham peso de nascimento inferior a 2.500 g, sendo a média de peso de nascimento de 3.071 g, com desvio-padrão de 670 g (mínimo 940 g e máximo 4.575 g).

Em relação aos diagnósticos prévios à internação, observou-se que 21% dos pacientes tinham história de BVA, 14% de pneumonia, 4% de asma e 3% de bronquite.

**Tabela 2 – Antecedentes pessoais dos pacientes hospitalizados**

<b>Antecedentes</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Prematuridade informada	26	23,4
Peso de nascimento $\leq$ 2.500 g	15	13,6
Sibilância prévia	50	45,0
Hospitalização prévia por sibilância	31	27,9
Oxigenoterapia prévia por mais de 7 dias	19	17,1
Uso de O <sub>2</sub> há menos de 30 dias	19	17,1
Uso de ventilação mecânica prévia	9	8,1

N = número de pacientes

### **5.2.2 História clínica recente prévia à hospitalização**

Como se pode observar na tabela 3, a maioria dos pacientes incluídos apresentou sintomas respiratórios nos três dias anteriores à internação.

**Tabela 3 – Manifestações clínicas prévias à hospitalização**

Manifestação clínica	Início $\leq$ 72h		Total	
	N	%	N	%
Falta de ar	65	64,3	101	90,9
Chiado no peito	57	54,8	104	93,7
Febre	53	71,6	74	66,7
Parou de respirar	15	93,7	16	14,4

N = número de pacientes

### 5.3 Caracterização da população em relação à história de sibilância prévia

A tabela 4 mostra alguns resultados da comparação das características dos pacientes com história prévia de sibilância com as daqueles sem esse antecedente. Não se observou diferença significativa entre os grupos, exceto quanto à idade. A média de idade dos pacientes com sibilância prévia foi um pouco mais elevada (165,94 dias) em relação aos pacientes que estavam sibilando pela primeira vez (126,49 dias), com  $p=0,008$ .

**Tabela 4 – Perfil dos pacientes quanto ao relato de sibilância anterior**

Características / Manifestações clínicas prévias	1º episódio de sibilância (n = 61)		Sibilância prévia (n = 50)		p
	N	%	N	%	
Sexo masculino	33	54,1	27	54	1,00
Prematuridade	12	19,7	14	28	1,00
Falta de ar	55	90,2	46	92	1,0
Parou de respirar	10	16,4	5	10	0,46
Febre	45	73,8	29	58	0,12

N = número de pacientes

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao peso de nascimento, peso e estatura atuais e tempo de internação. As manifestações clínicas prévias à hospitalização referidas (falta de ar, febre e parou de respirar) também foram semelhantes nos pacientes com BVA e naqueles que relataram sibilância prévia

#### 5.4 Características da hospitalização atual

Em relação ao estado nutricional dos pacientes, observou-se baixa frequência de desnutrição aguda (relação peso/altura com escore Z inferior ou igual a -2), tanto naqueles sem história de sibilância prévia (n= 3; 4,92%) como nos que sibilaram previamente (n=3; 6%). Em relação à história de prematuridade e desnutrição aguda, dois pacientes tinham essas características, um deles com sibilância prévia. Na tabela 5, além desses dados, foram considerados também a desnutrição crônica (relação altura/idade com escore Z inferior ou igual a -2) e o baixo peso (relação peso/idade com escore Z inferior ou igual a -2), sendo referidos os casos graves (escore Z inferior a -3). Excluindo os pacientes com história de prematuridade, 26 pacientes (23%) apresentavam algum grau de desnutrição.

**Tabela 5 – Estado nutricional: classificação da desnutrição em graus e tipos**

	<b>Desnutrição crônica</b>		<b>Déficit ponderal isolado</b>		<b>Desnutrição aguda</b>	
	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>	<b>Moderado</b>	<b>Grave</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
N	22	8	6	2	5	1
%	19,8	7,2	5,4	1,8	4,5	0,9

N = número de pacientes

### **5.5 Diagnósticos dos pacientes durante a internação atual**

Dentre as complicações infecciosas diagnosticadas, 23 pacientes (20,7%) apresentavam pneumonia, 6 (5,4%) otite média aguda e 2 (1,8%) septicemia. Observou-se que 29 pacientes (26,1%) tinham um ou mais diagnósticos de infecção bacteriana associada.

Apesar de o diagnóstico inicial dos pacientes ser de bronquiolite viral aguda, durante a internação outros rótulos diagnósticos foram definidos pelos médicos assistentes, tais como: broncospasmo (n=29; 26,1%), displasia broncopulmonar (n=1; 0,9%), asma (n=4; 3,6%), lactente sibilante (n=2; 1,8%) e bronquiopatia pós-viral (n=1; 0,9%).

### **5.6 Medicações utilizadas**

Todos os pacientes utilizaram nebulização com broncodilatador (fenoterol) e somente uma criança recebeu broncodilatador endovenoso (salbutamol).

Houve uso de corticosteróide sistêmico em cerca de metade da população estudada (n=59; 53,2%), sendo que a maioria desses tinha história de sibilância prévia (n= 39; 78%).

O uso de antibiótico sistêmico endovenoso foi observado em 52 crianças (46,8%), estando distribuído uniformemente em relação à sibilância prévia (n=26 em cada grupo; 52% com antecedente de sibilância e 42,6% no primeiro episódio;  $p = 0,427$ ).

### **5.7 Identificação etiológica viral**

Ocorreram 77 resultados negativos (69,4%) e foi encontrada positividade em apenas 17 crianças (15,3%), 14 com vírus respiratório sincicial e as demais (3 casos) com vírus influenza. 17 pacientes não fizeram o exame (15,3%).

### **5.8 Caracterização da gravidade**

Quanto às medidas seqüenciais, pôde-se observar que as médias de escores clínicos se mantiveram entre 4 e 5, o que não variou nos grupos com e sem sibilância prévia.

Não foram observadas correlações significativas entre os escores clínicos e os tempos de oxigenoterapia e de internação, tanto na análise do grupo geral (tabela 6) quanto na análise separada do grupo sem história de sibilância prévia ( $p \leq 0,002$ ).

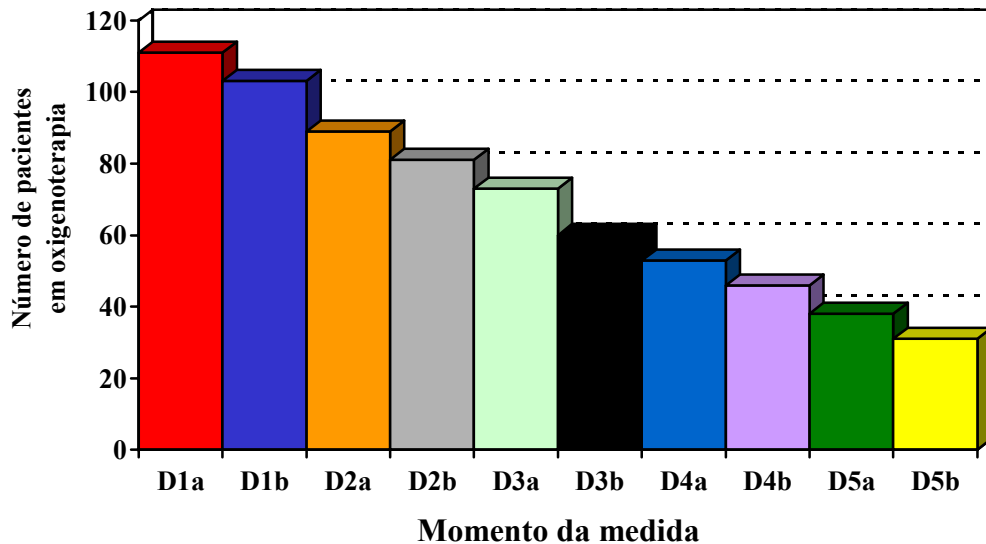


**Tabela 6 – Escores clínicos nos primeiros dias de internação e suas correlações com tempo de oxigenoterapia, tempo de O<sub>2</sub> suplementar até saturar 95% em ar ambiente e tempo de internação**

Escores	Tempo de O <sub>2</sub> total			Tempo de O <sub>2</sub> para sat 95%			Tempo de internação		
	N	R	p	N	r	p	N	R	p
<b>D1a</b>	111	0,129	0,178	103	0,105	0,293	111	0,113	0,230
<b>D1b</b>	103	0,194	0,050	98	0,052	0,613	103	0,284	0,004
<b>D2a</b>	89	0,133	0,214	83	0,030	0,785	89	0,146	0,170
<b>D2b</b>	81	0,037	0,740	77	0,010	0,931	81	0,014	0,890
<b>D3a</b>	73	0,095	0,423	69	0,079	0,520	73	0,079	0,500
<b>D3b</b>	60	0,135	0,304	57	0,246	0,065	60	0,206	0,110
<b>D4a</b>	53	0,132	0,348	49	-0,007	0,960	53	0,108	0,440
<b>D4b</b>	46	0,137	0,364	42	0,179	0,256	46	0,031	0,830
<b>D5a</b>	38	-0,146	0,382	35	-0,058	0,742	38	-0,139	0,400
<b>D5b</b>	31	0,353	0,051	28	0,440	0,019	31	0,391	0,030

N=número de crianças; r =correlação; Tempo de O<sub>2</sub> total=tempo total de oxigenoterapia durante a internação; Tempo de O<sub>2</sub> para sat 95%=tempo de oxigenoterapia até a primeira medida de saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina de 95% em ar ambiente; D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a= nona medida; D5b=décima medida

Tomando-se como exemplo o tempo de oxigenoterapia (figura 3), observa-se uma redução do número de pacientes a cada medida.



D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a= nona medida; D5b=décima medida

**Figura 3 – Número de pacientes em oxigenoterapia nos primeiros dias de internação**

### 5.9 Necessidade de ventilação mecânica

Cinco (4,5%) crianças evoluíram com necessidade de ventilação mecânica, a maioria delas (n=4) com história de sibilância prévia.

### 5.10 Oxigenoterapia e tempo de internação

Os pacientes que estavam no primeiro episódio de sibilância tiveram uma mediana de uso de oxigênio suplementar total de 106 horas. A mediana do tempo de uso de oxigênio até o lactente saturar 95% em ar ambiente foi de 83 horas e a do tempo de internação foi de 7 dias

neste mesmo grupo. As crianças com história de sibilância prévia tiveram médias semelhantes, exceto pelo tempo de internação, como se pode verificar na tabela 7.

Em relação ao tempo de internação, 47,7% dos pacientes ficaram hospitalizados 7 ou menos dias.

**Tabela 7 – Oxigenoterapia e tempo de internação**

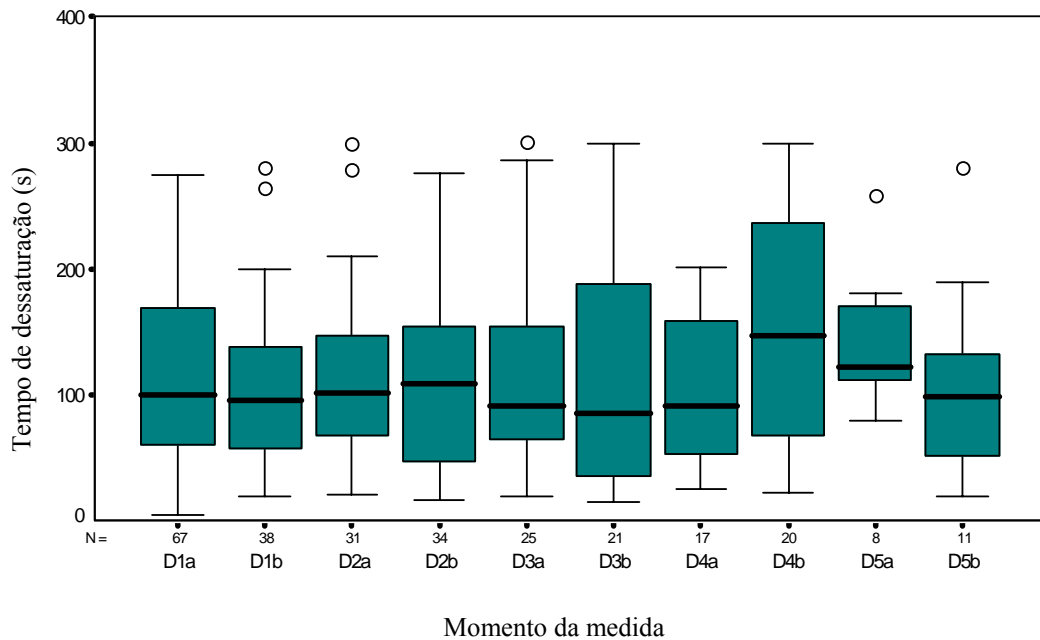
Desfechos	Sem sibilância prévia		Com sibilância prévia		p
	N	Mediana (IIQ)	N	Mediana (IIQ)	
<b>O<sub>2</sub> total (h)</b>	61	107 (70-160)	50	115 (79-195)	0,21
<b>O<sub>2</sub> para sat 95% (h)</b>	56	83 (55-128)	47	79 (44-119)	0,75
<b>Internação (dias)</b>	46	7 (5-10)	50	9,5 (5-12)	0,041

N=número de crianças; h=horas; IIQ= intervalo interquartis; O<sub>2</sub> total= tempo total de oxigenoterapia durante a internação; O<sub>2</sub> para sat 95%= tempo de oxigenoterapia até a primeira medida de saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina; internação= período em que o paciente esteve internado.

## 5.11 Avaliação do tempo de dessaturação

### 5.11.1 Tempo de dessaturação a 90% e 85%

Os tempos de dessaturação a 90% apresentaram poucas variações nas medianas dos diferentes momentos de medida, como evidenciado na figura 4.

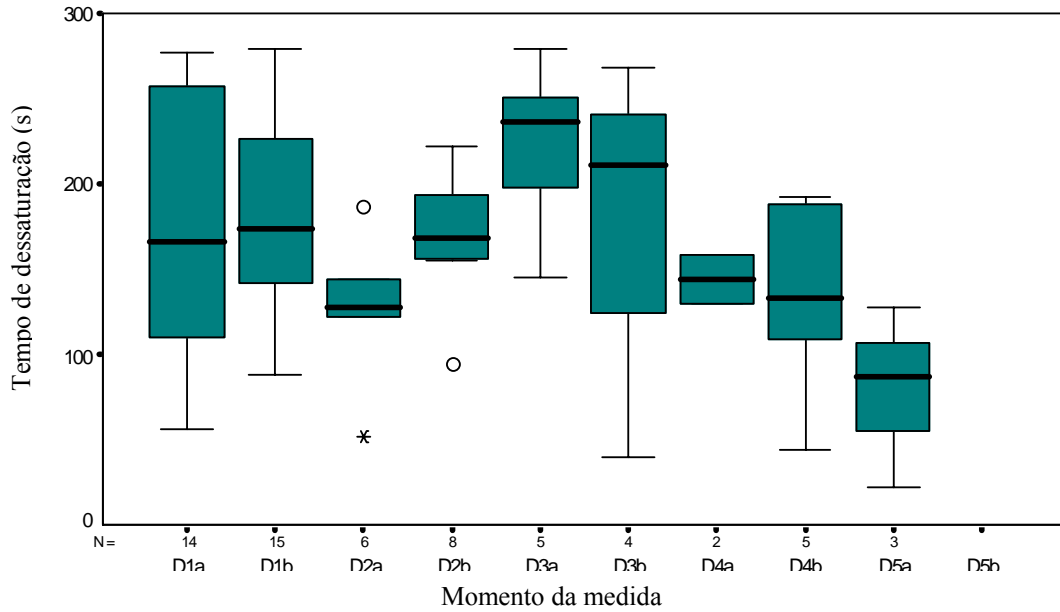


s=segundos; N=número de crianças; D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a=nona medida; D5b=décima medida

**Figura 4 – Tempo de dessaturação a 90% nos primeiros dias de internação**

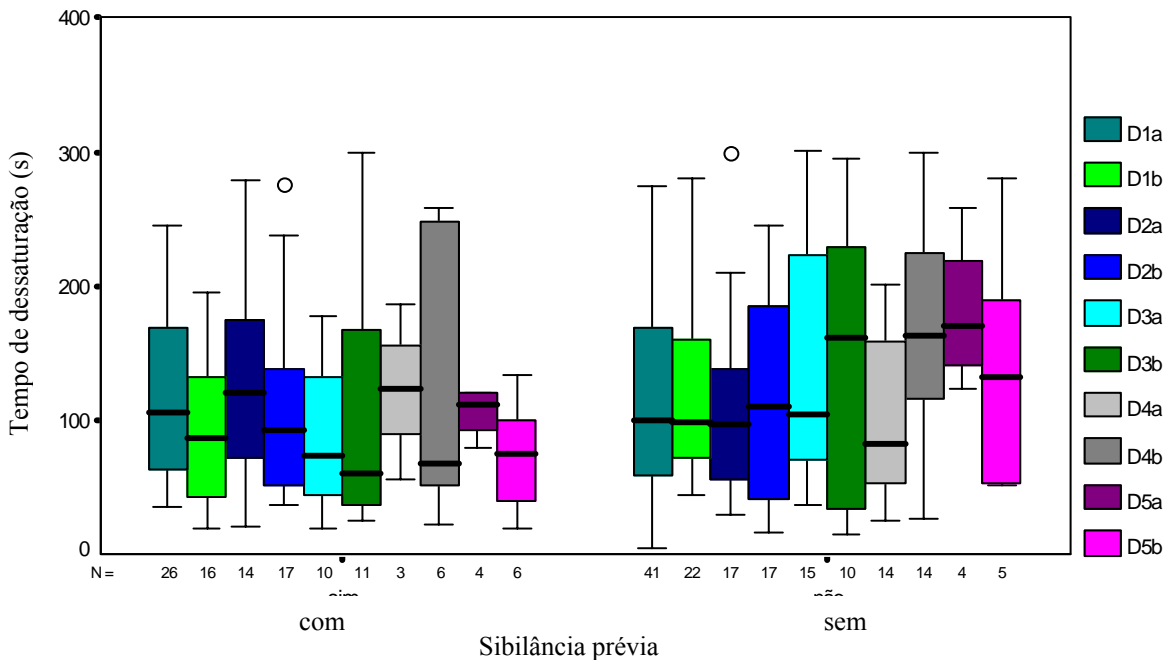
Os tempos de dessaturação a 85% também não apresentaram um padrão de decréscimo como se esperaria (figura 5).

Não houve diferença estatística nos grupos sem e com sibilância prévia em relação ao tempo de dessaturação a 90% (figura 6). Não foi possível comparar esses dois grupos em relação ao TD85, em razão do número reduzido de pacientes em cada categoria.



s=segundos; N=número de pacientes; D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a=nona medida; D5b=décima medida

**Figura 5 – Tempo de dessaturação a 85% nos primeiros dias de internação**



s=segundos; N=número de pacientes; D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a=nona medida; D5b=décima medida

**Figura 6 – Tempo de dessaturação a 90% nos primeiros dias de internação nos pacientes com e sem sibilância prévia**

### 5.11.2 Correlações entre os TDs e oxigenoterapia/tempo de internação

Não houve correlação significativa entre os tempos de dessaturação (90% e 85%) e os desfechos propostos – tempo de oxigênio suplementar durante a internação, tempo de oxigenoterapia até atingir SatHb maior que 95% em ar ambiente e tempo de internação – considerando  $p < 0,002$  (tabela 8). Considerando somente os pacientes sem história de sibilância prévia, também não se observaram correlações significativas.

**Tabela 8 – Correlações entre tempo de dessaturação a 90% e oxigenoterapia/tempo de internação**

TD90 – momento da medida	Tempo de O <sub>2</sub> total			Tempo de O <sub>2</sub> para sat 95%			Tempo de internação		
	N	Correlação	p	N	Correlação	p	N	Correlação	p
<b>D1a</b>	67	0,1916	0,120	62	-0,0681	0,599	67	-0,0478	0,701
<b>D1b</b>	38	-0,4151	0,010	38	-0,1993	0,230	38	-0,1495	0,370
<b>D2a</b>	31	-0,1612	0,386	30	-0,2539	0,176	31	-0,1709	0,358
<b>D2b</b>	34	-0,0090	0,960	32	-0,0911	0,620	34	0,1032	0,561
<b>D3a</b>	25	-0,0757	0,719	24	0,0397	0,854	25	-0,1871	0,370
<b>D3b</b>	21	-0,2155	0,348	21	-0,2155	0,348	21	-0,2746	0,228
<b>D4a</b>	17	-0,4055	0,106	15	-0,1663	0,554	17	-0,1620	0,534
<b>D4b</b>	20	0,0673	0,778	16	-0,0248	0,927	20	0,0838	0,725
<b>D5a</b>	8	-0,8370	0,010	5	-0,5669	0,319	8	-0,4707	0,239
<b>D5b</b>	11	-0,3428	0,302	10	-0,2117	0,557	11	-0,2773	0,409

TD90=tempo para dessaturar até 90%; Tempo de O<sub>2</sub> total=tempo total de oxigenoterapia durante a internação; Tempo de O<sub>2</sub> para sat 95%=tempo de oxigenoterapia até a primeira medida de saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina de 95% em ar ambiente; N=número de pacientes; D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a= nona medida; D5b=décima medida.

### 5.11.3 Correlações entre TDs e escores clínicos

Considerando somente os pacientes com primeiro episódio de sibilância, não se encontraram correlações estatisticamente significativas entre escore clínico e TD90 e TD85 ( $p < 0,005$ ) (tabela 9).

Selecionando somente os pacientes com sibilância recorrente, ocorreram correlações significativas e negativas entre escore clínico e TD90 em D1b ( $n=15$ ;  $s=-0,57$ ;  $p=0,02$ ) e D3b ( $n=11$ ;  $s=-0,82$ ;  $p=0,002$ ). Correlação entre o escore clínico e o TD85 foi encontrado somente em D2b ( $n=4$ ;  $s=-0,97$ ;  $p=0,02$ ).

**Tabela 9 – Correlações entre TD90 e escores clínicos em pacientes com primeiro episódio de sibilância**

Escore	TD90		
	N	Correlação	p
<b>D1a</b>	41	0,15	0,340
<b>D1b</b>	22	0,28	0,200
<b>D2a</b>	17	-0,18	0,480
<b>D2b</b>	17	-0,64	0,006
<b>D3a</b>	15	0,34	0,220
<b>D3b</b>	10	0,07	0,850
<b>D4a</b>	14	-0,37	0,190
<b>D4b</b>	13	0,56	0,048
<b>D5a</b>	4	0,10	0,900
<b>D5b</b>	5	-0,03	0,960

TD90=tempo para dessaturar a 90%; N=número de pacientes; D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a= nona medida; D5b=décima medida.

## 6 DISCUSSÃO

Nenhum estudo até o momento avaliou a relação entre tempo de dessaturação de O<sub>2</sub> após a suspensão do oxigênio suplementar e evolução de lactentes hospitalizados por BVA, o que torna a presente pesquisa inédita nesse aspecto. Além disto, avaliar lactentes internados por BVA através de dados clínicos e oximétricos pode contribuir para o melhor entendimento da evolução dessa doença.

Em relação ao delineamento da pesquisa, sabe-se que estudos de coorte são apropriados para estudar fatores prognósticos, apesar de eles estarem sujeitos a um número maior de potenciais vieses do que os estudos experimentais (FLETCHER *et al.*, 1996). Foram elegíveis para o estudo 122 crianças e, destas, estudaram-se 96%; portanto, obteve-se uma amostra representativa de pacientes dentro dos critérios de inclusão propostos. Foi atingido o número de pacientes necessários, calculado previamente a partir do estudo piloto, para encontrar correlações fortes ou moderadas entre os tempos de dessaturação e os desfechos, principalmente nas primeiras medidas. Todas as crianças incluídas foram acompanhadas durante a hospitalização. Os pacientes foram avaliados duas vezes ao dia durante o período em que apresentavam saturações transcutâneas de oxigênio inferiores a 95% em ar ambiente, limitando-se a dez acompanhamentos. Considerando a história natural da BVA, em que geralmente as alterações mais intensas ocorrem nos primeiros três dias de doença (WHOL;



CHERNICK, 1978), o seguimento parece ter sido suficientemente prolongado para detectar-se a gravidade do evento. Os pacientes que tiveram saturações transcutâneas de oxigênio superiores a 95% em ar ambiente antes da décima avaliação apresentavam condições clínicas de menor gravidade.

No que se refere à época de internação, ao sexo e à idade, os resultados encontrados foram semelhantes aos do estudo de FISCHER (1994), realizado no mesmo hospital. Em ambos, observou-se discreto predomínio do sexo masculino (54%), prevalência elevada de crianças com idade inferior a quatro meses (61,27%) e período epidêmico nos meses mais frios. Outros autores obtiveram achados semelhantes (CHANOCK *et al.*, 1961; LA VIA *et al.*, 1992; ALBERNAZ, 2000).

A idade de maior incidência de internações por BVA inclui crianças até um ano de idade, especialmente nos primeiros meses de vida, questão bem estabelecida na literatura. Dois terços das crianças hospitalizadas com VRS em países em desenvolvimento têm idade inferior a um ano, à semelhança do observado em países desenvolvidos (WEBER *et al.*, 1998). Os lactentes mais jovens apresentam maior risco de internação e de gravidade, provavelmente pelos aspectos anatômicos das vias aéreas (SHAW *et al.*, 1991; CABALLERO; PÉREZ-YARZA, 2001; VIEIRA *et al.*, 2001). Em hospitalizações por bronquiolite em crianças norte-americanas, englobando um período de 17 anos, observou-se que 57% eram lactentes com menos de seis meses (SHAY *et al.*, 1999). Em estudo de coorte (HOLBERG *et al.*, 1991) que acompanhou 1.179 crianças desde o nascimento durante quase cinco anos, e que avaliou os fatores de risco relacionados com infecção respiratória baixa associada ao VRS no primeiro ano de vida, encontrou-se, entre outros fatores, uma relação com idade inferior a três meses. Em estudo prospectivo incluindo 102 crianças hospitalizadas com VRS, a idade inferior a três meses foi associada a necessidade de ventilação mecânica, com risco relativo de 3,4 (TISSING *et al.*, 1993).

Identificou-se prevalência elevada de prematuridade (23%) e de baixo peso de nascimento (14%), sendo que não houve diferença estatística entre os grupos com e sem sibilância prévia. Essas frequências são provavelmente decorrentes dos critérios de seleção da população estudada. A informação, dada pelo familiar da criança, de prematuridade (nascimento antes da trigésima sétima semana de gestação) pode não ser precisa, já que ela depende da avaliação da idade gestacional ao nascimento, da notificação à família e da lembrança da mãe. Esses potenciais problemas também podem estar presentes em outros estudos, que definem que a história de prematuridade inclui o lactente em grupo de alto risco para BVA grave (WHOL, 1978; LEBEL *et al.*, 1989; SHAW *et al.*, 1991; FISCHER, 1991; WELLIVER; WELLIVER, 1993; WANG *et al.*, 1995; WALSH *et al.*, 1997; ALBERNAZ, 1997; KOPELMAN; MIYOSHI, 1999), inclusive com indicação de tratamento profilático com imunoglobulinas endovenosas (FRANKEL; DERISH, 1999). O baixo peso ao nascimento pode ser uma informação mais confiável; entretanto, ele não permite discriminar componentes como retardo do crescimento intra-uterino e prematuridade. A associação de BVA e baixo peso ao nascimento foi destacada em estudo anterior (FISCHER, 1994) e mereceria maior atenção. Segundo o autor, definir o papel prognóstico ou de risco dessa condição em BVA poderia auxiliar no melhor entendimento de sua morbidade.

As manifestações clínicas que determinaram a internação ocorreram em sua maioria nos três dias anteriores, o que caracteriza o caráter agudo da doença.

O diagnóstico de BVA incluiu critérios já utilizados por outros autores, que reforçam a importância dos aspectos clínicos para caracterização da doença (COURT, 1973; McCONNOCHIE, 1983; WOHL, 1990; YOUNG *et al.*, 1995; SANT'ANNA *et al.*, 1998). No presente estudo, foram analisadas separadamente as crianças com episódios recorrentes de sibilância provocada por viroses; habitualmente, esses pacientes são rotulados com várias denominações, como lactente sibilante ou mesmo asma brônquica. Alguns autores questionam

a não inclusão desses pacientes nos critérios de BVA, já que muitos desses episódios recorrentes são causados pelos mesmos patógenos virais (D'ELIA; BARBOSA, 1999). Do ponto de vista clínico, a diferenciação da inflamação dos bronquíolos causada pela infecção do primeiro episódio de sibilância mediada por vírus (através de inúmeros mecanismos inflamatórios) é problemática em crianças de vias aéreas com menor calibre ou em asmáticos (D'ELIA; BARBOSA, 1999). Autores como Welliver e Welliver (1993) questionam a definição de BVA e consideram que os episódios de sibilância recorrente são clinicamente semelhantes aos do primeiro episódio; além disso, segundo os autores, algumas crianças podem ter seu primeiro episódio de sibilância induzida por vírus durante o segundo ano de vida, sendo a idade a única diferença entre sibilância recorrente e BVA típica.

A dificuldade de diagnóstico em lactentes que apresentam sibilância também se observou neste estudo, evidenciada nos diversos rótulos diagnósticos utilizados durante a internação: broncoespasmo, displasia broncopulmonar, asma, lactente sibilante e bronquiopatia pós-viral. Os pacientes tinham o diagnóstico inicial de BVA realizado pelo médico assistente; no entanto, cerca de metade da população estudada tinha história prévia de sibilância (45%), a maioria com um ou dois episódios relatados (31,5%). Encontrou-se também uma frequência elevada de hospitalizações prévias por sibilância (28%) e de necessidade anterior de oxigenoterapia por mais de 7 dias (17%).

Como já descrito anteriormente, foram considerados com BVA somente aqueles pacientes com primeiro episódio de sibilância. Entretanto, considerando que o tempo de dessaturação de oxigênio na suspensão do oxigênio suplementar tenha possivelmente alguns mecanismos fisiopatológicos semelhantes nos lactentes com BVA e nos com sibilância recorrente (diminuição de calibre da via aérea, edema, reação inflamatória), resolveu-se não excluir esse último grupo, embora a análise estatística tenha sido realizada separadamente. Por outro lado, o presente estudo avaliou a condição “dessaturação” em lactentes com

episódio agudo de doença de vias aéreas baixas com o objetivo de estabelecer parâmetros clinicamente úteis. Portanto, não parece ser uma limitação importante eles terem diagnóstico preciso de BVA.

Os grupos com BVA e com história de sibilância prévia foram homogêneos em vários aspectos. Não se encontrou diferença estatística em relação a sexo, prematuridade, uso de ventilação mecânica prévia, peso de nascimento e peso e estatura atuais. Os grupos também foram semelhantes em relação à referência de manifestações clínicas prévias à hospitalização (falta de ar, chiado no peito, febre e parar de respirar). Dentro do previsível, o grupo com história de sibilância prévia teve uma média de idade maior do que os pacientes com diagnóstico de BVA.

O critério diagnóstico da BVA pode variar nos diferentes centros, até mesmo quanto à faixa etária que deveria ser incluída: enquanto a pesquisa de Mulholland *et al.* (1990) incluiu pacientes abaixo de 15 meses de idade, Panitch *et al.* (1993) sugeriram um limite de idade até 24 meses. Young *et al.* (1995) verificaram que os pacientes com BVA no segundo ano de vida enquadram-se melhor no espectro de asma: alto risco genético de desenvolvimento de asma, sibilância sempre presente, taxas maiores de positividade de testes com alérgenos de pele e alta incidência (71%) de diagnóstico de asma posteriormente. Os mesmos autores sugeriram que o diagnóstico de BVA deveria se restringir a crianças abaixo de um ano de idade. Para evitar essas controvérsias, resolveu-se na presente pesquisa incluir somente crianças até 12 meses de idade. Crianças com idade inferior a 30 dias não foram incluídas para evitar interferência de doenças próprias do período neonatal; além disso, nessa fase a apresentação de BVA pode ser atípica, podendo dificultar o diagnóstico.

A identificação etiológica viral foi uma das limitações enfrentadas neste estudo, pois ela poderia ter caracterizado melhor a população se a positividade encontrada fosse maior. Vários

entraves técnicos possivelmente influenciaram os resultados, como a demora para solicitação e coleta dos exames, a restrição do horário das coletas (somente dias de semana e no início da manhã), a técnica de coleta inadequada (diluição das secreções em soro fisiológico) e a inexperiência do funcionário que executou os exames (quando se começou a encaminhá-los para a própria instituição, visto que a técnica de imunofluorescência para identificação viral foi instituída durante a pesquisa). Essas dificuldades ocorreram em razão de os exames terem sido realizados na dependência da rotina do hospital. Como já comentado anteriormente, essa limitação não prejudicou a análise, pois os pacientes estudados tinham doença ventilatória de caráter agudo.

Quanto ao estado nutricional, excluindo os pacientes com história de prematuridade, foram 26 pacientes (23%) com desnutrição moderada e grave. Essa condição mereceria maior investigação em crianças com BVA, pois poucos estudos a avaliaram especificamente. A resposta imunológica em pacientes desnutridos pode estar alterada e, potencialmente, contribuir para uma evolução desfavorável. FISCHER (1994) observou que a desnutrição grave aumenta o risco dos pacientes de desenvolver pior prognóstico (risco relativo igual a 2,0). Desnutrição e limitação de acesso aos serviços de saúde podem contribuir para exacerbar o problema da infecção respiratória aguda viral nos países em desenvolvimento (McINTOSH, 1991).

O tratamento da BVA tem se modificado pouco ao longo dos anos e, em muitos casos, a estratégia terapêutica empregada carece de evidências (MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2001). Assim, Wang *et al.* (1996) observaram diferenças no manejo dos pacientes adotado em nove hospitais, considerando uso de broncodilatador, esteróides, antibióticos, ribavirina, internação em unidade de tratamento intensivo e ventilação mecânica. Outros autores também evidenciaram a heterogeneidade de tratamento entre os serviços (BEHRENDT *et al.*, 1998; BRAND *et al.*, 2000).

Martinón-Torres *et al.* (2001) constataram que, apesar da falta de evidências consistentes favoráveis ao uso de beta-2-agonista na BVA e da recomendação mais aceita de que ele não seja utilizado de forma rotineira, o uso desse tipo de medicamento ainda é amplamente difundido (cerca de 80% dos pacientes). Todos os pacientes da presente pesquisa utilizaram broncodilatadores inalatórios, geralmente através de nebulização com fenoterol. Apesar da discussão na literatura de um possível benefício da epinefrina inalatória em relação ao beta-2-agonista seletivo, ela não foi utilizada nos pacientes deste estudo, provavelmente por ainda não ser consenso entre os autores.

Registrou-se alta frequência de uso de corticosteróides sistêmicos nos pacientes com BVA (20%), apesar de essa prática não ser recomendada. Seu emprego, entretanto, foi bem maior nas crianças com história de sibilância prévia (78%), o que pode refletir uma tendência de interpretá-las como asmáticas.

Também ocorreu frequência elevada de emprego de antibioticoterapia sistêmica (47%). Foi possível constatar que a necessidade de antimicrobianos estaria indicada em somente 56% dos pacientes que a receberam, se levados em consideração aqueles com radiograma sugestivo de presença de pneumonia associada. Henderson e Rubin (2001), avaliando crianças internadas por BVA, encontraram resultados ainda mais alarmantes: cerca de metade dos pacientes receberam antimicrobianos, um terço sem nenhuma evidência documentada de foco infeccioso bacteriano; em quase 80% dos pacientes que receberam antibióticos, seu uso se deu em razão de diagnóstico errôneo de pneumonia bacteriana. Tal quadro reflete o desconforto dos pediatras em atribuir achados radiográficos anormais à presença de patógenos virais na BVA, apesar da evidência na literatura médica de que antibióticos não oferecem benefícios nesse contexto.

A mediana do uso de oxigênio em pacientes com BVA foi de 4,4 dias e o tempo de oxigenoterapia até saturar 95% em ar ambiente, de 3,4 dias, resultados semelhantes aos encontrados por Fischer (1994). Outros estudos encontraram um período menor, talvez pela inclusão de pacientes com menor gravidade (MEERT *et al.*, 1989; WANG *et al.*, 1995).

Apesar de várias pesquisas envolvendo BVA, na prática clínica ainda se observam diferenças em relação ao tempo de hospitalização entre diversos centros (WANG *et al.*, 1996; BRAND *et al.*, 2000). Na maior parte da Europa, lactentes admitidos no hospital recebem alta somente quando estão completamente recuperados. A média de permanência é de 8 a 9 dias (BEHRENDT *et al.*, 1998). Na América do Norte, na Austrália, no Reino Unido e na Finlândia, a média de tempo de internação é de 4 dias; as crianças podem retornar para casa mais cedo com oxigênio (SIMOES, 1999). Considerando o segmento da população predominantemente atendida no hospital onde foi realizada a pesquisa, o nível socioeconômico pode ter influenciado no tempo de permanência de alguns pacientes. A mediana do tempo de internação hospitalar encontrado neste estudo foi de 7 dias entre os pacientes com BVA. Nesse aspecto, houve diferença em relação ao grupo com sibilância prévia, que teve um tempo de internação mais longo (9 dias, com  $p=0,041$ ). Banerji *et al.* (2001) encontraram resultados semelhantes no tempo de internação em pacientes com BVA (8,5 dias). Já ALBERNAZ (2000) encontrou uma mediana de tempo de internação de 6 dias em pacientes com a doença.

Em relação ao escore clínico aplicado, observou-se pouca mudança no período estudado (média dos escores entre 4 e 5 em todas as medidas), o que sugere pouca variabilidade clínica nos pacientes avaliados. Esse escore foi construído por Fischer (1994), que encontrou diferenças mais marcantes em sua pesquisa. Um fator que pode estar implicado na homogeneidade dos resultados foram os critérios de seleção utilizados. Os pacientes apresentavam quadro clínico de moderada gravidade. Foram excluídos aqueles lactentes que

apresentavam SatHb inferior a 95% com oxigenoterapia por cateter extranasal (36 pacientes) e que provavelmente tinham necessidade de concentrações de oxigênio superiores a 40% (WANG *et al.*, 1992). Esse cuidado foi tomado para proteger os pacientes com maior gravidade e para não expô-los à hipoxemia ao ser retirado o oxigênio. Observou-se uma frequência elevada de internações de pacientes que não necessitavam de oxigênio suplementar (SatHb  $\geq$  95% em ar ambiente), motivo mais freqüente das exclusões realizadas (cerca de 70%). A baixa frequência de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica (somente um entre aqueles com BVA) evidencia a não inclusão de pacientes com maior gravidade. A exclusão dos pacientes que não necessitavam de oxigenoterapia e dos que necessitavam de concentrações de oxigênio mais elevadas pode ter contribuído para que a população do estudo fosse semelhante entre si. Tomando-se como exemplo o tempo de oxigenoterapia, observa-se a mesma tendência evidenciada no estudo de FISCHER (1994), com redução do número de pacientes por melhora das condições clínicas a cada dia de avaliação, pois não necessitavam mais de oxigênio. Esta questão também pode ter contribuído para a pouca variabilidade clínica dos escores clínicos, já que somente os pacientes em oxigenoterapia eram avaliados. As correlações dos escores clínicos com os desfechos (tempos de oxigenoterapia e de internação) não foram significativas nos pacientes com BVA, provavelmente também em razão dos critérios de seleção e da semelhança entre os pacientes. Os escores clínicos podem ter sido influenciados pela subjetividade da avaliação clínica. Por outro lado, as avaliações de SatHb são medidas mais objetivas, sofrendo menor interferência entre observadores (WANG *et al.*, 1992).

Assim como ocorreu em relação aos escores clínicos, também os TDs a 90% encontrados apresentaram poucas variações. E, novamente, o grupo de pacientes com BVA não apresentou diferença em relação aos pacientes com história de sibilância prévia. Provavelmente essa pouca variabilidade dos dados está relacionada com a questão, já



abordada, da homogeneidade da população estudada. Os TDs a 85% também não apresentaram o padrão de decréscimo esperado. Os TDs não apresentaram correlações significativas com os desfechos (tempo de oxigenoterapia, tempo para saturar 95% em ar ambiente e tempo de internação). A análise de dados que incluíssem os pacientes com maior gravidade, possivelmente, revelaria resultados mais expressivos. No entanto, a questão ética que envolve a suspensão de oxigênio suplementar de um lactente com necessidade de altas concentrações de oxigênio provavelmente dificultaria uma pesquisa mais representativa da população que necessita hospitalização por BVA. Se mesmo assim fosse possível incluí-los, na prática clínica provavelmente o pediatra não exporia o seu paciente a esse risco.

Seria possível abordar também aspectos envolvendo fisiopatologia. Alario *et al.* (1995), estudaram a relação entre saturação de oxigênio e escores clínicos de gravidade em 74 crianças de 1 a 36 meses de idade com sibilância aguda. Eles relataram que as medidas de saturação eram inversamente correlacionadas com o escore clínico de gravidade antes do tratamento; entretanto, após uso de broncodilatador inalatório (metaproterenol), observou-se melhora de escore clínico que não se correlacionou com a medida da saturação. Algumas questões foram levantadas para avaliar essa discrepância. A SatHb é menos sensível do que os gases arteriais para quantificar qualquer falha de troca gasosa eventualmente associada com a obstrução da via aérea. A relativa insensibilidade da saturação é parcialmente devida à relação da curva de dissociação da oxiemoglobina, a qual permite somente uma pequena diminuição na saturação quando a pressão parcial de oxigênio arterial ( $PaO_2$ ) está acima de 65 torr. Além disso, pacientes com sibilância aguda podem hiperventilar, o que reduz ou previne uma queda na saturação de oxigênio por manter a pressão parcial de oxigênio alveolar alta e por elevar a saturação de oxigênio numa dada  $PaO_2$  (efeito de Bohr). Essas questões podem ter interferido nos resultados das medidas dos TDs. Um dos cuidados que se teve, já descrito na metodologia, foi procurar medir o TD com o paciente saturando entre 95% e 96%. A alta

incidência de pacientes excluídos por não dessaturar (70% com SatHb  $\geq$ 95% em ar ambiente) pode estar relacionada não só com os critérios locais de internação, mas também com a hiperventilação do paciente.

Outro ponto que poderia, eventualmente, interferir nos resultados foi o uso de dois oxímetros com características diferentes durante a pesquisa. As duas marcas de oxímetros poderiam apresentar diferenças na resposta à dessaturação, podendo um aparelho ser mais rápido do que o outro. Entretanto, além de não ter sido evidenciada diferença marcante nos resultados dos TDs no período anterior ou posterior a 11 de setembro, quando se trocou a marca do oxímetro, parece que essa variabilidade ocorre mais acentuadamente durante hipoxemia mais grave. Trivedi *et al.* (1997a) compararam a eficácia e os tempos de resposta de dessaturação e ressaturação de sete oxímetros de pulso durante a indução de hipoxemia em oito voluntários hígidos (FiO<sub>2</sub> a 10%). A maioria dos modelos testados teve um bom desempenho, mas foram ineficazes quando a saturação de oxigênio atingia aproximadamente 75% ou menos. A maior diferença no tempo de resposta de dessaturação entre o mais rápido e o mais lento oxímetro foi de 13 a 29 segundos. Não houve diferença estatística entre os oxímetros durante a fase de ressaturação.

Pode-se perceber, pelos dados apresentados, que a idéia de usar os tempos de dessaturação de oxigênio como elementos auxiliares na avaliação de pacientes em oxigenoterapia não pode ser rechaçada nem valorizada. É possível que, avaliando-se pacientes com maiores diferenças clínicas entre si, essas aferições (TDs) possam mostrar-se importantes.

## 7 CONCLUSÕES

O estudo que se realizou sobre as características da evolução e da saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina em 111 lactentes hospitalizados, entre um e doze meses de idade, com episódio agudo de sibilância e diagnóstico inicial de BVA, em oxigenoterapia por cateter extranasal, permitiu chegar às seguintes conclusões.

1. Houve discreto predomínio do sexo masculino, maior frequência de crianças com idade inferior a quatro meses e maior prevalência de hospitalizações nos meses de junho e julho.
2. História de prematuridade, baixo peso ao nascimento e desnutrição moderada/ grave tiveram prevalências elevadas.
3. Todos os pacientes usaram broncodilatador inalatório; houve altas incidências de uso de corticosteróides e antibióticos.
4. A mediana do tempo de oxigenoterapia após a SatHb atingir valor superior a 95% em ar ambiente foi de 3,4 dias e a mediana do tempo de hospitalização foi de 7 dias.
5. O escore clínico aplicado apresentou pouca variabilidade durante a internação.

6. Não houve correlações estatisticamente significativas entre os escores clínicos aplicados e os desfechos (tempo de oxigenoterapia e tempo de internação).
7. O tempo de dessaturação a 90% apresentou pouca variabilidade durante a pesquisa. Não se encontraram correlações entre os tempos de dessaturação 90% e 85% e os desfechos clínicos (tempo de oxigenoterapia, tempo para saturar 95% em ar ambiente e tempo de internação).

## 8 REFERÊNCIAS

1. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2002;86:276-9.
2. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The relationship between oxygen saturation and the clinical assessment of acutely wheezing infants and children. *Pediatr Emerg Care* 1995;11:331-4.
3. Albernaz E. Epidemiologia da hospitalização por bronquiolite aguda no período pós-natal em Pelotas, RS [dissertação]. Pelotas (RS): Universidade Federal de Pelotas; 1997.
4. Albernaz EP, Menezes AMB, César JA, Victora CG, Barros FC. Hospitalização por bronquiolite aguda como fator de risco para sibilância recorrente. *Cad Saude Publica* 2000;16:1049-57.
5. Amantéa SL, Silva FA. Bronquiolite viral aguda; um tema ainda controvertido. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74 (Suppl 1):s37-s47.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: use of ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1993; 92:501-4.

7. Banerji A, Bell A, Mills EL, McDonalds J, Subbarao K, Stark G, Eynon N, Loo VG. Lower respiratory tract infections in Inuit infants on Baffin Island. *CMAJ* 2001;164:1847-50.
8. Barker SJ. "Motion-resistant" pulse oximetry: a comparison of new and old models [technology, computing, and simulation]. *Anesth Analg* 2002;95:967-72.
9. Barker SJ. Standardization of the testing of pulse oximeter performance. *Anesth Analg* 2002;94(Suppl 1):s17-s20.
10. Barker SJ, Hyatt J, Shah NK, Kao YJ. The effect of sensor malpositioning on pulse oximeter accuracy during hypoxemia. *Anesthesiology* 1993;79:248-54.
11. Barker SJ, Tremper K, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 1989;70:112-7.
12. Barker SJ, Tremper KK. The effect of carbon monoxide inhalation on pulse oximetry and transcutaneous PO<sub>2</sub>. *Anesthesiology* 1987;66:677-9.
13. Barton LL, Grant KL, Lemen RJ. Respiratory syncytial virus immune globulin: decisions and costs. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:20-8.
14. Beasley JM, Jones S. Continuous airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J* 1981;283:1506-8.
15. Beem M, Wright FH, Fasan DM, Egerer R, Oehme M. Observations on the etiology of acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 1962; 61:864-9.

16. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998; 157:215-20.
17. Benguigui Y. Infecções respiratórias agudas: fundamentos técnicos das estratégias de controle. Washington: OPAS/OMS; 1997. p.66-7.
18. Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J. Infecções respiratórias em crianças. Washington: OPAS/OMS; 1998. p.23.
19. Bertrand P, Araníber H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:284-8.
20. Brand PLP, Vaessen-Verberne AAPH. Differences in management of bronchiolitis between hospitals in The Netherlands. *Eur J Pediatr* 2000;159:343-7.
21. Brandenburg AH, Jeannet PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, Sutter S, Neijens HJ, Osterhaus ADME, Siegrist CA. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. *Arch Dis Child* 1997;77:410-4.
22. Caballero DG, Pérez-Yarza EG. Bronquiolitis aguda: bases para um protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001;55:355-64.
23. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial bronchitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-30.
24. Cardoso MRA, Cousens SN, Alves FM, Ribeiro MMM, Abreu Neto BP. Diagnosis and prognosis of wheezing disorders in young children in the city of São Paulo, Southeast Brazil. *Acta Paediatr* 2000;89:1484-9.

25. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee corysa agent (CCA): II – Epidemiologic aspects of infection and in infants and young children. *Am J Hyg* 1957;66:291-300.
26. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee corysa agent (CCA): I – Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg* 1957;66:281-90.
27. Chanock RM, Kim HW, Vargosko AJ, Deleva A, Johnson KM, Cumming C, Parrot RH. Respiratory syncytial virus: virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA* 1961; 176:647-53.
28. 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.
29. Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus: related apnea in infants. *Am J Dis Child* 1984;138:247-50.
30. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000;83:313-6.
31. Court SDM. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Postgrad Med Journal* 1973;49:771-6.
32. Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998;19:55-61.



33. D'Elia C, Barbosa MCM. Abordagem na disfunção respiratória aguda. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75 (Suppl 2):s168-s76.
34. Dobson MB. Oxygen concentrators and cylinders. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:520-3.
35. Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE Jr, Erdman DD, Plouffe JF, File TM Jr, Marston BJ, Breiman RF. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996; 174:456-62.
36. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann PW. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993;92:535-40.
37. Duke T, Mgone J, Frank D. Hypoxaemia in children with severe pneumonia in Papua New Guinea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:511-9.
38. Engel S, Newns GH. Proliferative mural bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1940;15:219-29.
39. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliot TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
40. Everard ML & Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992;151:638-51.
41. Fischer GB. Bronquiolite viral aguda. In: Rozov T. *Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Atheneu; 1999. p.193-8.
42. Fischer GB. *Fatores prognósticos para bronquiolite viral aguda [tese de doutorado]*. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1994.

43. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:298-302.
44. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996. p.110-4.
45. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999;80:343-7.
46. Frankel LR, Derish MT. Respiratory syncytial virus-induced respiratory failure in the pediatric patient. *New Horiz* 1999;7:335-46.
47. Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF, Joyner JW, Minamitani M, Meiklejohn G. Respiratory virus immunization: I, a field trial of two inactivated respiratory virus vaccines: an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89:435-48.
48. Gadomski AM, Aref GH, El Din OB, El Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr* 1994;124:131-8.
49. Garrison MM, Christakis DA, Harvey EH, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* [periódico eletrônico] 2000;105:e44. Disponível em: URL: <http://www.pediatrics.org/content/full/105/4/e44>. [Acessado em 2 de dezembro de 2002].
50. Giugno K, Irazusta J, Amantéa S. Insuficiência respiratória; oximetria não-invasiva. In: Piva JP, Carvalho PR, Garcia PC. *Terapia intensiva em pediatria*. 4 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1997:125-6.

51. Glezen WP, Loda FA, Clyde WA Jr, Senior RJ, Sheaffer CI, Conley WG, Denny FW. Epidemiology patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric group practice. *J Pediatr* 1971;78:397-406.
52. 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.
53. Goulart EMA. A avaliação nutricional infantil no software EPI INFO (versão 6.0), considerando-se a abordagem coletiva e individual, o grau e tipo da desnutrição. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:225-30.
54. Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:601-5.
55. Gross MF, Spear RM, Peterson BM. Helium-oxygen mixture does not improve gas exchange in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Crit Care* 2000;4:188-92.
56. Hall CB, Douglas G Jr, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980;141:98-102.
57. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infection in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr* 1976;89:11-5.
58. Hall CB, Douglas RG Jr. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981;99:100-3.
59. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. *Am J Dis Child* 1979;133:798-802.

60. Hall CB, McBride JT. Respiratory syncytial virus: from chimps with colds to conundrums and cures. *N Engl J Med* 1991;325:57-8.
61. Hall CB, McBride JT, Walsh EE, Bell DM, Gala CL, Hildreth S, et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial virus infection: a randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1983;308:1443-7.
62. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConochie KM, Hildreth SW, Anderson LJ. Occurrence of groups A e B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 1990;162:1283-90.
63. Hammer J, Numa A, Newth CJL. Albuterol responsiveness in infants with respiratory failure caused by respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1995;127:485-90.
64. Heilman CA. From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the World Health Organization. Respiratory syncytial and parainfluenza viruses. *J Infect Dis* 1990;161:402-6.
65. Henderson M, Rubin E. Misuse of antimicrobials in children with asthma and bronchiolitis: a review. *Ped Inf Dis J* 2001;20:214-5.
66. Hendry RM, Talis AL, Godfrey E, Anderson LJ, Fernie BF, McIntosh K. Concurrent circulation of antigenically distinct strains of respiratory syncytial virus during community outbreaks. *J Infect Dis* 1986;153:291-7.
67. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD, and Group Health Medical Associates. Risk factors for respiratory syncytial virus- associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991;133:1135-51.

68. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilatadors for bronchiolitis (Cochrane Review). In: The *Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
69. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, Chanock RM, Parrot RH. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, DC: I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol* 1973; 98:216-25.
70. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowee IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchilitis. *J Pediatr* 1991;118:807-11.
71. Kneyber MCJ, Brandenburg AH, Groot R, Joosten KFM, Rothbarth PH, Ott A, Moll HA. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998;157:331-5.
72. Kopelman BI, Miyoshi MH. Infecção pelo vírus sincicial respiratório. *Pediatr Mod* 1999;35. 7 p. [separata]
73. Krilov LR, Mandel FS, Barone SR, Fagin JC, Bronchiolitis Study Group. Follow-up of children with respiratory syncytial virus bronchiolitis in 1986 and 1987: potential effect of ribavirin on long term pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:273-6.
74. Kussler SM, Piva JP, Garcia PCR. Controvérsias no tratamento de bronquiolite. *R Med PUCRS* 2001;11:101-10.
75. La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: clinical, features, pathophysiology, treatment, and prevention. *J Pediatr* 1992;121:503-10.
76. 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.

77. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997;45:473-81.
78. Lindberg LG, Lennmarken C, Vegfors M. Pulse oximetry: clinical implications and recent technical developments. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:279-87.
79. Lozano JM. Epidemiology of hypoxaemia in children with acute lower respiratory infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:496-504.
80. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987;79:939-45.
81. Lugo RA, Nahata MC. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993;12:95-116.
82. Malhotra A, Krilov R. Influenza and respiratory syncytial virus: update on infection management, and prevention. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:353-72.
83. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics* 2003; 111:e45-e51.
84. Margolis PA, Ferkol TW, Marsocci SM, Super DM, Keyes LL, McNutt R, Harrell FE. Accuracy of the clinical examination in detecting hypoxemia in infants with respiratory illness. *J Pediatr* 1994;124:552-60.
85. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig AM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.

86. Martín-Torres F, Núñez AR, Sánchez JMM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr* 2001;55:345-54.
87. Martín-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martín-Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002;109:68-73.
88. McConnochie KM. Bronchiolitis: what's in the name. *Am J Dis Child* 1983;137:11-3.
89. McConnochie KM, Mark JD, McBride JT, Hall WJ, Brooks JG, Klein SJ, Miller RL, et al. Normal pulmonary function measurements and airway reactivity in childhood after mild bronchiolitis. *J Pediatr* 1985;107:54-8.
90. McConnochie KM, Roghmann KJ, Liptak GS. Hospitalization for lower respiratory tract illness in infants: variation in rates among counties in New York State and areas in Monroe County. *J Pediatr* 1995; 126:220-9.
91. McIntosh K. Pathogenesis of severe acute respiratory infections in developing world: respiratory syncytial virus and parainfluenzae viroses. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 6):s492-s500.
92. McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, Higgins AP, Sandstrom C, Brandom R. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics* 1988;81:22-6.
93. 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.

94. Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994;22:566-72.
95. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995;126:1004-7.
96. Milner AD, Murrey M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax* 1989;44:1-5.
97. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;92:544-9.
98. Muhe L, Weber M. Oxygen delivery to children with hypoxaemia in small hospitals in developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:527-32.
99. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335:1259-61.
100. Navas S, Wang E, Carvalho V, Robinson J, et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr* 1992;121:348-54.
101. Navas L, Wang E, Carvalho V, Robinson J. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr* 1992;121:348-54.



102. Nicolai T, Pohl A. Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management. *Lung* 1990; (Suppl):396-405.
103. Panitch HB, Callahan CW Jr, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14:715-31.
104. Pastorino AC, Accioly AP, Lanzellotti R, Camargo MCD, Jacob CMA, Grumach AS. Asma: aspectos clínico-epidemiológicos de 237 pacientes de um ambulatório pediátrico especializado. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:49-58.
105. Pavón DP, Castro-Rodríguez JÁ, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:423-7.
106. Pio A. Appropriate technology for the administration of oxygen to children at district hospitals in developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:493-5.
107. Pullan CR, Hey EM. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982;284:1665-9.
108. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994;71:463-9.
109. Reilly CM, Stokes Jr J, McClelland L, Cornfeld D, Hamparian VV, Ketler A, Hilleman MR. Studies of acute respiratory illness caused by respiratory syncytial virus. *N Engl J Med* 1961;264:1176-82.
110. Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;6:1205-7.
111. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EAF, Meissner HC, Hemming VG, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous

- therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics* 1997;99:454-61.
112. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RT, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-5.
113. Rutter N, Milner AD, Hiller EJ. Effect of bronchodilators on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1975;50:719-22.
114. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993;23:50-79.
115. Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest* 2001;119:685-90.
116. Sanchez I, Koster JD, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-51.
117. Sant'Anna CC, D'Elia C. Bronquiolite. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J. *Infecções respiratórias em crianças*. Washington: OPAS/OMS; 1998. p.263-81.
118. Schanapp LM, Cohen NH. Pulse oximetry: uses and abuses. *Crit Care* 1990;98:1244-50.
119. Scheller MS, Unger RJ, Kelner MJ. Effects of intravenously administered dyes on pulse oximetry readings. *Anesthesiology* 1986;65:550-2.
120. Schindler M. Do bronchodilators have an effect on bronchiolitis? *Crit Care* 2002;6:111-2.

121. Schneider G. Oxygen supply in rural Africa: a person experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:524-6.
122. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:184-8.
123. Seidenberg J, Masters IB, Hudson I, Olinsky A, Phelan PD. Disturbance in respiratory mechanics in infants with bronchiolitis. *Thorax* 1989;44:660-7.
124. Seidenberg J, Mir Y, Hordt H. Hypoxemia after nebulised salbutamol in wheezy infants: the importance of aerosol acidity. *Arch Dis Child* 1991;66:672-5.
125. Severinghaus JW, Naifeh KH. Accuracy of response of six pulse oximeters to profound hypoxia. *Anesthesiology* 1987;67:551-8.
126. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145:151-5.
127. 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.
128. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. Bronchiolitis in children. *Arch Dis Child* 2000;83:317-9.
129. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
130. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med* 1999;17:59-67.
131. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991;325:24-9.

132. Solé D, Komatsu MK; Carvalho KVT, Naspitz CK. Pulse oximetry in the evaluation of the severity of acute asthma and/or wheezing in children. *J Asthma* 1999;36:327-33.
133. Soubani AO. Noninvasive monitoring of oxygen and carbon dioxide. *Am J Emerg Med* 2001;19:141-6.
134. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
135. Stretton M, Ajizian SJ, Mitchell I, Newth CJL. Intensive care course and outcome of patients infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:143-50.
136. Suttmöller F, Ferro ZP, Asensi MD, Ferreira V, Mazzei IS, Cunha BL. Etiology of acute respiratory tract infections among children in a combined community and hospital study in Rio de Janeiro. *Clin Infect Dis* 1995;20:854-60.
137. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
138. Tissing WJE, van Steensel-Moll HA, Offringa M. Risk factors for mechanical ventilation in respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 125-7.
139. Toms GL. Respiratory syncytial virus: virology, diagnosis, and vaccination. *Lung* 1990;168(Suppl):388-95.
140. Toms GL, Scott R. Respiratory syncytial virus and the infant immune response. *Arch Dis Child* 1997;62:544-6.

141. Totapally BR, Demerci C, Zureikat G, Nolan B. Tidal breathing flow-volume loops in bronchiolitis in infancy: the effect of albuterol. *Crit Care* 2002;6:160-5.
142. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of VRS infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:302-6.
143. Tremper KK, Barker SJ. Pulse oximetry. *Anesthesiology* 1989;70:98-108.
144. Trivedi NS, Ghouri AF, Lai E, Shah NK, Barker SJ. Pulse oximeter performance during desaturation and resaturation: a comparison of seven models. *J Clin Anesth* 1997;9:184-8.
145. Trivedi NS, Ghouri AF, Shah NK, Lai E, Barker SJ. Effects of motion, ambient light, and hypoperfusion on pulse oximeter function. *J Clin Anesth* 1997;9:179-83.
146. Ukkonen P, Hovi T, Von Bonsdorff CH, Saikku P, Penttinen K. Age specific prevalence of complement fixing antibodies to sixteen viral antigens: a computer analysis of 58 500 patients covering a period of 8 years. *J Med Virol* 1984;13:131-48.
147. Usen S, Weber M. Clinical signs of hypoxaemia in children with acute lower respiratory infection: indicators of oxygen therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:505-10.
148. Van Woensel JBM, Van Aalderen WMC, Kneyber MCJ, Heijnen MLA, Kimpen JLL. Bronchiolitis hospitalizations in the Netherlands from 1991 to 1999. *Arch Dis Child* 2002; 86:370-1.
149. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:574-81.

150. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, Miyao CR, Hein N, Botosso VF, Pahl MM, Gilio AE, Ejzenberg B, Okay Y. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:125-31.
151. 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.
152. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, Langley JM, McDonald J, MacDonald NE, Mitchell I. 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;129:390-5.
153. Wang EEL, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada ( PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126:212-9.
154. Wang EEL, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:106-9.
155. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health* 1998;3:268-80.
156. Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993;14:134-9.

157. Whol, MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1990. p.360-8.
158. Whol MEB, Chernick V. Bronchiolitis, state of art. Am Rev Respir Dis 1978;118:759-81.
159. Willson DF, Horn SD, Hendley O, Smout R, Gassaway J. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. Pediatrics 2001;108:851-5.
160. Yamamoto LG, Wiebe RA, Mattews Jr WJ. A one-year series of pediatric emergency department wheezing visits: the Hawaii E.M.S.C project. Pediatr Emerg Care 1992;8:17-26.
161. Yelderman M, New H Jr. Evaluation of pulse oximetry. Anesthesiology 1983;59:349-52.
162. Young S, O'Keeffe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. Arch Dis Child 1995;72:16-24.

**9 ARTIGO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DA SATURAÇÃO  
TRANSCUTÂNEA DE OXIGÊNIO EM LACTENTES  
HOSPITALIZADOS COM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DA SATURAÇÃO TRANSCUTÂNEA DE  
OXIGÊNIO EM LACTENTES HOSPITALIZADOS COM BRONQUIOLITE VIRAL  
AGUDA**

**Clinical and Oxygen Transcutaneous Saturation characteristics in Hospitalized Infants  
with Acute Viral Bronchiolitis**

Características Clínicas e da Saturação ...

Fernanda M. Rubin (1)  
Gilberto B. Fischer (2)

(1) Pediatra intensivista, mestranda em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul / UFRGS

(2) Doutor em Pneumologia, Professor titular de Pediatria da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre / FFFCMPA

(1) [frubin@terra.com.br](mailto:frubin@terra.com.br)  
(2) [gfischer.ez@terra.com.br](mailto:gfischer.ez@terra.com.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.

Os pacientes incluídos nessa pesquisa foram provenientes do Hospital da Criança Santo Antônio – Complexo Hospitalar Santa Casa

Contagem total das palavras do texto: 3.262

## RESUMO

**Objetivos:** descrever as características clínicas de lactentes com bronquiolite viral aguda (BVA) e verificar a influencia do tempo de dessaturação de oxigênio (TD) como teste preditivo para estimar a evolução desses pacientes.

**Métodos:** estudo de coorte realizado com 111 lactentes hospitalizados com diagnóstico de BVA e em oxigenoterapia por cateter nasal. Os desfechos foram: tempo de internação, tempo de oxigenoterapia e tempo para saturar 95% em ar ambiente. Foi aplicado duas vezes ao dia um escore de gravidade com os sinais clínicos, verificados durante o período em que o paciente necessitou de oxigênio suplementar. Após suspender o oxigênio do paciente, foi observado o tempo necessário para a saturação transcutânea de oxigênio decrescer até 90% e 85%. Utilizou-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparar entre si os grupos de variáveis categóricas e o teste t ou Mann-Whitney para as variáveis numéricas. A correlação de Spearman foi utilizada para avaliar associações entre variáveis contínuas de distribuição assimétrica.

**Resultados:** houve predominância de idade inferior a quatro meses (61,3%). Os pacientes com história de sibilância prévia (45%) foram analisados separadamente e tiveram resultados semelhantes ao grupo com BVA ( $p \leq 0,05$ ). A prevalência de desnutrição moderada e grave foi de 26 pacientes (23%). Todos os pacientes utilizaram broncodilatador; 20% receberam corticosteróides sistêmicos e 42,7%, antibióticos. A mediana do tempo de oxigenoterapia até saturar 95% em ar ambiente foi de 83 horas (IIQ 55-128). A mediana do tempo de internação hospitalar foi de 7 dias (IIQ 5-10,5). Observou-se pouca variabilidade clínica no período estudado. Não se encontraram correlações estatisticamente significativas ( $p \leq 0,002$ ) entre os escores clínicos e os TDs com os desfechos.

**Conclusões:** os TDs como elementos auxiliares na avaliação de pacientes em oxigenoterapia não foram clinicamente úteis neste estudo. É possível, no entanto, que se

verifique melhores resultados utilizando-se esta medida em pacientes com maior variabilidade clínica.

Palavras-chave: bronquiolite, terapia, complicações

## SUMMARY

**Objective:** To describe the clinical characteristics of infants with acute viral bronchiolitis (AVB) and check the influence of oxygen desaturation time (DT) as a prognostic test to estimate the evolution of such patients.

**Methods:** a cohort study was done with 111 hospitalized patients with AVB diagnosis and on oxygentherapy through nasal prong. The outcomes were: length of admission, length of oxygentherapy and time ellapsed to read 95% saturation in room air. A severity score was obtained twice a day from the clinical signs during the time that they needed additional oxygen. After oxygen removal, it was observed that the necessary time for oxygen transcutaneous saturation decreased to 90% and 85%. The  $\chi^2$  Test - or Fisher Exact Test – was used in order to compare the groups of categorical variables, and Test  $t$  – or Mann-Whitney – for numerical variables. The Spearman correlation was used in order to evaluate associations in continuous variables of asymmetric distribution.

**Results:** there was age predominance lower than 4 months (61,3%). The patients with previous wheezing history (45%) were analyzed separately and had similar results to the group with AVB ( $p \leq 0,05$ ). The prevalence of moderate and severe malnutrition was 26 patients (23%). All patients had bronchodilators; 20% had systemic corticosteroids, and 47%, antibiotics. The median of oxygentherapy time needed to read 95% saturation in room air was 83 hours (IQI 55-128). The median of length of admission was 7 days (IQI 5-10,5). Little clinical variability was observed in the period studied. No significant statistic correlations were found between the clinical scores and the DTs and the outcomes.

Conclusion: DTs as an aid in the examination of AVB patients on oxygentherapy were not clinically useful in this study. It is possible, however, to have better results using this tool in patients with more clinical variability.

Keywords: bronchiolitis, therapy, complications

## INTRODUÇÃO

Bronquiolite viral aguda (BVA) é uma das causas mais comuns de infecção das vias aéreas inferiores em crianças abaixo de um ano de idade e determina um expressivo número de hospitalizações<sup>1</sup>.

O diagnóstico de BVA é principalmente clínico. A doença se caracteriza como primeiro episódio de uma doença das vias aéreas inferiores em crianças com idade inferior a 12 meses precedida por um período prodrômico de três a cinco dias com sinais de infecção de vias aéreas superiores, com coriza, tosse e febre, que evolui nos dias subseqüentes com taquipnéia, tosse, sibilos e sinais de dificuldade ventilatória<sup>2,3</sup>. É uma doença geralmente benigna e autolimitada, que, no entanto, produz morbidade significativa em lactentes pequenos<sup>4</sup> e pacientes portadores de doenças crônicas<sup>4-9</sup> e, freqüentemente, causa sintomatologias ventilatórias em longo prazo<sup>10</sup>.

O entendimento das condições que determinam a evolução da BVA pode auxiliar na previsão das necessidades de recursos que devem ser disponibilizados para o adequado tratamento. A oxigenoterapia é o recurso terapêutico amplamente aceito nessa doença<sup>11</sup>, sendo a monitorização por oximetria de pulso a avaliação mais prática para adequá-la às necessidades de cada paciente<sup>12</sup>. Considerando que a saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina (SatHb) é uma medida fidedigna da oxigenação<sup>13, 14</sup>, o tempo em que ocorre a queda desta medida ao ser retirado o oxigênio (tempo de dessaturação = TD) poderia expressar a maior necessidade dessa terapêutica. Potencialmente, o TD poderia acrescentar

informações de caráter prognóstico em pacientes com BVA. Assim, procurou-se descrever as características clínicas de lactentes hospitalizados com diagnóstico com BVA nos primeiros dias de internação, além de verificar se o TD tem fator prognóstico em pacientes hospitalizados por BVA. A gravidade foi verificada através do tempo de internação, do tempo de oxigenoterapia e do tempo para saturar 95% em ar ambiente.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Durante o período de maio a outubro de 2001, realizou-se um estudo de coorte que incluiu 111 pacientes entre 1 e 12 meses de idade internados no Hospital da Criança Santo Antônio, de Porto Alegre, com diagnóstico de BVA estabelecido pelo médico assistente na admissão, SatHb menor do que 95% e em oxigenoterapia por cateter extranasal há menos de 24 horas. Entre esses 111, aqueles que não completavam os critérios para o diagnóstico de BVA<sup>2</sup>, após avaliação detalhada para inclusão no estudo, por apresentarem história de sibilância prévia, foram analisados separadamente.

As crianças com doenças cardiocirculatórias (como por exemplo doença cardíaca congênita cianótica), doenças neuromusculares (tais como paralisia cerebral e doença de Werdnig-Hoffmann) ou outras (como por exemplo doenças metabólicas congênicas) que afetassem a função ventilatória foram excluídas. Cerca 70% (n=194) das exclusões se deram em razão de o lactente apresentar SatHb maior ou igual a 95% em ar ambiente.

Foram realizadas avaliações clínicas duas vezes ao dia (manhã e tarde), durante o período em que o paciente necessitou de oxigênio suplementar (até atingir SatHb 95% em ar ambiente), com limite de dez avaliações. Os pacientes incluídos tiveram o oxigênio adicional retirado, mantendo-se a aferição da SatHb. Foi verificado, então, o tempo decorrido para a SatHb decrescer até 90% (TD90) e 85% (TD85), limitando-se a medida a no máximo 5 minutos.

Para a avaliação da saturação foram utilizados oxímetros de pulso das marcas Omehda, modelo 3800, e MiniScope II – Instramed. A pesquisa de vírus respiratório por imunofluorescência indireta (fabricante Chenicon – *Respiratory Panel I Viral Screening The Indefication Kit*) foi feita a partir da obtenção de uma amostra de secreção nasofaríngea, mediante aspiração com sonda número 6 ou 8, conforme a rotina do hospital.

Com os sinais clínicos anotados, foi constituído um escore de gravidade, adaptado de Fischer<sup>15</sup>. A escala incluiu frequência respiratória (>60 movimentos por minuto = 1), batimento de asa do nariz (presente = 1), tiragem subcostal (presente = 1), tiragem intercostal (presente = 1), tiragem supra-esternal (presente = 1), cianose de extremidades (presente = 1) e compressão do leito ungueal com enchimento capilar lento (presente = 1). Na ausência do sintoma ou frequência respiratória menor ou igual a 60 movimentos por minuto, não foi dado pontuação. O valor máximo foi 7 e o valor mínimo, zero.

O cálculo do tamanho da amostra foi feito a partir de um estudo piloto realizado com 20 pacientes. Para correlações entre os TDs e escores com os desfechos, encontrou-se que, para alfa de 0,5 e poder de 95%, seriam necessários 20 pacientes com dados completos para coeficiente de correlação ( $r$ ) de 0,7.

A análise estatística foi realizada através dos programas SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 6.0, e EpiInfo 6, versão 6.04d.

Inicialmente, foram descritas as características gerais e estratificadas por episódio prévio de sibilância: foram realizadas tabelas de frequências para as variáveis categóricas e calculadas as médias (e desvio-padrão) ou medianas (e intervalo interquartis 25-75) para as variáveis contínuas, para as quais foram elaborados diagramas de caixas.

Utilizou-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparar entre si os grupos de variáveis categóricas e o teste t ou Mann-Whitney para as variáveis numéricas. A correlação de Spearman foi utilizada para avaliar associações entre variáveis contínuas de

distribuição assimétrica (score de gravidade, tempo de internação, tempo de oxigenoterapia total e tempo de oxigenoterapia até saturar acima ou igual a 95% em ar ambiente). Considerou-se alfa crítico de 5% em todas as comparações, exceto nas correlações para comparações múltiplas, em que foi utilizada a correção de Bonferroni (30 correlações:  $p \leq 0,002$ ; 10 correlações:  $p \leq 0,005$ ).

Os dados relativos ao peso e estatura para a idade foram digitados e analisados no programa específico do EpiInfo que utiliza o padrão NCHS (EpiNut)<sup>16</sup>.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo recebido aprovação em ambos. Foi solicitada autorização aos responsáveis dos pacientes através de um termo de consentimento informado. A equipe da pesquisa não interferiu na prescrição dos pacientes.

## RESULTADOS

Foram incluídos 111 pacientes. Houve leve predomínio do sexo masculino (54%) e frequência elevada de idade inferior a quatro meses ( $n=68$ ; 61,3%). Os meses mais prevalentes foram junho e julho ( $n=52$ ; 47%).

Os antecedentes mórbidos foram caracterizados pelas variáveis apresentadas na tabela 1. Em relação aos diagnósticos prévios à internação, observou-se que 21% dos pacientes tinham história de BVA, 14% de pneumonia, 4% de asma e 3% de bronquite.

### **Tabela 1 - Antecedentes pessoais dos pacientes**

As manifestações respiratórias prévias à hospitalização referidas pelos familiares ocorreram na sua maioria nos três dias anteriores à internação: “falta de ar” em 64%

(n=101), “chiado no peito” em 55% (n=104), “febre” em 72% (n=74) e parar de respirar em 94% (n=16).

Em relação a comparação das características dos pacientes com história prévia de sibilância com as daqueles sem esse antecedente, não se observaram diferenças significativas entre os grupos, em relação ao sexo, prematuridade, necessidade de ventilação mecânica prévia, peso de nascimento, peso e estatura atuais e tempo de internação ( $p \leq 0,05$ ).

Quanto ao estado nutricional, excluídos os pacientes com história de prematuridade, 26 pacientes (23%) apresentavam desnutrição moderada ou grave.

Dentre as complicações infecciosas diagnosticadas, observou-se que 23 pacientes (20,7%) apresentavam pneumonia, 6 (5,4%) otite média aguda e 2 (1,8%) septicemia. Observou-se que 29 pacientes (26,1%) tinham um ou mais diagnóstico de infecção bacteriana associada.

Apesar de o diagnóstico inicial dos pacientes ser de bronquiolite viral aguda, durante a internação outros rótulos diagnósticos foram definidos, tais como: broncospasmo (n=29; 26,1%), displasia broncopulmonar (n=1; 0,9%), asma (n=4; 3,6%), lactente sibilante (n=2; 1,8%) e bronquiolopatia pós-viral (n=1; 0,9%).

Todos os pacientes utilizaram nebulização com broncodilatador (fenoterol) e somente uma criança recebeu broncodilatador endovenoso (salbutamol). Houve uso de corticosteróide sistêmico em cerca de metade da população estudada (n=59; 53,2%), a maioria com história de sibilância prévia (n=39; 78%). O uso de antibiótico sistêmico endovenoso, observado em 52 crianças (46,8%), esteve distribuído uniformemente em relação à sibilância prévia (n=26 em cada grupo): 52% nos pacientes com antecedente de sibilância e 42,6% nos com primeiro episódio ( $p=0,427$ ).

Em relação à identificação etiológica viral, ocorreram 77 resultados negativos (69,4%) e foi encontrada positividade em apenas 17 crianças (15,3%), 14 com vírus respiratório



sincicial e as demais (3 casos) com vírus influenza. 17 pacientes não fizeram o exame (15,3%).

Quanto às medidas seqüenciais, pôde-se observar que as médias de escores clínicos se mantiveram entre 4 e 5, não tendo havido variação entre os grupos com e sem sibilância prévia. Analisando correlações entre os escores clínicos e os tempos de oxigenoterapia e de internação, os coeficientes de correlação variaram de  $-0,007$  a  $0,44$ , não foram observadas correlações significativas ( $p \leq 0,002$ ), tanto no grupo geral quanto no grupo sem história de sibilância prévia.

Tomando-se como exemplo o tempo de oxigenoterapia (figura 1), observa-se uma redução do número de pacientes a cada medida realizada.

### **Figura 1 - Número de pacientes em oxigenoterapia**

Cinco crianças (4,5%) evoluíram para necessidade de ventilação mecânica, a maioria delas ( $n=4$ ) com história de sibilância prévia.

Os pacientes que estavam no primeiro episódio de sibilância tiveram uma mediana de uso de oxigênio suplementar total de 107 horas. A mediana do tempo de uso de oxigênio até o lactente saturar 95% em ar ambiente foi de 83 horas e a do tempo de internação foi de 7 dias neste mesmo grupo. As crianças com história de sibilância prévia tiveram médias semelhantes, exceto pelo tempo de internação, como se pode verificar na tabela 2. Ocorreram 8 altas hospitalares antes dos pacientes saturarem 95% em ar ambiente, motivo pelo qual somente 103 pacientes tiveram medidos o tempo de oxigenoterapia com este desfecho. Em relação ao tempo de internação, observou-se que 47,7% ficaram hospitalizados 7 ou menos dias.

## **Tabela 2 - Oxigenoterapia e tempo de internação**

Os TDs a 90% apresentaram poucas variações nas medianas dos diferentes momentos de medida, como evidenciado na figura 2. Os TDs a 85% também não apresentaram um padrão de decréscimo.

### **Figura 2 - Tempo de dessaturação a 90% nos primeiros dias de internação**

Não houve diferença estatística nos grupos sem e com sibilância prévia em relação ao TD90. Não foi possível comparar esses dois grupos em relação ao TD85, pelo número reduzido de pacientes em ambas as categorias.

Não houveram correlações significativas entre os tempos de dessaturação (90% e 85%) e os desfechos propostos – tempo de oxigênio suplementar durante a internação, tempo de oxigenoterapia até atingir saturação maior que 95% em ar ambiente e tempo de internação – considerando  $p \leq 0,002$ . Os coeficientes de correlação entre os TD 90 e os desfechos variaram de  $-0,0047$  a  $0,83$ .

## **DISCUSSÃO**

Empiricamente, a medida de TD tem sido realizada na Enfermaria de Pneumologia do Hospital da Criança Santo Antônio, de Porto Alegre, especialmente em pacientes com uso de oxigenoterapia prolongada. Nenhum estudo até o momento avaliou a relação entre tempo de dessaturação de  $O_2$  após a suspensão do oxigênio suplementar e evolução de lactentes hospitalizados por BVA.

Foram elegíveis para o estudo 122 crianças e, destas, estudaram-se 96% com o que se obteve uma amostra representativa de pacientes dentro dos critérios de inclusão propostos. Considerando a história natural da BVA, em que geralmente as alterações mais intensas

ocorrem nos primeiros dias de doença<sup>7</sup>, o seguimento parece ter sido suficientemente prolongado para detectar-se a gravidade do evento.

No que se refere à época de internação, ao sexo e à idade, os resultados encontrados foram semelhantes aos do estudo de Fischer<sup>16</sup>, realizado no mesmo hospital. Outros autores obtiveram achados semelhantes<sup>9, 17-19</sup>.

Identificou-se prevalência elevada de prematuridade (23%) e de baixo peso de nascimento (14%). A associação de BVA e baixo peso ao nascimento foi destacada em estudo anterior<sup>16</sup> e mereceria maior atenção. Segundo o autor, definir o papel prognóstico ou de risco dessa condição em BVA poderia auxiliar no melhor entendimento de sua morbidade.

As manifestações clínicas que determinaram a internação ocorreram em sua maioria nos três dias anteriores, o que caracteriza o caráter agudo da doença.

O diagnóstico de BVA incluiu critérios já utilizados por outros autores, que reforçam a importância dos aspectos clínicos para a caracterização da doença<sup>2,3,20</sup>. Há autores que questionam a não inclusão de pacientes com episódios recorrentes de sibilância provocada por viroses nos critérios de BVA<sup>21,22</sup>. A dificuldade de diagnóstico em lactentes que apresentam sibilância também se observou neste estudo, evidenciada nos diversos rótulos diagnósticos utilizados durante a internação: broncoespasmo, displasia broncopulmonar, asma, lactente sibilante e bronquiopatia pós-viral.

Considerando que o TD de oxigênio na suspensão do oxigênio suplementar tenha possivelmente mecanismos fisiopatológicos semelhantes nos lactentes com BVA e nos com sibilância recorrente (diminuição da via aérea, edema, reação inflamatória), resolveu-se não excluir esse último grupo. Adicionalmente, a análise estatística desse grupo foi realizada separadamente e não evidenciou diferença em relação à população total. Por outro lado, o presente estudo avaliou a condição “dessaturação” em lactentes com episódio agudo de doença de vias aéreas baixas com o objetivo de estabelecer parâmetros clinicamente úteis.

Portanto, não parece ser uma limitação importante os pacientes terem ou não diagnóstico preciso de BVA. Como descrito anteriormente, os grupos com BVA e com história de sibilância prévia estudados foram homogêneos na maioria dos aspectos avaliados.

A identificação etiológica viral foi uma das limitações enfrentadas neste estudo, pois ela poderia ter caracterizado melhor a população se a positividade encontrada fosse maior. Vários entraves técnicos possivelmente influenciaram os resultados, já que os exames foram realizados na dependência da rotina do hospital. Como já comentado anteriormente, essa limitação não prejudicou a análise, pois os pacientes estudados tinham doença ventilatória de caráter agudo.

Quanto à desnutrição, encontrou-se uma frequência elevada. Essa condição mereceria maior investigação em crianças com BVA, pois poucos estudos a avaliaram especificamente<sup>23,24</sup>. Sabe-se que a resposta imunológica em pacientes desnutridos pode estar alterada e, potencialmente, contribuir para uma evolução desfavorável. Fischer<sup>15</sup> observou que a desnutrição grave aumenta o risco dos pacientes de desenvolver pior prognóstico (risco relativo igual a 2,0).

O tratamento da BVA tem se modificado pouco ao longo dos anos e, em muitos casos, a estratégia terapêutica empregada carece de evidências<sup>25</sup>. Uma metanálise envolvendo oito ensaios clínicos randomizados, concluiu que os broncodilatadores produziram modesta melhora no escore clínico e por curto período de tempo (a inclusão de pacientes com sibilância prévia poderia ter ocasionado um viés a favor do uso dos broncodilatadores), porém não reduziram o tempo de hospitalização, não melhoraram as medidas de oxigenação e nem diminuíram a necessidade de internação<sup>26</sup>. Martín-Torres e colaboradores<sup>25</sup> constataram que, apesar da falta de evidência favorável para o uso de beta-2-agonista na BVA e da recomendação mais aceita de que ele não seja utilizado de forma rotineira, o uso desse tipo de medicamento ainda é amplamente difundido (cerca de 80% dos pacientes). Todos os

pacientes da presente pesquisa utilizaram broncodilatadores inalatórios, geralmente através de nebulização com fenoterol.

Registrou-se alta frequência de uso de corticosteróides sistêmicos nos pacientes com BVA (20%), prática não recomendada. Seu emprego, entretanto, foi bem maior nas crianças com história de sibilância prévia (78%), o que pode refletir uma tendência de interpretá-las como asmáticas. Alguns estudos encontraram efeitos positivos no uso de corticóides na BVA. Destaca-se uma metanálise – incluindo seis ensaios clínicos randomizados, com um total de 347 pacientes – realizada para determinar se os corticosteróides sistêmicos são eficazes no tratamento da bronquiolite em lactentes hospitalizados. As crianças que receberam corticosteróides tiveram melhora significativa na duração dos sintomas e uma discreta diminuição no tempo de internação quando comparadas com o grupo que recebeu placebo. Entretanto, limitações dessa análise – como ensaios clínicos heterogêneos, duas pesquisas que não excluíram pacientes com sibilância prévia, adoção de escores clínicos diferentes nos estudos e o próprio viés de publicação – permitem que se questionem esses resultados<sup>27</sup>.

Também ocorreu frequência elevada de emprego de antibioticoterapia sistêmica (47%). Henderson e Rubin<sup>28</sup>, avaliando crianças internadas por BVA, observaram que cerca de metade dos pacientes receberam antimicrobianos, um terço sem nenhuma evidência documentada de foco infeccioso bacteriano. Além disso, em quase 80% dos pacientes que receberam antibióticos, seu uso se deu em razão de diagnóstico errôneo de pneumonia bacteriana. Tal quadro reflete o desconforto dos pediatras em atribuir achados radiográficos anormais à presença de patógenos virais na BVA, apesar da evidência na literatura médica de que antibióticos não oferecem benefícios neste contexto.

A mediana do uso de oxigênio em pacientes com BVA e o tempo de oxigenoterapia até saturar 95% em ar ambiente foram semelhantes aos resultados encontrados por Fischer<sup>15</sup>.

Apesar dos resultados relatados em várias pesquisas envolvendo BVA, na prática clínica ainda se observam diferenças em relação ao tempo de hospitalização entre diversos centros<sup>29,30</sup>. Na maior parte da Europa, lactentes admitidos no hospital recebem alta somente quando estão completamente recuperados. A média de permanência é de oito a nove dias<sup>31</sup>. Na América do Norte, na Austrália, no Reino Unido e na Finlândia, a média de tempo de internação é de quatro dias<sup>8</sup>. Considerando o segmento da população predominantemente atendida no hospital onde foi realizada a pesquisa, o nível socioeconômico pode ter influenciado no tempo de permanência de alguns pacientes.

Em relação ao escore clínico aplicado, observou-se pouca mudança no período estudado, o que sugere pouca variabilidade clínica nos pacientes avaliados. Fischer<sup>15</sup> encontrou diferenças mais marcantes em sua pesquisa. Um fator que pode estar implicado na homogeneidade dos resultados foram os critérios de seleção adotados. Os pacientes apresentavam quadro clínico de moderada gravidade. A baixa frequência de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica evidencia a não inclusão de pacientes com maior gravidade. A exclusão dos pacientes que não necessitavam de oxigenoterapia e dos que necessitavam de concentrações de oxigênio mais elevadas pode ter contribuído para que a população do estudo fosse semelhante entre si. Tomando-se como exemplo o tempo de oxigenoterapia, observou-se a mesma tendência evidenciada no estudo de Fischer<sup>15</sup>, com redução do número de pacientes por melhora das condições clínicas a cada dia de avaliação, pois não necessitavam mais de oxigênio. Esta questão também pode ter contribuído para a pouca variabilidade clínica dos escores clínicos, já que somente os pacientes em oxigenoterapia foram avaliados. As correlações dos escores clínicos com os desfechos (tempos de oxigenoterapia e de internação) não foram significativas nos pacientes com BVA, provavelmente também em razão dos critérios de seleção.

Assim como ocorreu em relação com os escores clínicos, os TDs encontrados apresentaram poucas variações. É provável que essa pouca variabilidade dos dados esteja relacionada com a questão, já abordada, da homogeneidade da população estudada. Os TDs não apresentaram correlações significativas com os desfechos (tempo de oxigenoterapia, tempo para saturar 95% em ar ambiente e tempo de internação). A análise de dados que incluíssem os pacientes com maior gravidade, possivelmente, revelaria resultados mais expressivos.

Outro ponto que poderia, eventualmente, interferir nos resultados foi o uso de dois oxímetros com características diferentes durante a pesquisa. Os equipamentos poderiam apresentar diferenças na resposta à dessaturação, podendo um aparelho ser mais rápido do que o outro. Entretanto, além de não ter sido evidenciada diferença marcante nos resultados dos TDs, parece que essa variabilidade ocorre mais acentuadamente durante hipoxemia mais grave. Trivedi e colaboradores<sup>32</sup> compararam a eficácia e os tempos de respostas de dessaturação e ressaturação de sete oxímetros de pulso durante a indução de hipoxemia em oito voluntários hígidos (FiO<sub>2</sub> a 10%). A maioria dos modelos testados teve um bom desempenho, mas foram ineficazes quando a saturação de oxigênio atingia aproximadamente 75% ou menos. A maior diferença no tempo de resposta de dessaturação entre o mais rápido e o mais lento oxímetro foi de 13 a 29 segundos. Não houve diferença estatística entre os oxímetros durante a fase de ressaturação.

Pode-se perceber, pelos dados apresentados, que a idéia de usar os TDs de oxigênio como elementos auxiliares na avaliação de pacientes em oxigenoterapia não pode ser rechaçada nem valorizada. É possível que, avaliando-se pacientes com maiores diferenças clínicas entre si, essas aferições (TDs) possam mostrar-se importantes, sendo necessários novos estudos para avaliar melhor a utilidade do TD no lactente com doença pulmonar obstrutiva aguda. É importante ressaltar que a saturação transcutânea de oxigênio continua

sendo um parâmetro funcional valioso no acompanhamento clínico da BVA, especialmente em pacientes hospitalizados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albernaz E. Epidemiologia da hospitalização por bronquiolite aguda no período pós-natal em Pelotas, RS [dissertação]. Universidade Federal de Pelotas; 1997.
2. Court SDM. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Postgrad Med Journal* 1973;49:771-6.
3. McConnochie KM. Bronchiolitis – what’s in the name. *Am J Dis Child* 1983;137:11-3.
4. Tissing WJE, van Steensel-Moll HA, Offringa M. Risk factors for mechanical ventilation in respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 125-7.
5. Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998;19:55-61.
6. Kopelman BI, Miyoshi MH. Infecção pelo vírus sincicial respiratório. *Pediatr Mod* 1999;35. 7 p. [separata]
7. Whol MEB, Chernick V. Bronchiolitis, state of art. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:759-81.
8. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52
9. La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: clinical, features, pathophysiology, treatment, and prevention. *J Pediatr* 1992;121:503-10.
10. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992;151:638-51.
11. Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;6:1205-7.
12. Pio A. Appropriate technology for the administration of oxygen to children at district hospitals in developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:493-5.
13. Tremper KK, Barker SJ. Pulse oximetry. *Anesthesiology* 1989;70:98-108.



14. Barker SJ. Standardization of the testing of pulse oximeter performance. *Anesth Analg* 2002;94(Suppl 1):s17-s20.
15. Fischer GB. Fatores prognósticos para bronquiolite viral aguda [tese]. Porto Alegre:Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1994.
16. Goulart EMA. A avaliação nutricional infantil no software EPI INFO (versão 6.0), considerando-se a abordagem coletiva e individual, o grau e tipo da desnutrição. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:225-30.
17. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health* 1998;3:268-80.
18. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, Miyao CR, Hein N, Botosso VF, Pahl MM, Gilio AE, Ejzenberg B, Okay Y. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:125-31.
19. Chanock RM, Kim HW, Vargosko AJ, Deleva A, Johnson KM, Cumming C, Parrot RH. Respiratory Syncytial Virus. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA* 1961; 176:647-53.
20. Sant'Anna CC, D'Elia C. Bronquiolite. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J. Infecções respiratórias em crianças. Washington: OPAS/OMS; 1998. p.263-81.
21. Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993;14:134-9.
22. D'Elia C & Barbosa MCM. Abordagem na disfunção respiratória aguda. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75 (Suppl 2):s168-s76.
23. McIntosh K. Pathogenesis of severe acute respiratory infections in developing world: respiratory syncytial vírus and parainfluenzae viroses. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 6):s492-s500

24. Banerji A, Bell A, Mills EL, McDonalds J, Subbarao K, Stark G, Eynon N, Loo VG. Lower respiratory tract infections in Inuit infants on Baffin Island. *CMAJ* 2001;164:1847-50.
25. Martínón-Torres F, Núñez AR, Sánchez JMM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr* 2001;55:345-54.
26. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilatadors for bronchiolitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
27. Garrison MM, Christakis DA, Harvey EH, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* [periódico eletrônico] 2000;105:e44. Disponível em: URL: <http://www.pediatrics.org/content/full/105/4/e44>. [Acessado em 2 de dezembro de 2002].
28. Henderson M, Rubin E. Misuse of antimicrobials in children with asthma and bronchiolitis: a review. *Ped Inf Dis J* 2001;20:214-5.
29. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, Langley JM, McDonald J, MacDonald NE, Mitchell I. 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;129:390-5.
30. Brand PLP, Vaessen-Verberne AAPH. Differences in management of bronchiolitis between hospitals in The Netherlands. *Eur J Pediatr* 2000;159:343-7.
31. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998; 157:215-20.
32. Trivedi NS, Ghouri AF, Shah NK, Lai E, Barker SJ. Effects of motion, ambient light, and hypoperfusion on pulse oximeter function. *J Clin Anesth* 1997;9:179-83.

**Tabela 1 – Antecedentes pessoais dos pacientes**

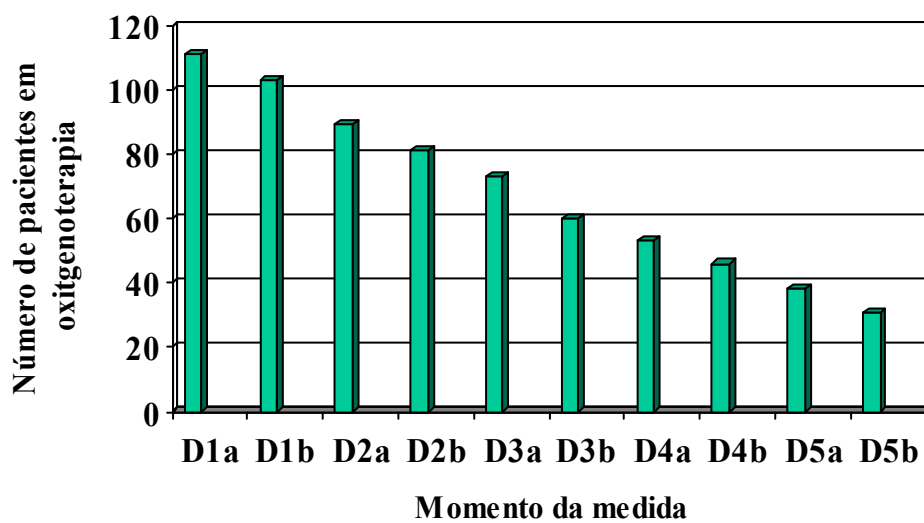
<b>Antecedentes</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Prematuridade informada	26	23,4
Peso de nascimento < 2.500 g	15	13,6
Sibilância prévia	50	45
Hospitalização prévia por sibilância	31	27,9
Oxigenoterapia prévia por mais de 7 dias	19	17,1
Uso de O <sub>2</sub> há menos de 30 dias	19	17,1
Uso de ventilação mecânica prévia	9	8,1

N=número de crianças

**Tabela 2 – Oxigenoterapia e tempo de internação dos pacientes**

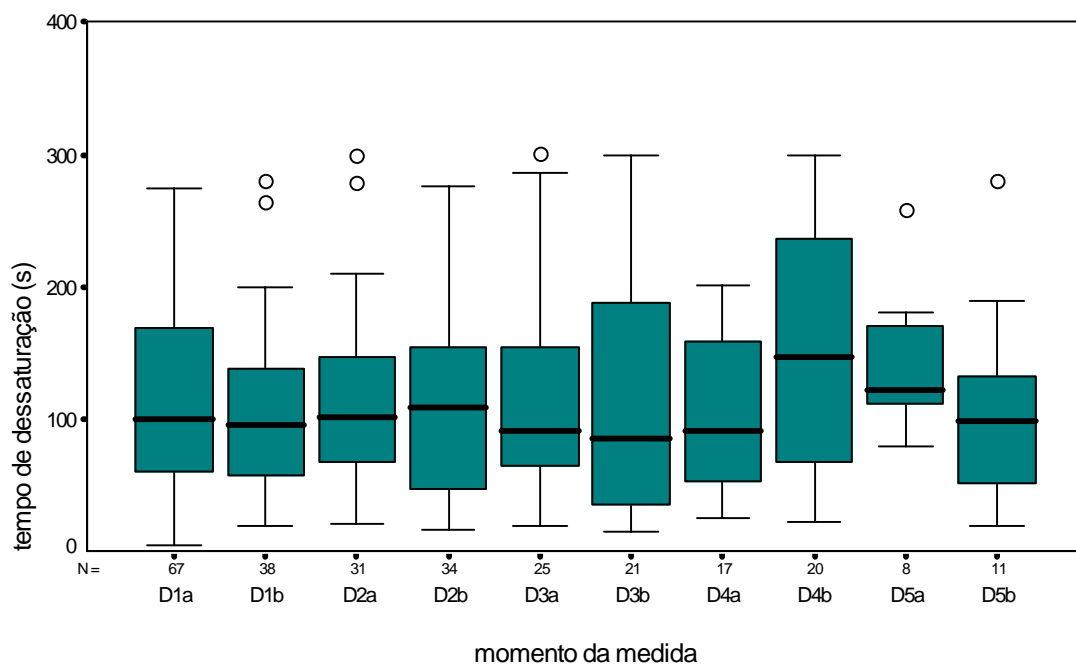
Desfechos	Sem sibilância prévia		Com sibilância prévia		p
	N	Mediana (IIQ)	N	Mediana (IIQ)	
O <sub>2</sub> total (h)	61	107 (70-160)	50	115 (79-195)	0,21
O <sub>2</sub> para sat 95% (h)	56	83 (55-128)	47	79 (44-119)	0,75
Internação (dias)	61	7 (5-10)	50	9,5 (5-12)	0,041

N=número de crianças; h=dias; IIQ=intervalo interquartis; O<sub>2</sub> total=tempo total de oxigenoterapia durante a internação; O<sub>2</sub> para sat 95%=tempo de oxigenoterapia até a primeira medida de saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina de 95% em ar ambiente; internação=período em que o paciente esteve internado.



D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a=nona medida; D5b=décima medida

**Figura 1 – Número de pacientes em oxigenoterapia nos primeiros dias de internação**



s=segundos; D1a=primeira medida; D1b=segunda medida; D2a=terceira medida; D2b=quarta medida; D3a=quinta medida; D3b=sexta medida; D4a=sétima medida; D4b=oitava medida; D5a=nona medida; D5b=décima medida

**Figura 2 – Tempo de dessaturação a 90% nos primeiros dias de internação**

## **10 ANEXOS**

## ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Informamos que seu(sua) filho(a) \_\_\_\_\_  
é candidato(a) a ser incluído numa pesquisa sobre velocidade de dessaturação de oxigênio e bronquiolite.

A bronquiolite é uma doença inflamatória aguda do aparelho respiratório. Muitas vezes necessita de tratamento com oxigênio complementar. Um aparelho chamado oxímetro de pulso nos ajuda a avaliar essa necessidade, através da saturação de oxigênio (quantidade de oxigênio no sangue), que é utilizada para o controle dos pacientes com bronquiolite que necessitam de oxigênio.

Para este estudo, será medida a saturação de oxigênio (com o oxímetro de pulso) após a retirada do oxigênio adicional que estará recebendo por cateter nasal, durante no máximo 5 minutos. Se o nível de oxigenação de seu filho cair até 85% da saturação ou ele apresentar falta de ar (respiração mais rápida do que com o oxigênio), será reinstalado o oxigênio imediatamente. Esse procedimento não trará risco para a saúde de seu(sua) filho(a).

Seu(sua) filho(a) será acompanhado diariamente durante toda a internação.

O(a) Sr(a) pode recusar-se a participar da pesquisa e não haverá nenhuma alteração no atendimento à criança.

As informações obtidas para essa pesquisa deverão ser utilizadas exclusivamente com finalidade científica; garantimos a preservação da identidade de seu filho quando da divulgação dos dados.

Dra. Fernanda Menezes Rubin  
Médica responsável pela Pesquisa

Dr. Gilberto Bueno Fischer  
Orientador da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_



## Anexo B - PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS

### B.1 Identificação, história e dados clínicos do paciente

- |                                       |                             |                |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------|
| 1) Número: _____                      | Registro: _____             | Registro _____ |
| 2) Unidade de internação: _____       | Leito: _____                | Número _____   |
| 3) Nome da criança: _____             |                             |                |
| 4) Sexo: (1)masculino (2)feminino     |                             | Sexo _____     |
| 5) Nome da mãe: _____                 |                             |                |
| 6) Data de nascimento: ____/____/____ | Idade: ____ meses ____ dias | Idade _____    |
| 7) Data da internação: ____/____/____ | Horário: ____:____          |                |
| 8) Data início do O2: ____/____       | Horário: ____:____          |                |

#### ANTECEDENTES PESSOAIS

- |  |                  |
|--|------------------|
| 9) História de prematuridade: (1)sim (2)não (9)ign   | Premat _____     |
| 10) Peso de nascimento: _____g   | Pesonasc _____   |
| 11) Fonte de informação: (1)cartão (2)mãe (7)outro (8)NSA  | Fonte _____      |
| 12) Chiado/sibilância prévia: (1)sim (2)não (9)ign   | Chiadoprev _____ |
| 13) Número de crises de chiado/sibilância: _____(88)NSA  | Chiadox _____    |
| 14) Hospitalização prévia (baixa) por chiado/sibilância: (1)sim (2)não (9)ign  | ChiadoHp _____   |
| 15) Tratamento com O2 previamente por > 7 dias: (1)sim (2)não (9)ign   | Oxigprev _____   |
| 16) Quanto tempo faz que usou pela última vez O2? (1) < de 30 dias<br>(2)30-120 dias (3) >120dias (9) Ign (8)não se aplica | Tempoxig _____   |
| 17) Uso de ventilação mecânica prévia: (1)sim (2)não (9)ign  | Vmprev _____     |
| 18) Diagnósticos respiratórios prévios   |                  |
| a) _____   | Diagprev1 _____  |
| b) _____   | Diagprev2 _____  |
| c) _____   | Diagprev3 _____  |

#### HISTÓRIA CLÍNICA

O que a deixou preocupada e fez com que trouxesse \* ao hospital?

- |  |               |
|--|---------------|
| 19) Falta de ar (1) Não (2) Sim <24h (3) Sim 24-48h (4) Sim 48-72 (5) Sim >72h       | Faltaar _____ |
| 20) Chiado no peito (1) Não (2) Sim <24h (3) Sim 24-48h (4) Sim 48-72 (5) Sim >72h   | Chiado _____  |
| 21) Parou de respirar (1) Não (2) Sim <24h (3) Sim 24-48h (4) Sim 48-72 (5) Sim >72h | Parou _____   |
| 22) Febre (1) Não (2) Sim <24h (3) Sim 24-48h (4) Sim 48-72 (5) Sim >72              | Febre _____   |

#### INTERNAÇÃO ATUAL

- |  |                |
|--|----------------|
| 23) Peso _____g Estatura _____cm   | Peso _____     |
| 24) Diagnósticos atuais ( registrar a data do diagnóstico):  | Estatura _____ |
| a) _____(____/____/____)   | Diagatu1 _____ |
| b) _____(____/____/____)   | Diagatu2 _____ |
| c) _____(____/____/____)   | Diagatu3 _____ |
| 25) Medicções – broncodilatadores, corticóides, drogas vasoativas (registrar período de uso):              |                |
| a) _____(____/____ a ____/____)  | Medic1 _____   |
| b) _____(____/____ a ____/____)  | Medic2 _____   |
| c) _____(____/____ a ____/____)  | Medic3 _____   |
| 26) Pesquisa de vírus:(1)VSR (2)Parainfluenza (3)Influenza (4)Adenovírus<br>(5)Neg (6) Não coletado (9)Ign | Vírus _____    |
| 27) Uso de ventilação mecânica nessa internação: (1)sim (2)não   | VMatu _____    |
| 28) Tempo de ventilação mecânica: ____h (NSA)  | VMtempo _____  |
| 29) Data da suspensão do O2: ____/____ Horário ____:____   |                |
| 30) Tempo de O2 total: ____h   | O2tot _____    |
| 31) Tempo de O2 total c/ sat 95% em ar ambiente: ____h   | O295% _____    |
| 32) Data da alta: ____/____  |                |
| 33) Tempo de internação: ____dias  | Tempint _____  |



