



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

FABRÍCIA LOUZADA DEPIZZOL VITO SOBRINHO

**Epidemiologia e fatores associados à gravidade da infecção viral aguda
de vias aéreas inferiores em crianças hospitalizadas em Manaus**

Ribeirão Preto - SP

2019

FABRÍCIA LOUZADA DEPIZZOL VITO SOBRINHO

**Epidemiologia e fatores associados à gravidade da infecção viral aguda
de vias aéreas inferiores em crianças hospitalizadas em Manaus**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Opção: Investigação em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti

Ribeirão Preto – SP

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Vito Sobrinho, Fabrícia Louzada Depizzol

Epidemiologia e fatores associados à gravidade da infecção viral aguda de vias aéreas inferiores em crianças hospitalizadas em Manaus. Ribeirão Preto, 2019.

59p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Carlotti, Ana Paula de Carvalho Panzeri

1. Vírus sincicial respiratório. 2. Infecção viral de trato respiratório inferior. 3. Gravidade. 4. Coinfecção viral.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Vito Sobrinho, Fabrícia Louzada Depizzol

Título: Epidemiologia e fatores associados à gravidade da infecção viral aguda de vias aéreas inferiores em crianças hospitalizadas em Manaus

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente. Opção: Investigação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a meu esposo *Clodomir*, e aos meus filhos *Felipe* e *Clarice*, que sempre foram meu porto seguro, onde minhas fragilidades são transformadas em força real. Dedico esse trabalho a todos que contribuíram para que esse projeto pudesse se concretizar.

Dedico esse trabalho a todos os pequenos *pacientes* que são verdadeiros anjos, e que por eles eu busco a cada dia, um pouquinho mais de conhecimento.

Dedico esse trabalho à vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço do fundo do meu coração a todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta com meu trabalho.

Agradeço a meu esposo *Clodomir* por sempre estar ao meu lado me dando força, cada vez que eu achava que não conseguiria, por sempre me aplaudir depois de um treino de apresentação (mesmo os piores) como se fosse o melhor ato de “Carmem de Bizet”.

Agradeço aos meus *filhos* por serem totalmente compreensivos e entenderem por tantas vezes, a ausência da mamãe.

Agradeço pela delicadeza e docilidade de *Clarice* e *Felipe* quando saíam de perto de mim enquanto trabalhava nesta dissertação, dizendo “mamãe tá trabalhando no mestrado dela, vamos deixar ela quietinha”. Além disso, meu muito, muito obrigada ao meu pequeno notável *Felipe*, filho amado, que sempre socorreu a mamãe quando eu precisava traduzir muito rápido algum texto e não conseguia mais, quer seja pelo cansaço, quer seja por falta de habilidade real.

Agradeço aos meus pais, *Roque* e *Penha*, pois sempre me ouviram dizer desde os 5 anos de idade, que eu seria médica, e hoje sou exatamente isso, uma médica pediatra, que se tornou professora e agora está em busca do título de mestre.

Agradeço aos meus irmãos *Biano*, *Binho*, *Bener* e *Bila*, que longe ou perto, sempre vibraram com cada passo meu, em direção ao que busco.

Agradeço a minha sobrinha *Tany*, que sempre esteve comigo me orientando com seu conhecimento tecnológico, ou mesmo me oferecendo um cafezinho quando o sono apertava... ah, e no quesito café (e carinho), obrigada a você também minha sobrinha *Nany* e minhas queridas ajudantes *Lene* e *Rosinha*, por toda paciência e por todo o cuidado que me dispensaram nessa fase “no limite” que passei nesses últimos anos.

Agradeço aos meus *familiares, amigos, conselheiros, amigos* de quatro patas que tanto amo, aos meus pacientes e ao universo que sempre está aí para nos dar a oportunidade de viver em constante mudança.

Agradeço de forma muito especial à minha querida orientadora ***Professora Ana Paula***, que foi a melhor do mundo. Que fique claro aqui que sem ela esse título não seria possível. Me recordo que durante esse tempo juntas, eu no auge do meu desespero, disse a ela, “professora não vou conseguir” e ela me disse, “fique tranquila, vou te ajudar”... foi a coisa mais linda e confortante que alguém poderia me dizer naquele momento. Muito obrigada professora Ana Paula.

Agradeço a todos os outros *professores* do programa de pós graduação, que com tanta sabedoria e conhecimento, me fizeram crescer cada vez mais como pessoa e como profissional.

Agradeço à querida *professora Heloísa Bettiol*, por tanta perseverança e tanto esforço conosco. Agradeço à Professora Adriana Taveira, amiga tão querida, por nos proporcionar a realização do mestrado.

Agradeço aos meus *colegas* da turma, que hoje para mim, são como uma família. Vivemos tantos altos e baixos, e sempre estivemos de mãos dadas (“ninguém solta a mão de ninguém” da forma mais literal possível).

Agradeço a *Deus* e a *Nossa Senhora do Perpétuo Socorro*, por tudo que tenho, por tudo que sou e por tudo que ainda posso ser.

“Parece-me que na escala das medidas universais há um ponto em que a imaginação e o conhecimento se cruzam, um ponto em que se atinge a diminuição das coisas grandes e o aumento das coisas pequenas: é o ponto da arte.”

Vladimir Nabokov

RESUMO

VITO SOBRINHO, Fabrícia Louzada Depizzol. **Epidemiologia e fatores associados à gravidade da infecção viral aguda de vias aéreas inferiores em crianças hospitalizadas em Manaus.** 2019. 59f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

As infecções virais agudas do trato respiratório inferior representam importante problema de saúde pública no mundo e são responsáveis por grande número de óbitos em lactentes jovens, em países em desenvolvimento. Realizamos estudo observacional retrospectivo de coorte, que teve como objetivo, investigar a epidemiologia e os fatores associados à gravidade dos quadros de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores em crianças de < 6 anos de idade, hospitalizadas no Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz em Manaus. Incluímos 146 crianças < 6 anos de idade, hospitalizadas por infecções virais agudas de vias aéreas inferiores no HPS Delphina Rinaldi Abdel Aziz, em Manaus, no Setor de Pediatria, no período de 1 de abril de 2017 a 31 de agosto de 2018, com diagnóstico clínico e com isolamento viral positivo em aspirado de nasofaringe. Coletamos todos os dados em prontuário eletrônico através de fichas de avaliação específicas. As crianças foram divididas em 2 grupos, de acordo com a gravidade da doença classificada conforme o escore de Gagliardi (doença moderada, com escore de Gagliardi 0-4; n= 66 (45,2%) e doença grave, com escore 5-7; n= 80 (54,8%)). Observamos maior número de casos de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores nos meses com maior precipitação pluviométrica. O vírus sincicial respiratório foi o mais prevalente (n=103; 70,3%). O único fator de risco de gravidade da doença encontrado foi a presença de coinfeção viral (RR 1,59; IC95% 1,18-2,15). Não houve associação da gravidade da doença com o tipo de vírus nem com a presença de comorbidades. Os pacientes com doença grave tiveram maior tempo de ventilação mecânica em comparação àqueles com doença moderada (mediana de 2 dias vs. 0; p=0,01). Doze pacientes (8,2%) morreram, todos com doença grave. Os fatores de risco para óbito foram evolução para choque (RR 10,53; IC 95% 2,40-46,17) e necessidade de uso de drogas vasoativas (RR 10,86; IC95% 2,48-47,63).

Palavras-chave: Vírus sincicial respiratório, Infecção viral de trato respiratório inferior, Gravidade, Coinfeção viral.

ABSTRACT

VITO SOBRINHO, Fabrícia Louzada Depizzol. **Epidemiology and factors associated with severity of acute lower respiratory viral infection in children hospitalized in Manaus.** 2019. 59f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Acute viral lower respiratory tract infections represent an important public health problem on a global scale, and are responsible for a large amount of deaths in infants and young children, in developing countries. This was an observational retrospective cohort study which aimed to investigate the epidemiology and factors associated with the severity of acute viral lower respiratory tract infections in children under six years of age, hospitalized in HPS Delphina Rinaldi Abdel Aziz em Manaus. We included 146 children <6 years of age, hospitalized for acute lower airway viral infections at the Delphina Rinaldi Abdel Aziz HPS, Manaus, Pediatrics Sector, from April 1, 2017 to August 31, 2018, with clinical diagnosis and positive viral isolation in nasopharyngeal aspirate. We collected all data in electronic medical records using specific evaluation forms. The children were divided into 2 groups according to the severity of the disease classified according to the Gagliardi score (moderate disease with Gagliardi score 0-4; n = 66 (45.2%) and severe disease with score 5 to 7; n = 80 (54.8%)). We observed a higher number of cases of acute lower airway viral infections in the months with higher rainfall. Respiratory syncytial virus was the most prevalent (n = 103; 70.3%). The only risk factor for disease severity was the presence of viral coinfection (RR 1.59; 95% CI 1.18-2.15). There was no association of disease severity with virus type or comorbidities. Patients with severe disease had longer duration of mechanical ventilation compared to those with moderate disease (median 2 days vs. 0; p = 0.01). Twelve patients (8.2%) died, all with severe disease. Risk factors for death were evolution to shock (RR 10.53; 95% CI 2.40-46.17) and need for vasoactive drugs (RR 10.86; 95% CI 2.48-47.63).

Keywords: Respiratory syncytial virus, Lower respiratory tract viral infection, Severity, Viral coinfection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Distribuição dos casos de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores moderadas e graves de acordo com o mês do ano.....	36
Figura 2-	Precipitação pluviométrica e temperatura ao longo do ano em Manaus.....	37
Figura 3-	Distribuição do tipo de vírus em cada mês do ano.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Escore de gravidade clínica. Modificado de Gagliardi et al.....	31
Tabela 2-	Características clínicas e demográficas da população do estudo.....	35
Tabela 3-	Comparação entre os grupos doença moderada vs. doença grave	38
Tabela 4-	Fatores de risco de gravidade das infecções virais agudas de vias aéreas inferiores.....	39
Tabela 5-	Comparação entre os pacientes que evoluíram a óbito vs. sobrevida	40
Tabela 6-	Fatores de risco de óbito	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AAP** – American Academy of Pediatrics
- AV** – Adenovírus
- BVA** – Bronquiolite viral aguda
- CNAF** – Cânula nasal de alto fluxo
- CNC** – Cânula nasal convencional
- CPAP** – Pressão positiva contínua nas vias aéreas
- DFA** – Imunofluorescência direta
- ECG** – Escore de gravidade clínica
- EV** – Endovenoso
- FLU** – Influenza A e B
- IC** – Intervalo de confiança
- IFA** – Imunofluorescência indireta
- IRA** – Infecções respiratórias agudas
- ITRI** - Infecção de trato respiratório inferior
- LACEN** – Laboratório Central de Saúde Pública
- MPVH** – Metapneumovírus
- PCR** – Reação de cadeia em polimerase
- PCR-TR** – Reação em cadeia de polimerase em tempo real
- PIV** – Vírus parainfluenza
- RR** – Risco relativo
- RV** – Rinovírus
- SDRA** – Síndrome do desconforto respiratório agudo
- SNG** – Sonda nasogástrica
- UEA** – Universidade Estadual do Amazonas
- USP** – Universidade de São Paulo
- UTI** – Unidade de terapia intensiva
- VAS** – Vias aéreas superiores
- VSR** – Vírus sincicial respiratório
- WHO** – World Helth Organization

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 – Fichas de coletas de dados

Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)

ÍNDICE

1. Introdução.....	16
1.1 Importância clínica e epidemiológica.....	17
1.2 Apresentação clínica.....	19
1.3 Diagnóstico.....	20
1.4 Tratamento.....	21
2. Hipótese.....	23
3. Justificativa.....	25
4. Objetivos.....	27
4.1 Objetivo primário.....	28
4.2 Objetivos secundários.....	28
5. Casuística e Métodos.....	29
5.1 Tipo de estudo.....	30
5.2 População e local de estudo.....	30
5.3 Critérios de inclusão.....	30
5.4 Critérios de exclusão.....	30
5.5 Coleta de dados.....	30
5.6 Cálculo do tamanho amostral.....	31
5.7 Fichas de registro e banco de dados.....	31
5.8 Análise estatística.....	32
6. Resultados.....	33
6.1 Características clínicas e demográficas.....	34
6.2 Comparação entre os grupos doença moderada vs. doença grave.....	37
6.3 Análise dos fatores de risco para gravidade da doença.....	38
6.4 Evolução durante a internação.....	39
7. Discussão.....	41
8. Conclusão.....	45
Referências.....	47
Anexos.....	53

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Importância clínica e epidemiológica

As infecções respiratórias agudas (IRA) são prevalentes em todo o mundo, representando importante causa de óbito em crianças menores de um ano nos países em desenvolvimento (CALEGARI et al., 2005). As infecções de trato respiratório inferior (ITRI) representam um importante problema de saúde pública nos primeiros anos de vida e são responsáveis por aproximadamente um quinto de todas as mortes em crianças até 5 anos de idade, principalmente em países em desenvolvimento (WHO, 2007). A bronquiolite viral aguda (BVA), considerada uma das mais importantes ITRI, é a principal causa de doenças agudas e de mortalidade infantil em crianças jovens, o que representa cerca de dois milhões de mortes a cada ano, e está classificada entre a primeira causa de incapacidade em anos de vida perdidos em países em desenvolvimento. Além disso, é responsável por 120.000 hospitalizações em crianças até 1 ano de idade por ano, e cerca de 3% das hospitalizações em crianças até 2 anos, em todo o mundo (HARRIS et al., 2007).

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente etiológico das ITRI em lactentes e crianças jovens em todo o mundo (NAIR et al, 2010) e a BVA por VSR é responsável por 70% dos episódios de infecções respiratórias de trato inferior em crianças menores que 2 anos (BRANDÃO et al., 2017). É estimado que, em todo o mundo, cerca de 34 milhões de casos novos de infecção de vias aéreas inferiores causadas pelo VSR ocorram em crianças com menos de 5 anos de idade, sendo que 3 a 4 milhões necessitam internações hospitalares e aproximadamente 199.000 morrem por ano, principalmente nos países emergentes (FLORIN et al., 2016). Cerca de 800.000 crianças nos Estados Unidos, ou aproximadamente 20% dos nascidos anualmente, requerem atenção médica ambulatorial durante o primeiro ano de vida devido a doenças causadas pelo VSR (MEISSNER et al., 2016).

Os patógenos virais são responsáveis por 30-40% dos casos de IRA. O VSR é o vírus que mais comumente causa bronquiolite, sendo detectado entre 43% e 74% dos casos. No entanto, outros vírus podem causar bronquiolite e os sinais clínicos são semelhantes aos da doença induzida por VSR. Os outros vírus envolvidos, além do VSR, são parainfluenza (PIV) 1, 2, e 3, metapneumovírus (MPVH), influenza A e B (FLU), rinovírus (RV) (CILLA et al., 2008) adenovírus (AV), coronavírus, e bocavírus. Dentre os fatores de risco para as IRTI, destaca-se a faixa etária, sendo os mais jovens, os mais acometidos (NAIR et al, 2010). É

importante ressaltar que o potencial de transmissão nosocomial de uma variedade de vírus em crianças hospitalizadas por bronquiolite é muito alto (STEMPEL et al., 2009).

Abordaremos como uma das mais frequentes ITRI, a BVA, que é definida como inflamação de pequenas vias aéreas (bronquíolos) na qual ocorre aumento na secreção de muco, degradação e morte celular, infiltrados linfocitários peribronquiolares e edema da mucosa (LAITINEN et al., 1994). Essa combinação de lesão celular e edema levam à obstrução da via aérea com grau variável de intensidade, que costuma ser menos tolerado em crianças menores, nas quais as manifestações clínicas são mais evidentes (GAILARD et al., 1994). No Reino Unido, há uma diretriz que define clinicamente a bronquiolite como doença viral sazonal caracterizada por febre, obstrução nasal, tosse seca, chiado, crepitações inspiratórias finas e/ou sibilos expiratórios na ausculta pulmonar (FERNANDES et al., 2015). As infecções virais agudas de vias aéreas inferiores possuem sazonalidade marcada e clinicamente, podem variar desde formas leves, assintomáticas, até formas graves, com comprometimento do estado geral e insuficiência respiratória (COLLINS et al., 2013). Está bem documentado na literatura o aumento da prevalência de certos patógenos de acordo com a estação do ano. Isso demonstra que epidemias podem ocorrer na dependência do clima, da intensidade da exposição e do grau de imunidade do paciente. Em países de clima temperado, as infecções por vírus respiratórios ocorrem principalmente nos períodos de frio (outono e inverno). Em países de clima tropical, o pico de maior prevalência ocorre no período entre maio e julho, com exceção de regiões de clima muito quente, onde costuma ocorrer na estação das chuvas (VIEIRA et al., 2001).

No Brasil, que é país continental, a sazonalidade varia de região para região. No Sul, o pico de VSR ocorre mais tardiamente, entre abril e agosto, concomitantemente com a estação do vírus da influenza, e o período de sazonalidade da circulação do VSR ocorre durante os meses de maio a setembro. No Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste, predomina a circulação de março a julho. Na região Norte, o VSR circula especialmente no primeiro semestre, no período de chuva intensa na região, com pico de ocorrência no mês de abril. (Ministério da Saúde, 2015). A Amazônia situa-se em região Equatorial e possui clima quente e úmido. Particularmente, a cidade de Manaus possui clima equatorial úmido e o calor está presente durante todo o ano. Destacam-se os meses de chuva, que são compreendidos entre janeiro e final de maio a início de junho, com elevados índices de precipitação pluviométrica. Nesse período sazonal, há elevado índice de infecções respiratórias causadas por vírus já sabidamente conhecidos. A incidência de VSR pode ser altamente variável dentro dos países e entre regiões de um país, dependendo da sazonalidade (MOORE et al., 2014), e sabe-se que

temperatura, precipitação e umidade são fatores conhecidos que impactam significativamente na sazonalidade do VSR (HAYNES et al., 2013).

Em países desenvolvidos a prevalência de vírus respiratórios é bem conhecida em função de programas de vigilância e monitorização dessas infecções. No Brasil, embora não haja vigilância epidemiológica oficial para VSR, estudos em diversas regiões do país e os dados de hospitalização por bronquiolite, a principal manifestação clínica da doença, nos indica que a carga da doença entre nós assemelha-se aos relatos mundiais (VIEIRA et al., 2001).

No Brasil, poucos estudos epidemiológicos foram publicados até o momento e o VSR permanece como agente etiológico mais frequente em lactentes com infecções virais agudas de vias aéreas inferiores, especialmente a BVA (TSUCHIYA et al, 2005). De acordo com o Fórum Internacional de Sociedades Respiratórias (2017), as infecções respiratórias virais podem ocorrer em epidemias e se espalhar rapidamente em comunidades em todo o mundo. Todos os anos, a gripe causa infecções do trato respiratório em 5 a 15% da população e doença grave em 3 a 5 milhões de pessoas. Além do VSR ser reconhecido como a causa mais comum de infecção respiratória aguda em crianças jovens, ele é responsável por quase 34 milhões de episódios de ITRI por ano. Mais de 90% das mortes por infecção respiratória por VSR em crianças ocorrem em países de baixa e média renda (NAIR et al, 2010).

1.2 Apresentação clínica

A grande maioria das crianças é infectada no primeiro ano de vida e, virtualmente, todas as crianças serão expostas ao VSR até o final do segundo ano de idade, com reinfecções durante toda a vida. Entretanto, o acometimento de vias aéreas inferiores e, conseqüentemente, as formas graves da doença, predominam na primo-infecção (GRIFFITHS et al., 2017).

As manifestações clínicas podem variar de intensidade e duração. A bronquiolite é uma doença autolimitada na maioria das vezes com uma duração de sintomas de 7 a 14 dias. Em alguns casos esta sintomatologia pode estender-se por até três semanas. Estudo que realizou o seguimento de crianças em ambulatório com bronquiolite observou que a duração média dos sintomas foi de 12 dias, 18% das crianças permaneceram sintomáticas após 21 dias de doença e após 28 dias, a porcentagem de sintomáticos foi de 9% (SWINGLER et al., 2000).

Comumente, o lactente pode apresentar hiporexia ou recusa alimentar, decorrentes do desconforto respiratório. Com o quadro respiratório, o lactente pode ter dificuldade em

coordenar a deglutição e respiração, aumentando o risco de aspirações durante as mamadas. A desidratação pode surgir, por redução da ingestão de líquidos, taquipneia e vômitos, que podem ser provocados pela tosse (PINNINGTON et al., 2000). Apneia pode estar presente na infecção por VSR, mesmo sem sintomas de BVA. O risco de apneia é maior em lactentes com antecedente de prematuridade e nos menores de seis meses (WILLWERTH et al., 2006).

A maioria das crianças tem quadros leves e não necessita de internação. Não há critérios de internação estabelecidos pelas diretrizes internacionais, porém recomenda-se internação quando a criança apresentar: episódios de apneia, piora do estado geral, hipoatividade e prostração, desconforto respiratório com gemência, retração torácica, frequência respiratória maior que 60 incursões por minuto, cianose e saturação de oxigênio menor que 92% persistente, desidratação, presença de comorbidades como displasia, cardiopatia, imunodeficiência, doença neuromuscular e outras, recusa alimentar, ingesta reduzida e ausência de diurese por 12 horas, crianças menores de 3 meses, prematuridade, condição social precária, dificuldade de acesso ao serviço de saúde em caso de piora, incapacidade de manter cuidados adequados com a criança em domicílio e de identificar sinais de piora (NICE guideline, 2015). Da mesma forma que não há critérios estabelecidos pelas diretrizes para internação, não há critérios para alta. Recomenda-se alta para o paciente que apresentar: frequência respiratória próxima ao normal para idade, sem necessidade de suplementação de oxigênio, aceitação de líquidos suficiente para manter o paciente hidratado, sem sinais de desconforto respiratório e com possibilidade de continuar o tratamento em domicílio próprio (CONWAY et al., 2004).

1.3 Diagnóstico

A BVA é uma doença inflamatória aguda do trato respiratório inferior, resultando em obstrução das vias aéreas de pequeno calibre (JARTTI et al., 2009). Como já mencionado anteriormente, uma das principais causas de internações na população pediátrica e possui etiologia viral conhecida, onde o vírus mais comum causador é o VSR, seguido de outros que também estão associados a etiologia da síndrome clínica da BVA, que são o parainfluenza (PIV) 1, 2, e 3, metapneumovírus (MPVH), influenza A e B (FLU), e rinovírus (DE VICENZO et al., 2005).

O diagnóstico específico do VSR e outros vírus respiratórios é realizado através da coleta de aspirado de secreção respiratória, onde o melhor material é o aspirado nasal, apesar de também se usar o swab nasal ou de orofaringe e em crianças intubadas em unidades de

terapia intensiva (UTI), o aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar (HENRICKSON et al., 2005).

O diagnóstico das ITRI e da BVA tem como principal pilar o quadro clínico, baseado nos sinais e sintomas da doença, não havendo indicação rotineira do uso de testes específicos de detecção viral, de acordo com as últimas diretrizes da AAP (KIMBERLIN et al., 2015). Porém, em algumas situações se faz importante o diagnóstico etiológico, como em pacientes imunocomprometidos, com apresentação grave da doença, para guiar uma terapia antiviral específica, reduzir o uso inapropriado de antimicrobianos, proporcionar vigilância, estabelecer medidas de isolamento hospitalar, e também para maior entendimento sobre a epidemiologia das infecções respiratórias. De acordo com as diretrizes para o manejo da infecção causada pelo VSR de 2017, o diagnóstico específico do VSR e dos demais vírus pode ser realizado pelos seguintes métodos:

- Isolamento do vírus em cultura de tecido;
- Detecção de antígenos virais (imunofluorescência direta – DFA - ou indireta - IFA);
- Detecção de sequência de ácidos nucleicos específicos por ensaios de amplificação, predominantemente reação em cadeia de polimerase em tempo real (PCR – TR)
- Sorologias

No Brasil, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, orienta que, preferencialmente, deve-se utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe com frasco coletor de secreção, já que a amostra obtida por esse método pode concentrar maior número de células. As amostras de secreção respiratória coletadas devem ser mantidas em temperatura adequada de refrigeração (4 a 8°C) e encaminhadas aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) no mesmo dia da coleta, em situações de vigilância epidemiológica das infecções para vírus respiratórios. Importante ressaltar que nosso estudo ocorre em unidade hospitalar que é sentinela para vírus respiratórios, dessa forma, a coleta do material e armazenamento são realizados de acordo com as orientações do MS. Além disso, as amostras são encaminhadas ao LACEN local.

1.4 Tratamento

A maior parte dos casos de BVA é autolimitada, porém, observa-se que os casos que culminam com internação afetam mais frequentemente crianças de baixa idade. No Brasil, o

VSR é responsável por 64% das internações por BVA e verificou-se coinfeção viral em 40% dos casos, sendo o rinovírus o segundo mais frequente (ALVAREZ et al., 2013).

O tratamento da BVA permanece controverso e somente as medidas de suporte têm indicação rotineira, segundo as diretrizes internacionais. Estas medidas de suporte consistem em manter o paciente hidratado, com boa oxigenação, reduzir o risco de aspirações e garantir suporte ventilatório quando necessário (CARVALHO et al., 2007). Recomenda-se ainda além da hidratação, a sucção de vias aéreas superiores (VAS) e fisioterapia respiratória. Devido a congestão nasal e esforço respiratório, os lactentes podem ter dificuldades de se alimentar, e por isso a hidratação se faz necessária. Estudo multicêntrico com 759 lactentes abaixo de 12 meses internados por BVA não mostrou diferença entre a administração de fluidos endovenosos (EV) versus sonda nasogástrica (SNG) para as variáveis: tempo de internação, necessidade de UTI, necessidade de ventilação invasiva e eventos adversos. Este estudo também demonstrou ser o uso de SNG mais acessível (OAKLEY et al., 2013). As diretrizes recomendam administração de líquidos por sonda ou por via venosa para manter a hidratação e se houver necessidade de administração por via EV, os fluidos isotônicos são recomendados com a finalidade de evitar hiponatremia (NICE guideline, 2015).

Muitos estudos avaliam a resposta ao uso de oxigenoterapia, corticosteroides, broncodilatadores e antivirais, por exemplo. O suporte respiratório é fornecido de forma escalonada desde a administração de oxigênio por cânula nasal convencional (CNC) e de alto fluxo (CNAF), ventilação com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e, finalmente, a intubação e ventilação mecânica. Estas duas últimas estratégias exigem profissional qualificado, são caras e estão associadas a grande incidência de eventos adversos, incluindo a lesão pulmonar e risco de neurotoxicidade associada à sedação (FRANKLIN et al., 2015).

Para que o tratamento, hospitalização e acompanhamento de pacientes com BVA sejam racionalizados, é importante conhecer a epidemiologia e os fatores associados à ocorrência de evoluções desfavoráveis, tendo em vista que a doença é autolimitada e acomete uma grande parcela da população pediátrica. O reconhecimento destes fatores pode evidenciar os pacientes com potencial de gravidade, contribuindo, assim, para adoção precoce de estratégias de manejo e redução da morbimortalidade.

2. Hipótese

2. HIPÓTESE

A nossa hipótese é que, nas crianças hospitalizadas por infecções virais agudas de vias aéreas inferiores, o tipo viral e a presença de comorbidades associam-se à gravidade da doença.

3. Justificativa

3. JUSTIFICATIVA

As infecções respiratórias de trato inferior de etiologia viral respondem por um dos encargos de saúde mais importantes na primeira infância em todo o mundo. São ainda, mundialmente, causas frequentes de hospitalização em crianças nos primeiros anos de vida.

Alguns estudos já se destinaram a identificar fatores de risco para internação e mesmo fatores prognósticos para doenças respiratórias de trato inferior de etiologia viral. Porém, é importante também reconhecer do ponto de vista regional, com sazonalidade peculiar, quais são as características epidemiológicas e os fatores envolvidos em evolução desfavorável desses quadros, em crianças já hospitalizadas por tal motivo. Impulsionados por tal necessidade existente na prática pediátrica diária, o objetivo desse estudo é descrever quais são esses fatores associados à gravidade da doença.

4. Objetivos

4. OBJETIVOS

Investigar a epidemiologia e os fatores associados à gravidade dos quadros de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores em crianças de < 6 anos de idade, hospitalizadas no Hospital e Pronto-socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz em Manaus.

4.1 Objetivo primário

Verificar a associação do tipo de vírus e da presença de doenças associadas com a gravidade da doença.

4.2 Objetivos secundários

Descrever as características epidemiológicas de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores no local de estudo.

Verificar a associação da gravidade da doença com o tempo de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e desfecho (alta ou óbito).

5. Casuística e Métodos

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Este é um estudo observacional retrospectivo de coorte, submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa institucional da UEA – Universidade Estadual do Amazonas, tendo sido aprovado com o CAAE 85671418.3.0000.5016. Por se tratar de estudo retrospectivo, foi obtida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

5.2 População e local de estudo

Crianças jovens, menores de 6 anos de idade, hospitalizadas no Hospital e Pronto-socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, localizado na região metropolitana de Manaus, por infecções virais agudas de vias aéreas inferiores. Todos os pacientes foram submetidos à pesquisa de vírus respiratórios na secreção nasofaríngea; as análises virológicas foram realizadas no LACEN, já que essa unidade é sentinela para vírus respiratórios.

5.3 Critérios de inclusão

Foram elegíveis ao estudo crianças < 6 anos de idade, hospitalizadas por infecções virais agudas de vias aéreas inferiores no Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, em Manaus, no Setor de Pediatria, no período de 1 de abril de 2017 a 31 de agosto de 2018.

- O diagnóstico de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores foi definido por história de infecção de vias aéreas e achados clínicos de acometimento do trato respiratório inferior, como sibilos, crepitações e desconforto respiratório, além do diagnóstico laboratorial, com isolamento viral em aspirado de nasofaringe.

5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com infecções agudas de vias aéreas inferiores com isolamento viral negativo.

5.5 Coleta de dados

Foram analisados todos os pacientes internados no hospital acima descrito com diagnóstico de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores no período de 1 de abril de 2017 a 31 de agosto de 2018, e as informações foram obtidas do prontuário eletrônico Medview e registradas por meio de preenchimento de ficha de levantamento de dados (em

anexo). Foram coletados dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais e registrados a necessidade de oxigenoterapia e de internação em UTI, o tempo de internação em UTI, o tempo de ventilação mecânica, o tempo de internação hospitalar e o desfecho (alta ou óbito) em 28 dias. A gravidade da doença foi classificada de acordo com o escore de gravidade clínica (EGC) proposto por Walsh et al., em 1997 e modificado por Gagliardi et al., conforme a Tabela 1.

Tabela 1- Escore de gravidade clínica

Sintomas	Nota
Sintomas de trato respiratório superior	0
Sintomas de trato respiratório superior e Sibilância	1
Hospitalização	1
Hospitalização maior que 5 dias	1
Uso de oxigênio suplementar	1
Uso de oxigênio suplementar maior que 5 dias	1
Necessidade de suporte ventilatório	2
Total	0-4 = doença moderada 5-7 = doença grave

Modificado de Gagliardi et al., 2013 (10).

5.6 Cálculo do tamanho amostral

Estimou-se a inclusão de 200 crianças no estudo, com base no número de admissões hospitalares pela doença no período proposto.

5.7 Fichas de registro e banco de dados

Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados a partir de ficha de coleta de dados específicos, incluindo dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de desfecho.

Os dados epidemiológicos que foram considerados incluem gênero, etnia, idade, prematuridade, tempo de início dos sintomas, presença de doenças crônicas ou agudas associadas, presença de comorbidades, se frequentador de aglomerados, como creches ou similares. No exame físico à admissão hospitalar, foram avaliados frequência cardíaca e respiratória de acordo com a idade; presença ou não de cianose; oximetria de pulso em ar ambiente; uso de musculatura acessória, presença de sibilos e estertores.

Na avaliação durante a hospitalização foram verificados tempo de hospitalização, necessidade e tempo de oxigenoterapia não invasiva, necessidade de suporte ventilatório ou de transferência para UTI, uso de antibióticos, presença de choque, necessidade de uso de drogas vasoativas e evolução para alta ou óbito. Choque foi diagnosticado quando havia sinais de má perfusão tecidual, incluindo alteração do estado mental, extremidades frias, pulsos

finos, tempo de enchimento capilar > 2 s ou extremidades quentes, avermelhadas, tempo de enchimento capilar < 1 s, alargamento da pressão de pulso e diurese reduzida (< 1 mL/kg/h). Foram registrados os resultados de coletas de aspirado nasofaríngeo para diagnóstico viral.

Os tipos de vírus identificados por imunofluorescência e PCR (reação em cadeia da polimerase) em amostra de aspirado nasofaríngeo foram: VSR, adenovírus, influenza, metapneumovírus e parainfluenza 1, 2 e 3.

5.8 Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos como mediana e variação e os dados categóricos, como número e porcentagem. Os pacientes foram divididos em grupos, conforme a gravidade da doença (doença moderada, com escore de Gagliardi 0-4 vs. doença grave, com escore 5-7). As comparações das variáveis contínuas entre os grupos foram feitas utilizando-se o teste U de Mann-Whitney e a comparação das variáveis categóricas foi feita pelo teste exato de Fisher. Riscos relativos e intervalos de confiança 95% foram obtidos após ajuste de modelos de regressão log-binomiais. Para avaliar os tempos de internação e de uso de oxigênio foram construídas curvas de Kaplan-Meier e a análise foi feita pelo teste de Wilcoxon. O software utilizado foi o SAS 9.4. O nível de significância adotado foi de 5%.

6. Resultados

6. RESULTADOS

6.1 Características clínicas e demográficas

De 1º de abril de 2017 a 31 de agosto de 2018, 264 crianças de 0-5 anos de idade foram internadas na Unidade de Emergência e Pediátrica do Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, em Manaus, com infecções virais agudas de vias aéreas inferiores. Foi coletado material de aspirado nasofaríngeo de todas elas, para confirmação de etiologia viral, através dos métodos de PCR e imunofluorescência. Destas, 146 foram incluídas no estudo, pois apenas elas tiveram diagnóstico etiológico confirmado pelos métodos utilizados e 118 foram excluídas, pois apresentaram exames negativos para isolamento viral. As crianças foram divididas em 2 grupos, de acordo com a gravidade da doença (doença moderada, com escore de Gagliardi 0-4 vs. doença grave, com escore 5-7) (Tabela 1). O grupo de doença moderada foi composto por 66 (45,2%) crianças e o grupo de doença grave, por 80 (54,8%) crianças.

A idade mediana da população estudada (n=146) foi de 7 meses, sendo a maioria de lactentes abaixo de 2 anos de idade (129/ 146; 88,3%). Houve predominância do sexo masculino, que correspondeu a aproximadamente dois terços dos casos. O VSR foi o mais prevalente, seguido do metapneumovírus, influenza, parainfluenza e adenovírus (Tabela 2). Em 12 pacientes (8,2%), detectou-se coinfeção viral, sendo em 11 com dois vírus e em um paciente, com três vírus: VSR + influenza B (n=6), VSR + influenza A (n=3), VSR + parainfluenza 2 (n=1), metapneumovírus + parainfluenza 3 (n=1) e metapneumovírus + parainfluenza 3 + adenovírus (n=1).

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas da população do estudo (n=146)

Idade (meses)	7 (0,2-66)
Sexo masculino	92 (63)
Frequência cardíaca na admissão (bpm)	163 (104-223)
Frequência respiratória na admissão (ipm)	62 (25-98)
Saturação de oxigênio na admissão (%)	90 (32-100)
Presença de choque	47 (32,2)
Uso de droga vasoativa	46 (31,5)
Tipo de vírus	
Vírus Sincicial Respiratório	103 (70,5)
Metapneumovírus	24 (16,4)
Influenza	17 (11,6)
Parainfluenza 1	1 (0,7)
Parainfluenza 2	3 (2)
Parainfluenza 3	7 (4,7)
Adenovírus	4 (2,7)
Coinfecção viral	12 (8,2)
Tempo de uso de oxigênio (dias)	1 (0-8)
Tempo de ventilação mecânica (dias)	0 (0-57)
Escore de Gagliardi	5 (2-7)
Tempo de internação hospitalar (dias)	5 (0,1-60)
Óbito	12 (8,2)

Os dados estão expressos em mediana (variação) ou número (%).

Vinte e oito crianças (19,2%) eram portadoras das seguintes comorbidades: Asma (n=8), paralisia cerebral (n=7), cardiopatia congênita (n=5), epilepsia (n=3), síndrome de West (n=3), hidrocefalia (n=2), microcefalia (n=2), síndrome de Down (n=2), retrovírose (n=2), osteopetrose (n=1), hipotireoidismo (n=1), laringotraqueomalácia (n=1), estenose subglótica (n=1) e doença hematológica (n=1).

A Figura 1 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o mês do ano, a Figura 2 mostra a precipitação pluviométrica e a temperatura ao longo do ano em Manaus e a Figura 3 mostra a distribuição dos vírus em cada mês do ano.

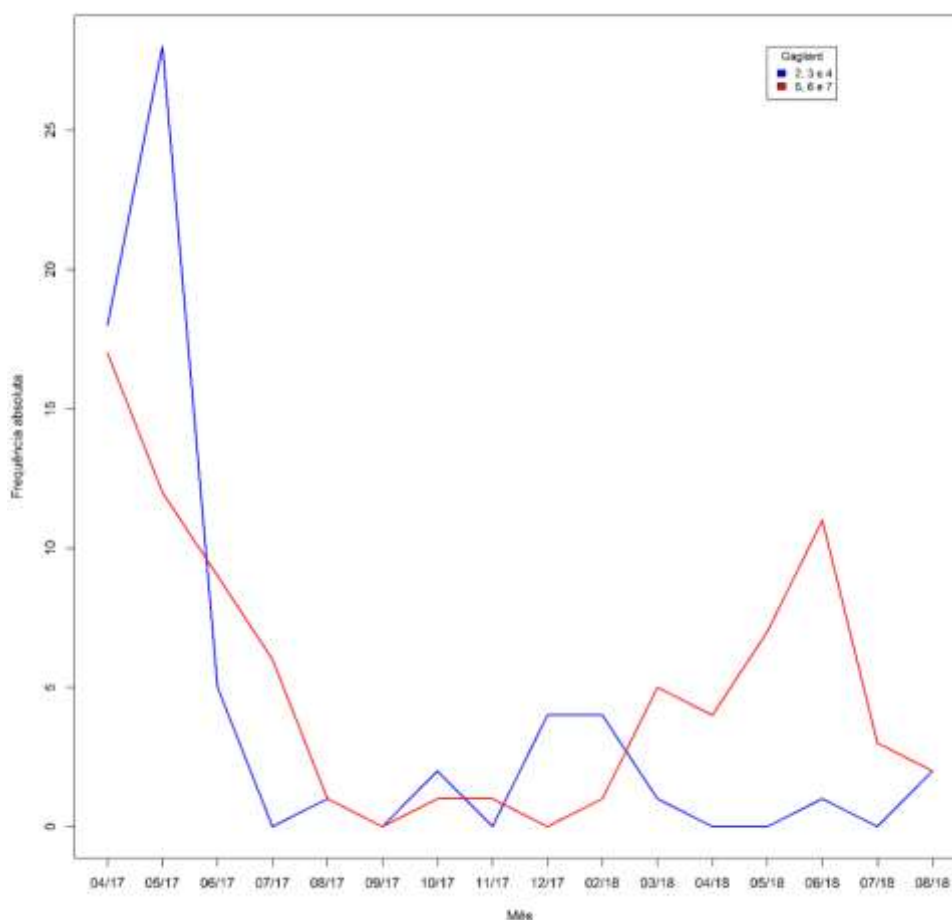


Figura 1- Distribuição dos casos de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores moderadas e graves de acordo com o mês do ano.

O clima em Manaus é tropical. Na maioria dos meses do ano existe uma pluviosidade significativa. O início e término do período chuvoso ocorrem de dezembro a maio, enquanto o período de junho a novembro corresponde ao início e término do período seco (OLIVEIRA et al., 2008), que na verdade é apenas menos chuvoso (Figura 2). Observamos um maior número de casos de infecção respiratória nos meses mais chuvosos, e no nosso estudo, isso fica bem demonstrado, pela distribuição de casos durante o ano. Além disso, os casos de maior gravidade também ocorrem nesta época, com maior número de doentes, entre abril e junho. Apesar de a sazonalidade estar bem envolvida no número de acometimentos, observamos que durante todo o ano encontramos positividade viral em casos de infecções virais agudas de vias aéreas inferiores.

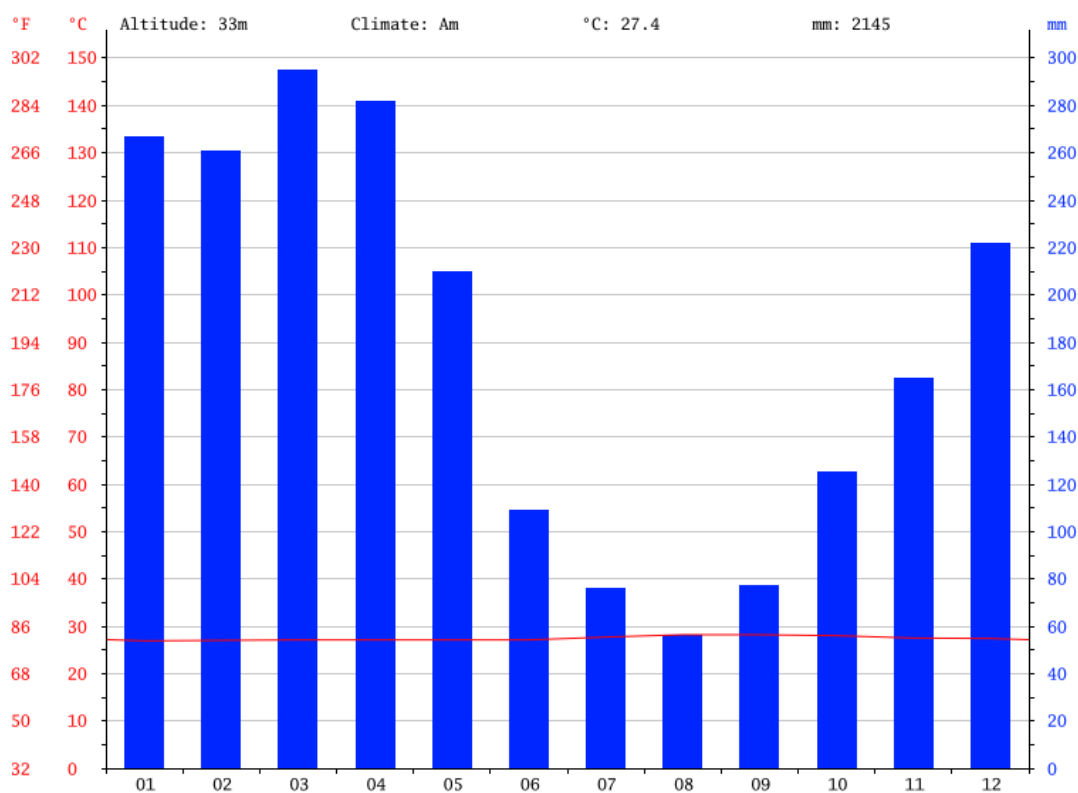


Figura 2- Precipitação pluviométrica e temperatura ao longo do ano em Manaus.
Fonte: <https://pt.climate-data.org/americas-do-sul/brasil/amazonas/manaus-882/#climate-graph>

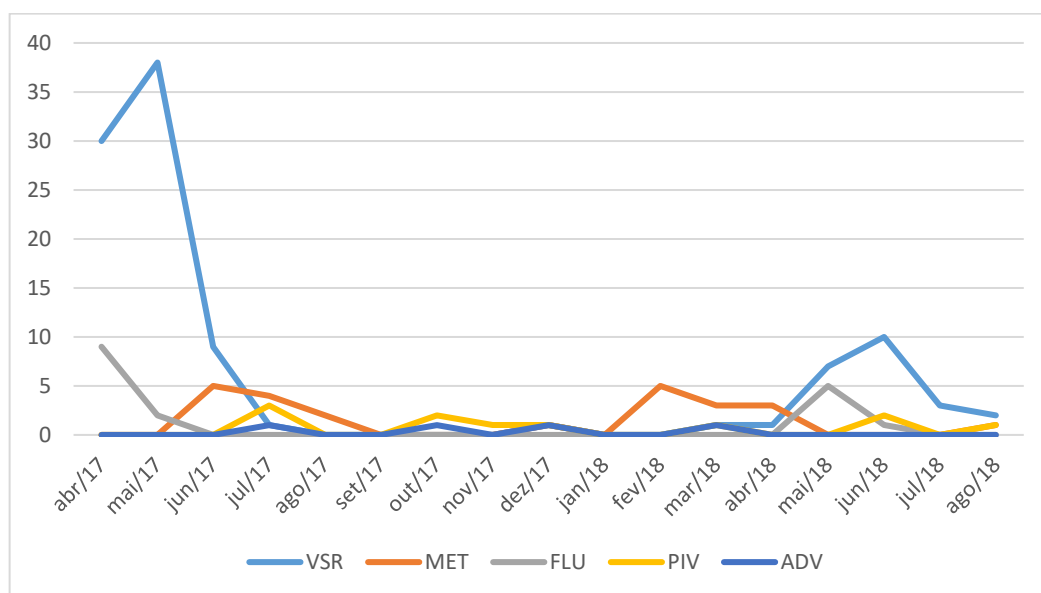


Figura 3 - Distribuição do tipo de vírus em cada mês do ano.

6.2 Comparação entre os grupos doença moderada vs. doença grave

A comparação entre os grupos doença moderada vs. doença grave é mostrada na Tabela 3. Foram observados, no grupo com doença grave, maior frequência cardíaca e menor

saturação de oxigênio à admissão, assim como maior tempo de ventilação mecânica e maior tempo de internação hospitalar. Por outro lado, no grupo doença moderada, o tempo de uso de oxigênio por meio de cateter nasal ou máscara foi maior comparado ao grupo doença grave. A prevalência de choque e a necessidade de droga vasoativa foram maiores no grupo com doença grave. Além disso, todos os pacientes que evoluíram a óbito tinham doença grave. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na distribuição dos tipos de vírus e na presença de coinfeção viral.

Tabela 3 - Comparação entre os grupos doença moderada vs. doença grave

Variável	Doença Moderada (n=66)	Doença Grave (n=80)	P
Idade (meses)	8,5 (0,2-66)	6,5 (0,4-47)	0,26
Sexo masculino	40 (60,6)	52 (65)	0,61
Frequência cardíaca na admissão (bpm)	158 (104-219)	168 (105-223)	0,02
Frequência respiratória na admissão (ipm)	62 (28-95)	63 (25-98)	0,34
Saturação de oxigênio na admissão (%)	92 (34-100)	89 (32-99)	0,002
Presença de choque	3 (4,5)	44 (55)	<0,0001
Uso de droga vasoativa	4 (6)	42 (52,5)	<0,0001
Presença de comorbidade	12 (18,2)	16 (20)	0,83
Tipo de vírus			0,65
Vírus Sincicial Respiratório	48 (72,7)	55 (68,7)	
Metapneumovírus	9 (13,6)	15 (18,7)	
Influenza	6 (9)	11 (13,7)	
Parainfluenza 1	0 (0)	1 (1,25)	
Parainfluenza 2	1 (1,5)	2 (2,5)	
Parainfluenza 3	2 (3)	5 (6,3)	
Adenovírus	2 (3)	2 (2,5)	
Coinfeção viral	2 (3)	10 (12,5)	0,066
Uso de oxigênio por cateter e/ou máscara	55 (83,3)	66 (82,5)	1
Uso de ventilação mecânica	1 (1,5)	70 (87,5)	<0,0001
Tempo de uso de oxigênio (dias)	2 (0-6)	0,18 (0-8)	0,0001
Tempo de ventilação mecânica (dias)	0 (0-5)	4 (0-57)	<0,0001
Tempo de internação hospitalar (dias)	5 (1-9)	7 (0,1-60)	0,004
Óbito	0 (0)	12 (15)	<0,01

Os dados estão expressos em mediana (variação) ou número (%).

6.3 Análise dos fatores de risco para gravidade da doença

A análise dos fatores de risco para a gravidade da doença considerando os tipos de vírus, a presença de coinfeção viral e a presença de comorbidades mostrou que o único fator associado à gravidade da doença foi a presença de coinfeção viral (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores de risco de gravidade das infecções virais agudas de vias aéreas inferiores

Tipo Viral	Moderado	Grave	Total	RR	IC (95%)
VSR	48 (46,6)	55 (53,4)	103	0,92	(0,67; 1,25)
Metapneumovírus	9 (37,50)	15 (62,50)	24	1,17	(0,82; 1,67)
Influenza	6 (35,29)	11 (64,91)	17	1,21	(0,82; 1,78)
Parainfluenza	3 (27,27)	8 (72,73)	11	1,36	(0,91; 2,02)
Adenovírus	2 (50)	2 (50)	4	0,91	(0,33; 2,45)
Coinfecção Viral	2 (16,67)	10 (83,33)	12	1,59	(1,18; 2,15)
Comorbidade	12 (42,86)	16 (57,14)	28	1,05	(0,73; 1,51)

Os dados estão expressos em número (%). VSR, vírus sincicial respiratório; RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança.

6.4 Evolução durante a internação

Do total de crianças, 39 foram transferidas para a UTI, sendo 38 do grupo com doença grave e uma do grupo com doença moderada. As crianças submetidas à ventilação mecânica que não foram transferidas para a UTI permaneceram no próprio pronto-socorro por vários motivos, dentre eles, instabilidade hemodinâmica para transporte, tendo em vista que as UTIs se dispõem em outros hospitais da rede, falta de vaga, tempo curto de ventilação com desfecho favorável e extubação precoce, óbito e outros.

A evolução para óbito ocorreu em 12 crianças (8,2%) do total, sendo que todas elas eram pertencentes ao grupo de doença grave. Dentre as causas de óbito, incluem-se insuficiência respiratória (n=3), choque séptico (n=5), pneumonia associada à ventilação (n=3) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (n=1). A Tabela 5 mostra a comparação dos pacientes que evoluíram a óbito com aqueles que sobreviveram. Nota-se que os pacientes que evoluíram a óbito possuíam escore de Gagliardi significativamente maior. Além disso, a presença de choque, o uso de droga vasoativa e o tempo de ventilação mecânica foram maiores nos pacientes que morreram em comparação aos que sobreviveram.

Tabela 5 - Comparação entre os pacientes que evoluíram a óbito vs. sobrevida

Variável	Óbito (n=12)	Sobrevida (n=134)	P
Idade (meses)	3,5 (0,6-32)	7,5 (0,2-66)	0,16
Sexo masculino	5 (41,6)	87 (64,9)	0,13
Frequência cardíaca na admissão (bpm)	163,5 (138-198)	163 (104-223)	0,98
Frequência respiratória na admissão (ipm)	65 (48-81)	62 (25-98)	0,41
Saturação de oxigênio na admissão (%)	90 (77-95)	90 (32-100)	0,55
Escore de Gagliardi	5 (5-7)	5 (2-7)	0,003
Presença de choque	10 (83,3)	37 (27,6)	0,0002
Uso de droga vasoativa	10 (83,3)	36 (26,8)	0,0002
Presença de comorbidade	4 (33,3)	24 (18)	0,24
Tipo de vírus			0,86
Vírus Sincicial Respiratório	10 (83,3)	93 (69,4)	
Metapneumovírus	1 (8,3)	23 (17,2)	
Influenza	1 (8,3)	16 (11,9)	
Parainfluenza	1 (8,3)	10 (7,5)	
Adenovírus	0 (0)	4 (2,9)	
Coinfecção viral	1 (8,3)	11 (8,2)	1
Internação em Unidade de Terapia Intensiva	1 (8,3)	38 (28,4)	0,18
Tempo de ventilação mecânica (dias)	2 (1-57)	0 (0-35)	0,01
Tempo de internação hospitalar (dias)	3 (0,1-58)	5 (1-60)	0,09

Os dados estão expressos em mediana (variação) ou número (%).

A análise dos fatores de risco de óbito incluiu idade ≤ 12 meses, tipo de vírus, ausência de internação na UTI, presença de comorbidade, choque, uso de droga vasoativa, uso de ventilação mecânica e escore de Gagliardi > 5 (Tabela 6). Observamos que os únicos fatores de risco relacionados ao óbito foram a presença de choque e o uso de droga vasoativa.

Tabela 6 - Fatores de risco de óbito

Variável	Sobrevida	Óbito	RR	IC 95%
Idade ≤ 12 meses	86 (89,58)	10 (10,42)	2,60	0,59-11,43
Vírus sincicial respiratório	93 (90,29)	10 (9,71)	2,08	0,48-9,13
Influenza	16 (94,12)	1 (5,88)	0,68	0,09-5,01
Metapneumovírus	23 (95,83)	1 (4,17)	0,46	0,06-3,41
Adenovírus	4 (100)	0 (0)	*	*
Parainfluenza	10 (90,91)	1 (9,09)	1,11	0,15-7,86
Ausência de internação na UTI	96 (89,72)	11 (10,28)	4	0,53-30,04
Comorbidade	24 (85,71)	4 (14,29)	2,11	0,68-6,51
Choque	37 (78,72)	10 (21,28)	10,53	2,40-46,17
Uso de droga vasoativa	36 (78,26)	10 (21,74)	10,86	2,48-47,63
Uso de ventilação mecânica	59 (83,10)	12 (16,90)	*	*
Escore de Gagliardi > 5	33 (86,84)	5 (13,16)	2,03	0,68-6,01

Os dados estão expressos em número (%). RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança; UTI, unidade de terapia intensiva; *não foi possível calcular RR pois n=0

7. Discussão

7. DISCUSSÃO

Nosso estudo é composto por uma população de crianças de menos de 6 anos de idade com infecções de vias aéreas inferiores e etiologia viral confirmada. Dividimos nossa amostra em 2 grupos, de acordo com classificação de gravidade, e para tal utilizamos o escore de Gagliardi. Observamos maior número de crianças no grupo de doença grave, além de predominância do sexo masculino (63%) e da sazonalidade bem delimitada. Existem evidências de que o clima seja um fator importante para o fenômeno da sazonalidade e algumas hipóteses são diretamente associadas com a temperatura e outras com fatores associados à temperatura, principalmente a umidade. Em nível molecular, sabe-se que a temperatura influencia a fusão do vírus com a membrana celular permitindo a entrada do vírus na célula e a sua replicação e dessa forma, os vírus não podem se fundir de forma eficiente com a célula e injetar o seu material genético em altas temperaturas (SLOAN et al, 2011).

Identificamos maior prevalência de positividade do VSR, seguido do metapneumovírus, e que 2/3 dos indivíduos acometidos por este, estavam classificados como grupo grave da doença. De acordo com Peng D et al. (2009), há alguns anos vem aumentando o reconhecimento do rinovírus e do metapneumovírus como agentes etiológicos das infecções respiratórias em crianças e em nossa pesquisa observamos um elevado número de infecção por metapneumovírus. Em estudo prospectivo de Durigon et al. (2015), em que foi avaliada infecção aguda do trato respiratório, incluindo diagnóstico de BVA, levando à hospitalização em crianças pequenas em um grande centro urbano no Brasil, foi observado que uma grande proporção tinha condições patológicas associadas (46%) e que, comparadas ao grupo previamente saudável, aquelas com comorbidades tiveram desfechos mais graves, com internação prolongada e maior necessidade de cuidados intensivos. Além disso, após análise dos possíveis fatores de risco, como tipo viral, presença de comorbidade e codetecção viral, observamos que a única associação com gravidade da doença encontrada neste estudo foi a coinfeção viral. Em estudo de da Silva et al. (2013) com crianças até 3 anos de idade, foi demonstrado que a infecção isolada por VSR ou associada com RV, apresentava maior tempo de internação hospitalar e maior tempo de uso de oxigênio suplementar, em relação às infecções por outros vírus respiratórios, incluindo a infecção isolada pelo próprio RV. Num outro grande estudo prospectivo, Mansbach et al. (2012) demonstraram que a co-infecção com RSV e rinovírus foi relacionada a desfechos mais graves de bronquiolite e maior tempo de internação, em comparação com infecção por RSV sozinho. Em estudo de Souza et al. (2016), a coinfeção viral não influenciou no tempo de internação ou outros desfechos. O

VSR tem uma alta taxa de coinfeção com outros vírus respiratórios de sazonalidade semelhante, como influenza, rinovírus, metapneumovírus humano e bocavírus e também com patógenos bacterianos, e em trabalho de Calvo et al (2015), coinfeções foram relatadas em até 50% das crianças hospitalizadas por VSR. As coinfeções representam um dos principais fatores de confusão na abordagem das infecções de trato respiratório inferior, e atualmente, os dados clínicos disponíveis relacionados ao número de vírus envolvidos e a gravidade do quadro clínico, são variáveis e algumas vezes, até contraditórios (MARTÍNEZ-ROIG et al, 2015).

Estudo realizado por Paranhos – Bacalla et al., (2008) demonstra infecções por múltiplos agentes ocorrendo com maior frequência e maior gravidade em crianças com doenças crônicas. Cebey-López et al, (2016) em seu estudo, observa que não há relação de gravidade com coinfeção viral, porém, sua população de estudo abrangia faixa etária maior, de crianças até 14 anos, e avaliava presença de fatores de risco para infecções respiratórias baixas, como asma, obesidade, diabetes e prematuridade. Além disso, o escore de gravidade utilizado nesse estudo foi de Wood Downes. Em outro estudo retrospectivo realizado por Scotta et al. (2013) fica bem demonstrado que a coinfeção viral se apresenta como fator de risco para insuficiência respiratória, mas que não teve influência em outros desfechos, como tempo de permanência hospitalar ou tempo de oxigênio suplementar. Wishaupt et al. (2017) realizaram estudo com crianças de até 12 meses de idade com infecção respiratória viral comprovada, com população que se assemelhava à nossa em relação à mediana de idade e à predominância do sexo masculino, e observaram que não houve diferença no desfecho clínico de crianças com infecção simples ou múltiplas. Apesar de termos observado predominância do sexo masculino no nosso estudo, não encontramos associação entre o sexo e a gravidade da doença. Em estudo de Holberg et al., foi verificado que o sexo masculino esteve associado a maior risco de infecção de trato respiratório inferior pelo VSR. De acordo com alguns estudos, a taxa de mortalidade está diretamente associada ao padrão respiratório apresentado, sendo menor naquelas que se caracterizam predominantemente por quadro obstrutivo baixo enquanto que os pacientes que evoluem com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) apresentam maiores complicações e taxas mais elevadas de mortalidade (BUENO et al., 2009). Devemos ressaltar que em nosso estudo, tivemos apenas um óbito por SDRA, sendo choque séptico a causa mais prevalente, que ocorreu em cinco crianças. Observamos que o escore de gravidade da doença, a presença de choque, o uso de droga vasoativa e o tempo de ventilação mecânica foram maiores nos pacientes que morreram em comparação aos que sobreviveram. Em estudo de Byington et al. (2015) fica evidenciado que óbitos em

crianças com BVA por VSR são incomuns, porém, observaram que a maior taxa de óbito se dava em crianças que possuíam alguma condição crônica associada. Em nosso estudo, os únicos fatores de risco de óbito foram a presença de choque e o uso de droga vasoativa.

Em revisão sistemática, Shi T et al (2015) avaliaram as variáveis sócio demográficas e fatores de risco para infecção de trato respiratório inferior associada ao VSR, e demonstraram que esses fatores eram semelhantes em muitos dos estudos. Dessa forma, políticas públicas e programas de controle de infecções pelo VSR, deveriam diminuir os riscos evitáveis.

Matsuno et al (2019) detectaram presença de vírus em 85% das crianças atendidas em pronto socorro, com quadro de ITRI, e que foram posteriormente internadas em hospital. Destas, $\frac{3}{4}$ apresentavam co-deteção viral, sendo RV e VSR os mais frequentemente encontrados em dupla. Ainda nesse estudo, a coinfeção viral não se mostrou fator isolado para admissão em unidade de terapia intensiva. Em revisão sistemática de Scotta et al (2016), a coinfeção viral não estava associada a necessidade de internação, a necessidade de internação em UTI nem ao tempo de permanência hospitalar das crianças.

O presente estudo tem algumas limitações, como ser um estudo retrospectivo, com possível perda de informações e sem uma padronização nas condutas definidas para cada indivíduo, assim como ter sido realizado em único hospital local. Porém, demonstramos a experiência desta unidade que é sentinela para vírus respiratórios, e que pode ser utilizada para comparativos em outros centros da região. Mais estudos a respeito deverão ser realizados, já que as infecções virais agudas de vias aéreas inferiores constituem importante causa de morbidade na faixa etária pediátrica, principalmente nos lactentes de menor idade.

8. Conclusão

8. CONCLUSÃO

Em nosso estudo, houve maior incidência dos casos de infecções virais agudas de trato respiratório inferior nos meses com maior precipitação pluviométrica. Dois terços dos pacientes eram do sexo masculino e observou-se maior prevalência de detecções do VSR. O único fator de risco de gravidade da doença encontrado foi a presença de coinfeção viral. Não houve associação da gravidade da doença com o tipo de vírus nem com a presença de comorbidades. Os pacientes com doença grave tiveram maior tempo de ventilação mecânica e de internação hospitalar em comparação àqueles com doença moderada. Doze pacientes (8,2%) morreram, todos com doença grave. Choque e uso de droga vasoativa foram os únicos fatores de risco de óbito identificados neste estudo.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Alvarez AE, Marson FA, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:531-43.
2. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:667-676.
3. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JAE. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No: CD009609. DOI: 10.1002/14651858.CD009609.pub2.
4. Brandão HV, Vieira GO, Vieira TO, Cruz ÁA, Guimarães AC, Teles C, et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in schoolchildren: analysis of a Brazilian newborn cohort. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:223-9.
5. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline, 2015. Disponível em <https://www.nice.org.uk/Guidance/NG9>. Acesso, 22 de junho, 2019.
6. Bueno FU, Piva JP, Garcia PC, Lago PM, Einloft PR. Outcome and characteristics of infants with acute viral bronchiolitis submitted to mechanical ventilation in a Brazilian pediatric intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(2):174-82.
7. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics*. 2015 Jan;135(1):e24-31. doi: 10.1542/peds.2014-2151. Epub 2014 Dec 8.
8. Calderón A, Pozo F, Calvo C et al. Genetic Variability of Respiratory Syncytial Virus A in Hospitalized Children in the Last Five Consecutive Winter Seasons in Central Spain. *J. Med. Virol*. DOI 10.1002/jmv, 2016.
9. Calegari T, Queiroz DAO, Yokosawa J et al. Clinical-epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attended in a public hospital in Midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis, Salvador*, v. 9, n. 2, p. 156-161, abr. 2005.
10. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Caldéron A, et al. Respiratory syncytial virus coinfections with rhinovirus and human bocavirus in hospitalized children. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1788.
11. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. Acute bronchiolitis, an updated review. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(2):182-8. DOI: 10.1590/s0104-42302007000200027.
12. Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Salas A, et al. (2016) Does Viral Co-Infection Influence the Severity of Acute Respiratory Infection in Children? *PLoS ONE* 11(4): e0152481. doi:10.1371/journal.pone.0152481

13. Centers for Disease Control and Prevention. FluVaxView. Estimates of flu vaccination coverage among children--United States, 2017-18 flu season. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1718estimates-children.htm> (Acesso em 19 de maio de 2019).
14. Center of Disease Control and Prevention. Human parainfluenza viruses. CDC 2017. [on line] [Acesso em 19 de maio de 2019] Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/hpivfeat.htm>.
15. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80:1843-9.
16. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38. doi:10.1007/978-3-642-38919-1_1.
17. Conway E, Schoettker PJ, Moore A, Brito MT, Kotagal UR, Rich K. Empowering respiratory therapists to take a more active role in delivering quality care for infants with bronchiolitis. *Respir Care*. 2004;49(6):589-99.
18. CPC – CLIMATE PREDICTION CENTER. Dados de precipitação da América do Sul. Disponível em <http://www.cpc.noaa.gov>.
- da Silva ER, Pitrez EM, Arruda E et al. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infectious Diseases* 2013 13:41.
19. De Vincenzo JP. Factors predicting childhood respiratory syncytial virus severity: what they indicate about pathogenesis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11 Suppl):S177-83. DOI: 10.1097/01.inf.0000187274.48387.42
20. Durigon GS, Oliveira DBL, Felicio MCC et al. Poor Outcome of Acute Respiratory Infection in Young Children with Underlying Health Condition in Brazil. *International Journal of Infectious Diseases* 34 (2015) 3–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.03.003>
21. Fernandes RM, Andrade MG, Constant C, et al. Acute viral bronchiolitis: physician perspectives on definition and clinically important outcomes. *Pediatric Pulmonology* 2015; Nov 23. doi: 10.1002/ppul.23346. [Epub ahead of print]
22. Flores-Gonzalez JC, Rodríguez-Campoy P, Pérez-Guerrero J, Serrano-Moyano B, Palma-Zambrana E, et al. (2016) Effect of Nebulized 3% Hypertonic Saline on Intensive Care Unit Admission Rates of Infants with Moderate Acute Bronchiolitis. *J Clin Res Bioeth* 7: 281. doi:10.4172/2155-9627.1000281
23. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. et al. Viral bronchiolitis. *Lancet*, v. 389, n. 10065, p.211-224, 14 de janeiro de 2017.

24. Franklin D, Dalziel S, Schlapbach LJ et al. Early high flow nasal cannula therapy in bronchiolitis, a prospective randomised control trial (protocol): A Paediatric Acute Respiratory Intervention Study (PARIS). *BMC Pediatrics* (2015) 15:183. DOI 10.1186/s12887-015-0501-x.
25. Gailard D, Jouet JB, Egreteau L, et al. Airway epithelial damage and inflammation in children with recurrent bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Sep;150 (3):810-7.
26. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017.30:277–319 DOI: 10.1128/CMR.00010-16
27. Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD. Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2007;120(4):890-2.
28. Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK, et al. Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with global disease detection regional centers. *The Journal of Infectious Diseases* 2013; 208:S246-S254.
29. Henrickson KJ. Cost-effective use of rapid diagnostic techniques in the treatment and prevention of viral respiratory infections. *Pediatr Ann.* 2005;34:24 –31 DOI: 10.3928/0090-4481-20050101-08.
30. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *American Journal of Epidemiology* 133:1135-1151, 1991. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115826 <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>.
31. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:311-7. DOI: 10.1097/INF.0b013e31818ee0c1.
32. Laitinen A, Laitinen LA. Airway morphology: epithelium/basement membrane. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 150. pp S14-S17, 1994.
33. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Stevenson MD et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:700-6. doi: 10.1542/peds.2012-0444.
34. Martínez-Roig A, Salvadó M, Caballero-Rabasco MA, Sánchez-Buenavida A, López-Segura N, Bonet-Alcaina M. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:5–9.
35. Matsuno AK, Gagliardi TB, Paula FE, Luna LKS, Jesus BLS, Stein RT, et al. (2019) Human coronavirus alone or in co-infection with rhinovirus C is a risk factor for severe respiratory disease and admission to the pediatric intensive care unit: A one-year study in Southeast Brazil. *PLoS ONE* 14 (6): e0217744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217744>.

36. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med.* 2016; 374:62-72. DOI: 10.1056/NEJMra1413456.
37. Moore HC, Jacoby P, Hogan AB, Blyth CC, Mercer GN. Modelling the seasonal epidemics of respiratory syncytial virus in young children. *PLoS One* 2014;9(6):e100422. doi:10.1371/journal.pone.0100422.
38. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725):1545–1555. doi:10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
39. Oakley E, Borland M, Neutze J, et al, for the Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:113–20.
40. Oliveira FM, Araújo RL, Carvalho JS, Costa SS. Determination of variation in the Manaus-AM microclimate for anthropogenic activities and natural climatic modulations. *Acta Amazonica.* vol. 38(4) 2008: 687 – 700.
41. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsofia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1285-1289. DOI: 10.1164/rccm.200112-118BC.
42. Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, Richard N, Vernet G, Lina B, Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol.* 2008;43(4):407-10.
43. Peng D, Zhao D, Liu J, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Viol J.* 2009; 6:155. Published online 2009 Sep 29. doi: 10.1186/1743-422X-6-155.
44. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infant with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr.* 2000;137(4):523-6. DOI: 10.1067/mpd.2000.108396.
45. Sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório no Brasil. Nota técnica conjunta, número 05/2015 CGSCAM/DAPE/SAS/MS, CGAFME/DAF/SCTIE/ MS e CGDT/DEVIT/SVS/MS. Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistenciafarmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_conjunta_n_05_2015.pdf. Acesso em 09/05/2019.
46. Scotta MC, Chakr VCBG, de Moura A, Becker RG, de Souza Ap, Jones MH, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2016;80:45–56. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.04.019> PMID: 27155055
47. Sloan C, Moore ML, Hartert T. Impact of pollution, climate, and sociodemographic factors on spatiotemporal dynamics of seasonal respiratory viruses. *Clinical and Translational Science* 2011;4(1):48-54. doi: 10.1111/j.1752-8062.2010.00257.x

48. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015 Dec;5(2):020416. doi: 10.7189/jogh.05.020416.
49. Souza AP, Leitão LA, Luisi F et al. Lack of association between viral load and severity of acute bronchiolitis in infants. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):261-265.
50. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009 January ; 98(1): 123–126. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01023.x.
51. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(10):997-1000. doi:10.1001/archpedi.154.10.997.
52. Tsuchiya LRRV, Costa LMD, Raboni SM, et al. Viral respiratory infection in Curitiba, Southern Brazil. *J Infect*. 2005;51:401-7.
53. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*, 43(3):125-131, 2001.
54. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *An Emerg Med*. 2006;48(4):441-7. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.03.021.
55. Wishaupt JO, Ploeg TV, Groot R, Versteegh FGA, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:62 DOI 10.1186/s12879-016-2118-6.

Anexos

ANEXOS

Anexo 1 - Fichas de coleta de dados

Dados clínicos		
Epidemiologia		

Gênero	<input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Feminino
Etnia	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Parda	<input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Indígena
Idade	___ meses	___ anos
Prematuridade	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Doenças agudas	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não Quais:
Doenças crônicas	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não Quais:
Início dos sintomas	___ dias	
Comorbidades	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não Quais:
Aglomerados	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Dados clínicos		
Admissão hospitalar		

Frequência cardíaca	_____ bpm	
Frequência respiratória	_____ irpm	
Cianose	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Saturação de O2 em AA	_____ %	
Musculatura acessória	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Sibilos	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Estertores	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

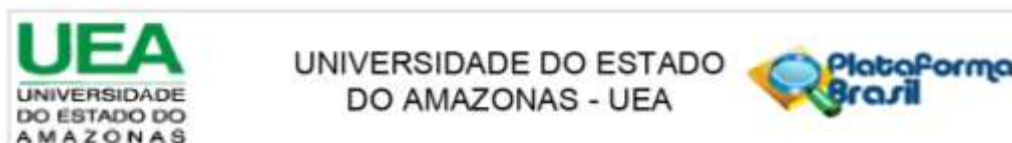
Dados clínicos**Hospitalização**

Tempo de internação	_____ dias	
Tempo de internação em UTI	_____ dias	
Oxigenoterapia não invasiva	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não _____ dias
Oxigenoterapia invasiva	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não _____ dias
Ventilação mecânica	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não _____ dias
		Tipo de VM VMI <input type="checkbox"/> VNI <input type="checkbox"/>
Transferência para UTI	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não _____ dias
Uso de antibióticos	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Uso de corticoide	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Evolução para choque	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Hipertensão pulmonar	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Uso de drogas vasoativas	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Óxido Nítrico/Sildenafil	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Óbito	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Dados Laboratoriais**Isolamento viral**

Vírus sincicial respiratório	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Influenza 1	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Influenza 2	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Parainfluenza 1	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Parainfluenza 2	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Parainfluenza 3	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Metapneumovírus	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Adenovírus	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Rinovírus	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Outros	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia e fatores associados à gravidade da bronquiolite viral aguda em crianças hospitalizadas em Manaus

Pesquisador: FABRICIA LOUZADA DEPIZZOL VITO SOBRINHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 85671418.3.0000.5016

Instituição Proponente: Universidade do Estado do Amazonas-UEA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.675.374

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: Epidemiologia e fatores associados à gravidade da bronquiolite viral aguda em crianças hospitalizadas em Manaus

Pesquisador Responsável: FABRICIA LOUZADA DEPIZZOL VITO SOBRINHO

CAAE: 85671418.3.0000.5016

Submetido em: 08/05/2018

Instituição Proponente: Universidade do Estado do Amazonas-UEA.

As infecções respiratórias de trato inferior de etiologia viral, respondem por um dos encargos de saúde mais importantes na primeira infância em todo o mundo. É ainda mundialmente, uma causa frequente de hospitalização em crianças nos primeiros anos de vida. Alguns estudos já se destinaram a identificar fatores de risco para internação e mesmo fatores prognósticos para doenças respiratórias de trato inferior de etiologia

viral, porém, é importante também reconhecer do ponto de vista regional, com sazonalidade peculiar, quais são as características epidemiológicas e os fatores envolvidos em evolução desfavorável desses quadros, em crianças já hospitalizadas por tal motivo.

Este é um estudo observacional de coorte. Farão parte do estudo, crianças jovens, até 5 anos de idade, hospitalizadas no Hospital e Pronto-socorro

Delphina Rinaldi Abdel Aziz, hospital da região metropolitana de Manaus, capital do Amazonas, por infecção respiratória aguda baixa. Todos os

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1777

Bairro: chapada

CEP: 69.050-030

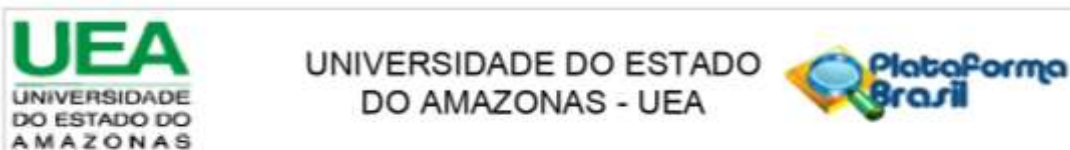
UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3878-4368

Fax: (92)3878-4368

E-mail: cep.uea@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.675.374

pacientes foram submetidos à pesquisa de vírus respiratórios na secreção nasofaríngea; as análises virológicas foram realizadas no Lacen, já que essa unidade é sentinela para vírus respiratórios. O período do estudo se dará de março de 2017 a julho de 2018. Serão analisados dados de prontuário eletrônico apenas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a epidemiologia e os fatores associados à gravidade dos quadros de BVA em crianças de até 5 anos de idade, hospitalizados no HPS Delphina Rinaldi Abdel Aziz em Manaus.

Objetivo Secundário:

O reconhecimento destes fatores associados a gravidade, pode contribuir para evidenciar os pacientes com potencial de gravidade, contribuindo assim para adoção precoce de estratégias de manejo e redução da morbimortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos para a população a ser estudada, já que as análises serão feitas apenas em prontuário eletrônico.

Benefícios:

O reconhecimento destes fatores pode contribuir para evidenciar os pacientes com potencial de gravidade, contribuindo assim para adoção precoce de estratégias de manejo e redução da morbimortalidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados serão expressos em mediana (variação) ou número (%). Os pacientes serão divididos em grupos, conforme a gravidade da doença (doença moderada, com escore de Gagliardi 0-4 vs. doença grave, com escore 5-7). As comparações das variáveis contínuas entre os grupos serão feitas utilizando-se o teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados, e a comparação das variáveis

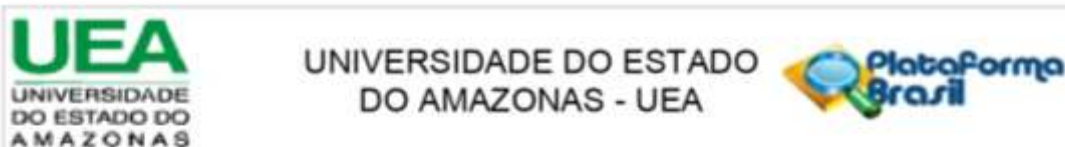
categóricas será feita pelo teste exato de Fisher. Riscos relativos e intervalos de confiança 95% serão obtidos após ajuste de modelos de regressão

log-binomiais. Os resultados serão considerados significantes quando $p < 0,05$.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos de apresentação obrigatória de acordo com a Resolução

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1777
 Bairro: chapada CEP: 69 050-030
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)3878-4368 Fax: (92)3878-4368 E-mail: cnp.uea@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.675.374

466/12:

- 1) A folha de rosto
- 2) A carta de anuência
- 3) O projeto
- 4) O cronograma e orçamento.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1087039.pdf	08/05/2018 12:33:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochura_da_pesquisa.docx	05/03/2018 20:52:54	FABRICIA LOUZADA DEPIZZOL VITO SOBRINHO	Aceito
Outros	anuencia.jpg	05/03/2018 20:47:30	FABRICIA LOUZADA DEPIZZOL VITO SOBRINHO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	05/03/2018 20:39:22	FABRICIA LOUZADA DEPIZZOL VITO SOBRINHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 25 de Maio de 2018

Assinado por:
Manoel Luiz Neto
(Coordenador)

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1777
Bairro: chapada CEP: 69.050-030
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)3878-4368 Fax: (92)3878-4368 E-mail: cep.uea@gmail.com



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DO AMAZONAS - UEA



Continuação do Parecer: 2.675.374

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1777

Bairro: chapada

CEP: 69.050-030

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3878-4368

Fax: (92)3878-4368

E-mail: cep.uea@gmail.com