KATTIA CRISTINA NAVES

**Análise crítica do tratamento instituído a crianças com
infecção por vírus sincicial respiratório em um hospital público**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof^a. Dr^a. Sandra Elisabete Vieira

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Naves, Kattia Cristina

Análise crítica do tratamento instituído a crianças
com infecção por vírus sincicial respiratório em um
hospital público / Kattia Cristina Naves. -- São
Paulo, 2018.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Sandra Elisabete Vieira.

Descritores: 1.Bronquiolite 2.Vírus sincicial
respiratório 3.Terapêutica 4.Lactentes 5.Antibiótico
6.Corticosteroide 7.Broncodilatadores

USP/FM/DBD-138/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

A Jesus Cristo, dedico não apenas esta tese, mas toda a minha vida. A minha eterna gratidão pela oportunidade de ser o instrumento da tua vontade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus e Jesus Cristo que me concederam a oportunidade de exercer o meu trabalho em auxílio ao próximo e o burilamento de minha alma.

Aos meus pais que sempre depositaram em mim suas esperanças e proveram a melhor educação que eu poderia receber.

À minha querida irmã Kellen, meu cunhado Rafael por compreenderem minhas ausências e reclamações.

Aos meus amigos Daniel e Viviane por toda a ajuda sempre.

Ao meu afilhado Eduardo que me ensinou o que é amar incondicionalmente.

À minha orientadora Dra. Sandra Elisabete Vieira, por ter tornado esse sonho possível. Faltam palavras para descrever o carinho, a atenção e a paciência desvelados a mim durante todo o percurso.

Ao professor Alexandre Ferraro por me ajudar a descortinar a análise estatística.

Ao IAMSPE por disponibilizar os prontuários e a coleta de dados deste estudo.

À Mônica Souza, por sanar todas minhas dúvidas quando papéis, datas e processos burocráticos pareciam infindáveis.

À Mariza Kazue por sempre conseguir disponibilizar todos os artigos de que precisei durante a realização do mestrado.

E finalmente, minha gratidão a todos os pacientes e suas famílias que confiaram seus dados a mim. Que este estudo possa melhorar a assistência médica para vocês.

"Quem julga as pessoas não tem tempo para amá-las."

Madre Teresa de Calcutá

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 importância Clínica.....	2
1.2 Etiologia	4
1.3 Fisiopatologia.....	7
1.4 Prevalência.....	9
1.5 Quadro Clínico.....	11
1.6 Diagnóstico.....	11
1.7 Tratamento.....	14
1.8 As Diretrizes.....	17
1.9 Justificativas.....	20
1.10 Hipótese.....	21
2. OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivos Principais.....	23
2.2 Objetivos Secundários.....	23
3. MÉTODOS.....	24
3.1 Ambiente de Estudo.....	25
3.2 Rotina de Atendimento da BVA e IAMSPE.....	26
3.3 Critérios.....	29
3.4 Delineamento do Estudo.....	30
3.5 Análise Estatística.....	31
3.6 Aspectos Éticos.....	32
4. RESULTADOS.....	33
4.1 Resultados Gerais.....	34

4.2 Sazonalidade.....	35
4.3 Aspectos Sociodemográficos.....	36
4.4 Sinais e Sintomas à Admissão.....	37
4.5 Tratamento Instituído.....	38
5. DISCUSSÃO.....	45
6. CONCLUSÕES.....	56
7. ANEXO.....	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP – Academia Americana de Pediatria

BVA – Bronquiolite Viral Aguda

ELISA – Ensaio Imunossorvente Ligado a Enzima

HC-USP – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

IAMSPE – Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IFI – Ensaio de Imunofluorescência

GR – Grau de Recomendação

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

RNA – Ácido Ribonucleico

RS – Estado Rio Grande do Sul

SAME – Serviço de Arquivo Médico e Estatístico

SSH – Solução Salina Hipertônica

SaO₂ – Saturação Periférica de oxigênio

TRDA – Teste Rápido de Detecção de Antígeno

UNICEF – Fundo das Nações Unidas para a Infância

USP – Universidade de São Paulo

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama da casuística estudada.....	34
-------------------	--------------------------------------	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de casos com resultados positivos para pesquisa de vírus sincicial respiratório de 120 pacientes, segundo a data da coleta da secreção de nasofaringe de novembro/2012 a outubro/2014.....	35
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Recomendações terapêuticas das Diretrizes Internacionais e Brasileira como tratamento da BVA.....	18
Tabela 2 -	Características Sócio Demográficas e Epidemiológicas das crianças infectadas pelo VSR entre nov/2012 e out/2014 no IAMSPE.....	36
Tabela 3 -	Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes à admissão no IAMSPE, entre nov/2012 e out/2014.....	38
Tabela 4-	Tratamento instituído às crianças infectadas pelo VSR, entre nov/2012 e out/2014 no IAMSPE.....	39
Tabela 5 -	Tabelas 5. Análises univariadas das associações entre a terapêutica utilizada e idade, presença de febre, saturação de oxigênio (oximetria de pulso <95.....	40
Tabela 6 -	Análises univariadas das associações entre a terapêutica utilizada e internação durante finais de semana, internação em Unidade de Terapia Intensiva e tempo de internação.....	41
Tabela 7-	Análises Multivariadas das associações das terapêuticas utilizadas com ajuste para variáveis significantes segundo a análise univariada.....	42
Tabela 8 -	Comparação do uso do tratamento prescrito aos pacientes internados com BVA no IAMSPE e as recomendações das diretrizes vigentes no período do estudo.....	43
Tabela 9 -	Comparação do uso do tratamento prescrito aos pacientes internados com BVA no IAMSPE e as recomendações das principais diretrizes atuais.....	44

Resumo

Naves KC. *Análise crítica do tratamento instituído a crianças com infecção por vírus sincicial respiratório em um hospital público* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A bronquiolite aguda é a principal causa de internação de lactentes menores de um ano de idade e tem como principal agente etiológico o vírus sincicial respiratório. As principais diretrizes baseadas em evidências recomendam o tratamento de suporte com hidratação e oxigenoterapia, quando necessário e não indicam o uso rotineiro de corticosteroides, broncodilatadores e antibióticos. No entanto, estudos anteriores mostraram que o uso inadvertido dessas medicações é frequente na prática clínica. **Objetivo:** Analisar o tratamento aplicado a lactentes com bronquiolite viral aguda em um hospital público e compará-lo a diretrizes nacionais e internacionais. **Casuística e métodos:** Foi realizado um estudo observacional, transversal, descritivo e analítico que incluiu crianças menores de 2 anos, internadas no Hospital do Servidor Público Estadual durante dois anos (2012 – 2014), com primeiro episódio de sibilância e que tiveram coletado aspirado de nasofaringe, para pesquisa de vírus sincicial respiratório na admissão. Foram excluídos os lactentes com fatores de risco conhecidos para desenvolver doença grave. As informações foram coletadas dos prontuários e por contato telefônico com os responsáveis. **Resultados:** Dentre os 129 pacientes com resultado positivo para a pesquisa do vírus sincicial respiratório, 7 foram excluídos por apresentarem alguma comorbidade ou fator de risco prognóstico e 2 não tiveram o seus prontuários encontrados. A idade média, dos 120 estudados, foi de 6,8 meses e 51,6% foram do sexo feminino. Broncodilatadores, corticosteroides, antibióticos e inalação com solução salina hipertônica foram prescritos, durante a internação, a 90%, 72,5%, 40% e 66,7% dos casos, respectivamente. O uso dessas medicações foi excessivo e não compatível com as diretrizes, exceto o uso de solução salina hipertônica inalatória que esteve em acordo com a recomendação da Sociedade Brasileira de

Pediatria. Após ajuste para confundidores, a chance de prescrição de antibióticos foi menor em menores de 3 meses ($OR=0,21$, $p= 0,007$) e também associada à presença de febre na admissão ($OR=3$, $p = 0,013$) e maior tempo de internação ($OR=2,53$, $p= 0,003$). A introdução de oxigênio suplementar apresentou associação com maior tempo de internação ($OR=12,9$, $p< 0,001$). Os lactentes com idade abaixo de 3 meses tiveram menor chance de prescrição de corticosteroides ($OR=0,67$, $p< 0,001$) que também foi associada à saturação menor que 95% no momento da admissão ($OR=3,17$, $p= 0,037$) e ao maior tempo de internação. O uso de solução salina hipertônica também foi associado ao maior tempo de internação ($OR=3,07$, $p<0,001$). **Conclusão:** Em lactentes hospitalizados em um hospital público, o uso de antibióticos, corticosteroides e broncodilatadores para tratamento da bronquiolite aguda foi elevado. Essas condutas não seguiram as recomendações das principais diretrizes nacionais e internacionais. O uso de solução salina hipertônica inalatória seguiu a diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Descritores: bronquiolite; vírus sincicial respiratório; terapêutica; lactentes; antibiótico; corticosteroide; broncodilatadores

Abstract

Naves KC. *Critical analysis of the treatment of children with respiratory syncytial virus infection in a public hospital* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Acute bronchiolitis is the main cause of hospitalization of infants under one year of age and has respiratory syncytial virus as the main etiological agent. The main evidence-based guidelines recommend hydration and oxygen therapy support when necessary and do not indicate the routine use of corticosteroids, bronchodilators and antibiotics. However, previous studies have shown that inadvertent use of these medications is common in clinical practice. **Objective:** To analyze the treatment of infants with acute viral bronchiolitis in a public hospital and to compare it with national and international guidelines. **Patients and methods:** An observational, transversal, descriptive and analytical study was carried out, including children under 2 years of age, hospitalized between two years (2012 - 2014), with first episode of wheezing and nasopharyngeal test for respiratory syncytial virus on admission. Infants with known risk factors for developing severe disease were excluded. The information was collected from the medical records and by telephone contact with those parents. **Result:** Of the 129 patients with a positive test for respiratory syncytial virus, 7 were excluded because they presented some comorbidity or a prognostic risk factor, and 2 did not have their charts found. The mean age of the 120 studied was 6.8 months and 51.6% were female. Bronchodilators, corticosteroids, antibiotics and nebulised hypertonic saline were prescribed, during hospitalization, at 90%, 72.5%, 40% and 66.7% of the cases, respectively. The use of these medications was excessive and not compatible with the guidelines, except the use of nebulised hypertonic saline that was in agreement with the recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics. After adjusting for confounders, the chance of antibiotic prescription was lower in children younger than 3 months (OR = 0.21, $p = 0.007$) and also associated with the presence of fever at admission (OR = 3,

$p = 0.013$) and a longer stay ($OR = 2.53$, $p = 0.003$). The introduction of supplemental oxygen showed an association with longer hospitalization ($OR = 12.9$, $p < 0.001$). Infants less than 3 months of age had a lower chance of prescribing corticosteroids ($OR = 0.67$, $p < 0.001$), which was also associated with a saturation of less than 95% on admission ($OR = 3.17$, $p = 0.037$) and longer hospitalization time. The use of nebulised hypertonic saline was also associated with longer length of stay ($OR = 3.07$, $p < 0.001$). **Conclusion:** In infants hospitalized in a public hospital, the use of antibiotics, corticosteroids and bronchodilators to treat acute bronchiolitis was high. These conducts did not follow the recommendations of the main national and international guidelines. The use of nebulised hypertonic saline followed the guideline of the Brazilian Society of Pediatrics.

Descriptors: bronchiolitis; respiratory syncytial virus; therapeutic; infants; antibiotic; corticosteroid; bronchodilators agents

1. INTRODUÇÃO

1.1 Importância Clínica

A bronquiolite viral aguda (BVA) é classicamente definida como primeiro episódio de sibilância decorrente de uma infecção viral em crianças menores de 2 anos, sendo o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) seu principal agente etiológico^{1,2}.

Anualmente, cerca de 60 milhões de novos casos de infecção do trato respiratório inferior, causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR), são detectadas em crianças menores de 5 anos em todo o mundo³. Cerca de 90% das crianças são infectadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR) até 2 anos de idade².

Por sua frequência e gravidade, a bronquiolite viral aguda representa uma ameaça à saúde infantil e está associada à morbidade aguda e de longo prazo⁴. Constitui a principal causa de internação de lactentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento e representa 16% de todas as internações nesta faixa etária^{4,5}.

Cerca de 0,5 a 2% dos lactentes, previamente hígidos, infectados pelo VSR, necessitam de hospitalização sendo que para cerca 0,5 a 1% a internação ocorrerá em regime de unidade de terapia intensiva com uso de ventilação mecânica¹. A bronquiolite viral aguda gera cerca de 3-4 milhões de internações/ano⁶. Nos Estados Unidos, os gastos com internações por bronquiolite em crianças menores de 2 anos excederam 1.7 bilhões de dólares em 2009⁷. As maiores taxas de hospitalização ocorrem nas crianças entre 30 e 60 dias de vida. Recém-nascidos pré-termo (<37 semanas) e termo

apresentam taxas de hospitalização semelhantes (4.6 e 5.2 por mil respectivamente). Em prematuros extremos (<30semanas), a taxa de internação mostra-se muito mais elevada (18.7 por mil)². Nos demais pacientes com alto risco prognóstico (broncodisplásicos, cardiopatas congênitos, imunodeprimidos) também ocorre maior gravidade dos sintomas e chance de hospitalização².

Entre 1980 e 1996, houve uma duplicação nas taxas de hospitalizações por bronquiolite nos Estados Unidos⁸. No Reino Unido essas taxas triplicaram em 25 anos e em São Paulo observou-se um aumento de 70% no mesmo período^{9,10}. Um estudo conduzido por Hasegawa et col. avaliou que, nos Estados Unidos, entre os anos 2000 e 2009, embora tenha ocorrido uma queda no número de hospitalizações por bronquiolite, houve um aumento do número de pacientes mais graves e que necessitaram de ventilação mecânica^{6,11}. Acredita-se que essa mudança seja proveniente do aumento da sobrevivência de crianças americanas com doenças crônicas e, portanto, com maior risco prognóstico¹¹.

A mortalidade por BVA é baixa ocorrendo em 0,8 a 1% dos casos de infecção pelo VSR^{1,4}. Em populações com maior risco prognóstico (prematuros, cardiopatas, pneumopatas e imunodeprimidos) pode atingir 3 a 5%¹.

As infecções causadas pelo VSR tem distribuição universal e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são responsáveis por 160.000 mortes anuais³. Em 2005, o vírus sincicial respiratório, isoladamente, foi responsável por até 199 mil mortes em crianças com idade inferior a cinco anos em todo o mundo. Essas mortes possuem uma distribuição desproporcional com maior

incidência em regiões onde há menores recursos socioeconômicos e menor acesso a serviços médicos⁷.

Segundo os dados nacionais, o VSR é encontrado entre 23,1% a 42,2% das crianças hospitalizadas por doenças do trato respiratório inferior¹². Um estudo de 5.304 crianças menores de 1 ano realizado no país mostrou que 113 (2,1%) foram hospitalizadas por bronquiolite viral aguda. Dessas, 2,7% foram internadas em regime de UTI, 1,5% necessitaram ventilação mecânica e 0,2% morreram¹³. Dados coletados na cidade de São Paulo, identificou o VSR em 41,8% das crianças internadas por infecção do trato respiratório inferior sendo que entre recém-nascidos essa positividade chegou a 92,9%¹⁴. Pesquisa para identificação do vírus em crianças com sintomas clínicos de coqueluche identificou VSR em 80% das amostras analisadas¹⁵.

Na cidade de Porto Alegre/RS, no período de um ano (novembro/ 2012 a outubro/2013), houve 2.367 internações por BVA em crianças menores de 1 ano, perfazendo um gasto de mais de 1 milhão de reais¹⁶.

1.2 Etiologia

A bronquiolite viral aguda constitui-se de um quadro agudo obstrutivo de vias aéreas inferiores^{1,17}.

A primeira descrição do seu principal agente, o vírus sincicial respiratório, ocorreu em 1956 quando Beem et al. isolaram o agente na coriza de chimpanzés de um zoológico de Washington nos Estados Unidos.

Posteriormente, o vírus foi também identificado na coriza de funcionários que cuidavam desses animais¹⁷.

Trata-se de um RNA vírus, pertencente à família Paramixovírus, gênero pneumovirus e reconhecido como principal agente etiológico da bronquiolite viral aguda¹⁷. É responsável por cerca de 80% dos casos de BVA registrados em períodos de sazonalidade. Estudos sorológicos mostram que até os 5 anos de vida 100% das crianças já apresentaram contato com o vírus^{1,8,18,19}. A maioria das crianças (90%) se infecta nos primeiros 2 anos²⁰.

O VSR é classificado em dois subgrupos, A e B, de acordo com variações da proteína G de sua superfície. Não existem evidências definitivas quanto a diferenças na patogenicidade do agente segundo o subgrupo ou genótipo¹.

No início da década de 1980 vários estudos apontaram a alta contagiosidade do VSR e seu potencial de disseminação hospitalar. A transmissão ocorre por partículas do vírus presentes nas mãos, secreções das vias respiratórias ou fômites¹⁷. O VSR permanece viável no ambiente por um longo período. Em superfícies não porosas (estetoscópios, berços), ele pode permanecer por até 24 horas^{1,19,21}.

Estudo realizado em 1996 no Hospital Universitário da USP constatou que o VSR foi responsável por 8% das infecções nosocomiais na enfermaria de pediatria e por 40% quando consideradas apenas as infecções nosocomiais do trato respiratório inferior²¹.

Com o intuito de evitar a disseminação do vírus em ambiente hospitalar, algumas medidas são preconizadas como lavagem das mãos pela equipe de

saúde, uso de máscaras, espaçamento de leitos, locação dos pacientes com VSR no mesmo quarto¹⁷.

A forma rápida de contágio também pode promover surtos em creches e berçários. Dados do Unicef indicam que dois terços das mulheres em idade ativa trabalham fora de casa e delegam o cuidado de seus filhos a terceiros²².

Outros vírus podem também causar a bronquiolite viral aguda como Parainfluenza, Influenza, adenovírus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bocavirus humano*, rinovírus, coronavírus, metapneumovirus humano e enterovirus¹⁷.

Num estudo com pacientes, internados e não internados com bronquiolite, notou-se que 76% tinham VSR, 39% rinovírus humano, 10% influenza, 2% coronavírus, 3% metapneumovirus e 1% parainfluenza^{2,23}. As taxas de coinfeção identificadas em diversos estudos podem variar de 6 a 30% sendo mais frequente a combinação de VSR e rinovirus^{6,7,24}.

Em São Paulo, pesquisa realizada em crianças com sintomas respiratórios detectou que 41,8% apresentavam VSR, 4,6% adenovirus, 0,8% Influenza A e 0,4% Parainfluenza vírus 3¹⁴.

Embora as características clínicas da bronquiolite causada por diferentes vírus sejam indistinguíveis, algumas diferenças quanto à gravidade foram observadas⁷. Um estudo mostrou que a bronquiolite causada por rinovírus apresentou um tempo de hospitalização menor do que a causada pelo VSR²⁵. Algumas pesquisas sugeriram que uma coinfeção, particularmente a associação do VSR com rinovirus ou metapneumovirus, poderia estar associada a quadros de maior gravidade^{26,27}. Entretanto, novos estudos não confirmaram essa associação^{6,23,25}.

Uma recente pesquisa (2016) realizada no sul do país concluiu que a carga viral e a coinfeção do VSR não influenciaram na gravidade dos episódios de sibilância aguda no primeiro ano de vida²⁸. Estudo de Paulis et. col mostrou que a coinfeção não interferiu no tempo de hospitalização por BVA, não foi clinicamente relevante e não alterou o prognóstico da infecção na sua fase aguda. Esse estudo ainda identificou que a prematuridade aumentou o risco de coinfeção do VSR com o metapneumovirus mas ainda assim a gravidade da doença foi semelhante à infecção única pelo vírus sincicial respiratório²⁹.

1.3 Fisiopatologia

O processo infeccioso se inicia quando o VSR adere à mucosa do trato respiratório superior. As portas de entrada do organismo são a conjuntiva e a mucosa nasal. O período de incubação varia de 4 a 5 dias. A replicação viral se inicia na nasofaringe, obtendo altas concentrações nas secreções respiratórias principalmente de lactentes jovens^{1,19}.

Cerca de 1 a 3 dias depois, o vírus atinge o trato respiratório inferior, colonizando o epitélio onde se replica e causa necrose com destruição do epitélio ciliar¹⁷. Duas glicoproteínas de superfície do vírus, F e G, encaixam-se ao glicocálix da célula alvo. Ocorre uma mudança na conformação da proteína F e uma fusão entre o envelope do vírus e o plasma celular permitindo a entrada do vírus na célula⁷. A replicação viral gera migração de células natural killer, CD4, CD8, linfócitos e granulócitos⁷. Esse dano tecidual gera uma

resposta inflamatória caracterizada por uma infiltração peribrônquica, com predomínio de linfócitos e produção de um muco que, combinado às células epiteliais descamadas, torna-se espesso obstruindo o lúmen da via aérea. Essa obstrução resulta em atelectasias e, em casos graves, insuficiência ventilatória decorrente do desequilíbrio entre ventilação e perfusão¹⁷.

Dado o efeito citopático viral e o considerável dano ao epitélio ciliar do bronquíolo, a remoção de muco e debris celulares fica prejudicada e tende a se acumular nos bronquíolos e alvéolos. O reduzido diâmetro dos bronquíolos de lactentes jovens também contribui para que eles sejam facilmente obstruídos pelo edema e processo necrótico da doença^{1,19}.

A imunidade conferida pela infecção por VSR não é duradoura, e a criança pode se infectar diversas vezes por esse agente embora ocorra indução tanto de anticorpos como de células T após uma primeira infecção^{1,7}. Como o VSR escapa ou inibe as defesas do hospedeiro não está completamente elucidado⁷. A resposta imune provocada pelo VSR pode ser protetora e patogênica e parece ter diferenças funcionais entre: uma primeira infecção em uma criança previamente soronegativa e uma reinfecção em um adulto ou criança⁷.

Um estudo clínico conduzido em 1960 observou que pacientes que haviam recebido uma vacina com VSR inativado, não desenvolviam resposta protetora. Além disso, quando os mesmos se infectavam com o VSR, eles manifestaram a doença de uma forma muito mais grave que o grupo controle. Evidências sugerem que existe um balanço relativo entre as células T helper tipo 1 e tipo 2 que são estimuladas pelo antígeno e determinam as quimocinas e citocinas participantes da inflamação⁷. Baseada nessas observações, é

possível que a patogênese da bronquiolite causada pelo VSR esteja associada a uma resposta imune exagerada bem como à direta destruição celular causada pela replicação viral^{7,30}.

Os anticorpos séricos assumem um papel protetor contra a infecção pelo VSR, porém nem sempre a proteção é completa. Ocorre transmissão transplacentária de anticorpos maternos para o recém-nascido, porém nos primeiros meses de vida, quando os títulos estão mais altos, também ocorre o pico da infecção^{1,7}. Estudo prospectivo realizado com crianças hospitalizadas comprovou que embora a prevalência de anticorpos específicos estivesse elevada, os anticorpos não proveram proteção independente do genótipo do vírus³¹.

1.4 Prevalência

Estudos epidemiológicos iniciados em 1960 observaram que a bronquiolite viral aguda (BVA) apresenta uma maior prevalência em crianças menores de dois anos, com maior frequência e gravidade em menores de um ano de vida¹⁷. A idade cronológica é o mais importante preditor de bronquiolite grave, tanto que dois terços das hospitalizações por crianças infectadas pelo VSR ocorrem nos primeiros 5 meses de vida^{7,32}.

As elevadas taxas de internação entre 30 e 90 dias de vida são atribuídas, em parte, ao declínio das imunoglobulinas adquiridas por via transplacentária^{7,32}. Grande parte dos anticorpos transplacentários são transmitidos ao bebê no terceiro trimestre de gestação. Visto que prematuros

perdem esse maior período de transferência, atribui-se em parte a isso, o maior risco da doença nesse grupo⁷.

Há uma discreta predominância e maior gravidade da doença no sexo masculino^{1,6,14}. Essa distinção pode ser causada por diferenças no desenvolvimento das vias aéreas e por fatores genéticos^{6,32}.

São considerados fatores de risco para a doença: idade inferior a seis semanas, prematuridade, sexo masculino, doenças associadas (fibrose cística, displasia broncopulmonar, cardiopatia, imunodeficiências)¹⁷.

A exposição à fumaça de cigarro está associada ao aumento do risco de hospitalização por VSR e também de maior gravidade da doença^{6,33}.

A bronquiolite é uma infecção com característica sazonal⁶. Estudos globais indicam que cada região possui, em geral, uma estação anual de bronquiolite sendo que o pico e a duração variam em cada um deles⁷. No hemisfério norte, inicia-se tipicamente no final de outubro, com pico em janeiro/fevereiro e término em abril⁶. Nas regiões de clima subtropical, como a cidade de São Paulo, nota-se o início da circulação do vírus no mês de março, com pico em maio/junho e término em julho/agosto. Podem ocorrer variações anuais que adiantam ou atrasam o início das estações^{1,14,18}. Na região sul do Brasil, estudos apontam um pico do vírus entre junho e julho, concomitante com o período de circulação do vírus influenza³. Nas regiões de clima tropical, as estações não são tão bem definidas e uma maior prevalência da BVA pode ocorrer nos períodos de chuva. Em países de clima temperado as infecções ocorrem no inverno e no início da primavera^{1,14,18}. Em regiões equatoriais a distribuição ocorre de forma mais homogênea durante todo o ano³.

1.5 Quadro Clínico

O quadro clínico inicialmente se manifesta em vias aéreas superiores, provocando tosse, coriza, espirros, podendo ou não haver febre. Após dois a quadro dias, o vírus atinge as vias aéreas inferiores podendo causar dificuldade ventilatória, taquipnéia e sibilância^{1,17}.

Outros sintomas podem estar presentes como tempo expiratório prolongado, estertores crepitantes, cianose, agitação mental e apneias¹⁷.

A assimetria na ausculta pulmonar pode sugerir presença de atelectasias. A cianose indica quadros mais graves. Lactentes jovens, no primeiro mês de vida, especialmente prematuros, podem iniciar o quadro de forma atípica com crises de apneia e pneumonia grave^{1,19}.

Os principais diagnósticos diferenciais da bronquiolite viral aguda são o primeiro episódio de asma, coqueluche e insuficiência cardíaca no lactente portador de cardiopatia congênita¹.

1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da bronquiolite é essencialmente clínico identificando-se sinais e sintomas de infecção viral e inflamação do trato respiratório inferior em bebês⁶. Embora crianças acima de 1 ano possam apresentar os mesmos sinais e sintomas, muitos ensaios clínicos excluem esses pacientes ou os classificam em um grupo específico⁶. A bronquiolite em crianças jovens pode ser

confundida com asma, hiperreatividade brônquica e outras doenças que também acometem o trato respiratório inferior nessa faixa etária⁶.

O diagnóstico da BVA pode ser feito com base em aspectos clínicos, caracterizado pelo primeiro episódio de sibilância em lactentes com pródromo de infecção viral, considerando-se a sazonalidade da infecção¹⁷.

O diagnóstico laboratorial do VSR pode ser realizado por vários métodos, incluindo: cultura de células, ensaios de imunofluorescência (IFI), ensaios imunocromatográficos (testes rápidos de detecção de antígenos ou TRDAs) e reação em cadeia de polimerase (PCR). Na última década, métodos moleculares têm sido usados como “padrão ouro” devido à sua especificidade e capacidade de detecção simultânea de diferentes vírus^{34,35}.

O teste rápido fornece o resultado em 15 minutos, em comparação com aproximadamente 90 minutos do teste convencional (IFI) e 2 a 3 horas do ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA)³⁴.

No Brasil, embora existam no mínimo quatro testes rápidos disponíveis para detecção do antígeno do VSR (TDRAs), eles não são utilizados rotineiramente para identificação do agente etiológico da BVA³⁴. Os resultados dos testes diagnósticos podem se mostrar negativos devido falha na coleta, no armazenamento do material ou por baixo número de cópias virais no organismo do paciente³.

Para detecção do VSR, a secreção respiratória coletada por meio de aspirado de nasofaringe é o material biológico de melhor escolha. Em crianças que estejam em ventilação mecânica, o material poderá ser coletado por aspirado traqueal ou lavado bronco alveolar. A concentração de VSR em secreções respiratórias de crianças e lactentes é maior que em adultos.

Valores quase indetectáveis são encontrados em idosos e pacientes imunocomprometidos que, entretanto, possuem período mais longo de excreção do vírus^{3,36,37}.

Estudo recente comparando os testes mostrou a superioridade do teste rápido QuickVue® para detecção de antígeno (TRDA) em comparação aos teste de IFI (imunofluorescência indireta). O teste rápido apresentou sensibilidade 90% e especificidade de 98,8% enquanto a IFI demonstrou sensibilidade que variou de 73 a 93% e especificidade de 84 a 100%^{34,38}.

Há painéis moleculares de Vírus Respiratórios que permitem identificar mais de 20 tipos diferentes de vírus, porém com custos elevados.

A identificação etiológica, principalmente em crianças hospitalizadas, permite condutas preventivas de transmissão do vírus bem pode contribuir para a redução do uso indevido de medicamentos como corticosteroides e antibióticos em quadros essencialmente virais. As diretrizes nacionais e internacionais não recomendam a pesquisa viral de rotina por não haver evidências significativas do seu benefício e por não indicar prognóstico^{2,3}. Entretanto, foi sugerido anteriormente que a identificação do vírus pode influenciar na redução de prescrição de antibióticos³⁹. A pesquisa do agente também permitiu elucidar que não houve relação entre coinfeções e gravidade da doença²⁹.

A radiografia de tórax é importante no diagnóstico de complicações como pneumotórax, atelectasias, pneumonias ou achados sugestivos de malformações congênitas. As apresentações mais comuns são hiperinsuflação pulmonar e as atelectasias¹⁷. As diretrizes recomendam que radiografias sejam reservadas apenas a pacientes em grave desconforto com necessidade de

internação em UTI ou a pacientes com sinais de complicações como pneumotórax^{2,3,40}.

Exames laboratoriais como hemograma e dosagem de eletrólitos séricos não são recomendados, exceto se suspeita de sepse ou desidratação. A oximetria de pulso é um método não invasivo que permite detectar tanto hipoxemia quanto a resposta à oxigenoterapia, possibilitando que a gasometria arterial seja reservada aos casos de insuficiência respiratória moderada a grave^{1,41}.

1.7 Tratamento

Desde a identificação do principal agente etiológico da bronquiolite viral aguda, muitos são os estudos que abordam possíveis estratégias terapêuticas. Até o presente momento, os resultados são, em geral, controversos ou negativos. Dentre os medicamentos podemos citar: broncodilatadores, corticosteroides, adrenalina, antibióticos, antileucotrienos, inalação com solução salina hipertônica e Heliox (mistura de gás hélio e oxigênio).

Há ainda, nos dias atuais, uma grande dificuldade em definir o melhor tratamento para lactentes com bronquiolite viral aguda devido à inexistência de uma terapia curativa⁷. Algumas drogas foram utilizadas na BVA após promoverem melhora clínica em outra patologia como, por exemplo, corticoides no tratamento da asma. Porém, as diretrizes concordam que a terapia de suporte é a estratégia de escolha na condução dos casos de BVA^{2,40}.

Deve-se dispor de cuidados especiais em pacientes de risco (prematturos, cardiopatas, imunodeprimidos) e menores de dois meses visto que podem evoluir com apnéia e insuficiência respiratória grave^{1,19}.

Atualmente, o tratamento da bronquiolite consiste em oferecer medidas de suporte ao paciente como oxigênio e hidratação^{2,40}.

A oxigenoterapia ainda representa a base do tratamento no paciente hipoxêmico, podendo ser administrada através de máscaras ou cateteres nasais. O advento da oximetria não invasiva permitiu o melhor controle da hipoxemia¹⁷. Manter a hidratação e prevenir aspirações são cuidados essenciais e preconizados nos pacientes com BVA^{2,40}.

A ribavirina é um agente antiviral com ação contra o VSR demonstrada. Entretanto seu uso não é recomendado rotineiramente por apresentar alto custo, efeitos adversos importantes e risco de óbito¹.

Numerosos estudos foram realizados com o intuito de avaliar o uso de broncodilatadores no tratamento da bronquiolite e, até o momento, revisões sistemáticas não encontraram benefícios significativos^{6,42}.

A inalação com solução salina hipertônica tem como objetivos reduzir o edema das vias aéreas, melhorar o clearance mucociliar, reduzir as obstruções por muco e reidratar a superfície das vias aéreas. Esses efeitos fisiopatológicos foram extrapolados do uso desse medicamento em pacientes portadores de fibrose cística⁴³. Porém, esse processo é diferente em pacientes com bronquiolite viral aguda. Embora estudos iniciais tenham demonstrado redução no tempo de internação e melhora no score de gravidade da bronquiolite em lactentes que utilizaram a solução salina, novos estudos apresentaram resultados controversos^{6,44-46}.

Apesar do benefício do uso de corticosteroides em doenças do aparelho respiratório como asma, revisões sistemáticas multicêntricas indicam que o uso isolado de corticosteroides não propicia melhora em casos de bronquiolite viral aguda^{2,47}. Além disso, o uso de corticosteroides na bronquiolite pode prolongar o tempo de excreção do vírus pelo paciente^{2,48}.

O uso de antibióticos é proscrito em pacientes com bronquiolite exceto no caso de infecção bacteriana concomitante (suspeita ou comprovada) ou quando o paciente é submetido a intubação e ventilação mecânica por falência respiratória². Crianças com BVA frequentemente são submetidas ao uso de antibiótico devido febre, baixa idade ou na tentativa de prevenir uma infecção bacteriana secundária. Pesquisas mostram que não houve nenhum benefício no uso de antibióticos em crianças com bronquiolite viral aguda^{2,49,50}.

A aspiração nasofaríngea para remover as secreções respiratórias é uma prática frequente na bronquiolite. Embora a aspiração possa promover alívio temporário da congestão nasal e da obstrução das vias aéreas superiores, um estudo retrospectivo mostrou que aspirações profundas estão associadas com maior tempo de internação em crianças de 2 a 12 meses de idade^{2,51}.

A revisão Cochrane reuniu 9 pesquisas randomizadas quanto à evolução dos pacientes com bronquiolite que receberam fisioterapia respiratória durante a internação. Não foram observados benefícios utilizando as técnicas de vibração e percussão (5 estudos) ou técnicas de expiração passiva (4 estudos)⁵². Um novo estudo utilizando técnica de expiração passiva mostrou uma pequena, mas significativa, redução no tempo de utilização de oxigênio suplementar porém sem outros benefícios^{2,53}.

No âmbito profilático, os resultados são mais promissores. O Palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado para VSR que deve ser administrado via intramuscular, em cinco doses, com intervalo mensal, na estação de maior incidência do vírus sincicial respiratório. Essa profilaxia é de alto custo e indicada, atualmente, apenas para pacientes com risco de desenvolver infecção grave¹.

Com o objetivo de padronizar e melhorar o diagnóstico e o tratamento da bronquiolite viral aguda em crianças, a Academia Americana de Pediatria publicou uma diretriz que relaciona o nível de evidência e o benefício de recomendações em diferentes aspectos da bronquiolite (prevenção, diagnóstico e tratamento)^{2,54}. Desde então, diversos países também elaboraram consensos sobre a bronquiolite viral aguda^{3,40}.

1.8 As Diretrizes

As diretrizes são publicações que orientam sobre o diagnóstico, tratamento e a profilaxia da doença. As diretrizes internacionais mais importantes sobre BVA, na atualidade, são a americana (2014) publicada pela Academia Americana de Pediatria e a do Reino Unido (2015) publicado pelo NICE (National Institute for Health and Care Excellence)^{2,40}. A diretriz nacional vigente foi publicada em 2011, pela Sociedade Brasileira de Pediatria, e indica especificamente o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório³. A diretriz europeia não classifica as recomendações em nível de evidência⁴⁰.

Na Tabela abaixo são apresentadas as recomendações das diretrizes americana, europeia e brasileira para as principais terapêuticas aplicadas no tratamento da bronquiolite viral aguda.

Tabela 1- Recomendações terapêuticas das Diretrizes Internacionais e Brasileira como tratamento da BVA

MEDICAÇÕES	AAP PEDIATRICS 2006*	S. Brasileira PEDIATRIA 2011**	AAP PEDIATRICS 2014***	NICE Reino Unido 2015****
BRONCODILATADORES	Não (exceto se melhora clínica c/medicação ao teste terapêutico). Grau recomendação moderado.	Não. Nível de evidencia A	Não. Grau recomendação forte.	Não.
CORTICOSTERÓIDES	Não usar rotineiramente. Grau recomendação moderado	Não. Nível de evidencia A	Não. Grau recomendação forte	Não.
FLUIDOS ENDOVENOSOS	Sim. (taquidispnéia ou ↓ingesta) Grau recomendação forte	Casos graves ou pacientes IOT. Nível de evidencia D	Sim, se taquidispnéia ou ↓ingesta Grau recomendação forte	Sim, se taquidispnéia ou ↓ingesta
ADRENALINA/EPINEFRINA INALATÓRIA	Não. Grau recomendação: opção	Não. Nível de evidencia A	Não. Grau recomendação forte	Não.
OXIGENIO SUPLEMENTAR	SaO ₂ < 90% Grau recomendação: opção.	Desconforto e/ou cianose e/ou SaO ₂ <92% Nível de evidencia C	Se SaO ₂ <90% Grau recomendação baixo	Se SaO ₂ <92%
SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA 3%	-----	Sim. Com β ₂ , em doses repetidas. Nível de evidencia A	Pode ser utilizada em pacientes hospitalizados. Grau de recomendação moderado	Não.
ANTIBIÓTICO	Não (exceto se inf. bacteriana concomitante) Grau recomendação moderado	Não. Nível de evidencia A	Não (exceto se inf. bacteriana concomitante) Grau recomendação forte	Não (exceto se inf. bacteriana concomitante)

*Diretrizes da Academia Americana de Pediatria 2006⁵⁴

** Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria 2011³

***Diretrizes da Academia Americana de Pediatria 2014²

**** Diretrizes do Instituto Nacional de Saúde (NICE) do Reino Unido 2015⁴⁰

As diretrizes inglesa e brasileira recomendam que o oxigênio suplementar seja utilizado apenas se a saturação se mantiver abaixo de 92%^{3,40}. Para americanos, a o oxigênio suplementar deve ser iniciado somente se a oximetria estiver abaixo de 90%².

Fluidos endovenosos e sondagem nasogástrica estão recomendados somente se a hidratação oral não for possível^{2,40}.

Medicações não são recomendadas pela diretriz inglesa (antibióticos, broncodilatadores, adrenalina, solução salina hipertônica, corticoides)⁴⁰. Entretanto, as diretrizes americana e brasileira consideram que a solução salina hipertônica a 3% pode oferecer benefícios ao paciente durante a internação como redução no tempo de hospitalização^{2,3}.

A aspiração nasofaríngea deve ser evitada pois além de causar desconforto ao paciente, não há estudos que comprovem seu benefício^{2,40}. A fisioterapia também não é recomendada pelas diretrizes porém os ingleses consideram que pacientes com dificuldade de expectoração podem se beneficiar com a mesma^{2,40}.

Embora as recomendações atuais, diversos países ainda ministram terapias desnecessárias aos pacientes com bronquiolite viral aguda. Uma pesquisa envolvendo vários centros de terapia intensiva da Espanha identificou que 77% dos pacientes internados receberam alguma combinação de terapia inalatória, 24,8% receberam corticosteroides e 56,5% antibióticos. A intubação foi realizada em 24,4% dos pacientes⁵⁵.

Um estudo multicêntrico envolvendo serviços de emergência do Canadá, Estados Unidos, Irlanda, Reino Unido, Espanha, Portugal, Austrália e Nova Zelândia apontou que 39% dos pacientes foram internados para o tratamento

da BVA e que 69,8% deles receberam algum tipo de terapêutica não recomendada pelas diretrizes⁵⁶.

Um levantamento realizado pela Universidade de São Paulo (USP) entre 2006 e 2007 mostrou que a identificação do agente etiológico da bronquiolite levou à descontinuação do uso de antibióticos ($p < 0,001$) porém não alterou o uso de corticoides e broncodilatadores aos pacientes internados³⁹.

Uma pesquisa australiana publicada em 2017 mostra que foram prescritos antibióticos para 85% dos pacientes com bronquiolite embora nenhuma diretriz recomende tal terapêutica⁵⁷.

As diretrizes, quando implementadas, podem reduzir drasticamente procedimentos desnecessários. Um estudo realizado na Inglaterra após a intervenção educacional da diretriz europeia (NICE) à equipe médica e de enfermagem, reduziu de 20% para 4% o número de radiografias de tórax, e de 22% para 6% a prescrição de antibióticos⁵⁸.

1.9 Justificativas

A comparação das terapêuticas prescritas a lactentes com infecção por VSR, atendidos em um Hospital Público da cidade de São Paulo, com as diretrizes nacionais e internacionais permite uma análise crítica, cujos resultados podem contribuir para aprimorar as estratégias terapêuticas dos pacientes com infecção por VSR, evitando o uso desnecessários de medicamentos.

Essa análise é pioneira em um serviço público não vinculado à Universidade no Brasil e pretende trazer importantes resultados para direcionar

ações de cuidado com a saúde respiratória da criança no sistema público de saúde.

1.10 Hipótese

Apesar das recomendações preconizadas pelas diretrizes internacionais e nacionais para o tratamento da BVA, o uso de broncodilatadores, corticosteroides e antibióticos é frequente em crianças hospitalizadas com infecção pelo VSR em um hospital público na cidade de São Paulo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Principais

- Realizar uma análise crítica do tratamento instituído para a BVA em um hospital público na cidade de São Paulo, comparativamente ao preconizado pelas diretrizes nacionais e internacionais;
- Analisar o tratamento designado ao paciente segundo idade, sinais e sintomas na admissão e gravidade;
- Analisar as diferenças entre as terapias recebidas pelos pacientes conforme o dia da semana de sua admissão.

2.2 Objetivos Secundários

- Analisar as características demográficas, clínicas e a sazonalidade das infecções por vírus sincicial respiratório.

3. MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, transversal, descritivo e analítico que incluiu uma amostra de conveniência composta por crianças de zero a dois anos, atendidas no Pronto-Socorro Infantil do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo no período de novembro de 2012 a outubro de 2014 e que realizaram a pesquisa para o vírus sincicial respiratório.

3.1 Ambiente de Estudo

O Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual (IAMSPE), é uma autarquia ligada à Secretaria Estadual de Gestão Pública do Estado de São Paulo, cujo objetivo é prestar atendimento médico a 1,3 milhão de funcionários públicos estaduais, seus dependentes e agregados⁵⁹.

O Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” foi inaugurado em 9 de julho de 1961. Possui 721 leitos, 949 médicos, 2.020 profissionais de enfermagem e oferece atendimento de alta complexidade em 51 especialidades médicas⁵⁹.

O Pronto-Socorro de Pediatria do IAMSPE presta atendimento para crianças e adolescentes de zero a 17 anos incompletos. A demanda de atendimento é composta por filhos e dependentes de funcionários públicos estaduais conveniados. A estrutura física do Pronto-Socorro de Pediatria do IAMSPE conta com sala de recepção, cinco salas de atendimento, uma sala equipada para emergências, uma sala para medicação, 9 leitos de observação, sendo um de isolamento. A enfermaria foi recentemente reformada e atualmente conta com 22 leitos. A UTI Pediátrica possui 6 leitos.

Desde a introdução do teste para pesquisa de vírus sincicial respiratório pelo hospital, em setembro de 2012, um dos quartos da enfermaria é destinado ao acolhimento somente de pacientes infectados pelo vírus, reduzindo a disseminação intra hospitalar do mesmo.

3.2 Rotina de Atendimento da BVA no IAMSPE

Segundo a rotina de atendimento do serviço, inicialmente o lactente é recebido na sala de triagem onde o(a) profissional técnico(a) de enfermagem realiza a aferição dos sinais vitais e administração de antitérmicos em caso de febre (temperatura > 38°C).

Em seguida, o paciente é submetido à anamnese e exame físico pelo médico plantonista pediátrico ou pelo residente de pediatria.

Em caso de se tratar de paciente menor de 2 anos, com primeiro episódio de sibilância, o mesmo é encaminhado para pesquisa de vírus sincicial respiratório (VSR), além de receber tratamento de suporte.

A equipe de enfermagem é treinada para coleta do exame, sendo realizado aspirado de nasofaringe seguido de coleta desse material. Para o teste, as amostras podem ser obtidas através de swab nasofaríngeos ou lavagem nasal de pacientes sintomáticos.

As amostras são enviadas imediatamente para o Laboratório do Hospital do Servidor Público Estadual e examinadas por ensaio imunocromatográfico rápido para a detecção qualitativa do antígeno de proteína de fusão do VSR com kit BinaxNOW® da Alere.

O ensaio imunocromatográfico rápido para a detecção qualitativa do antígeno de proteína de fusão do VSR foi padronizado no IAMSPE em setembro de 2012 e desde então é preconizado para todos os pacientes que procuram o Pronto-Socorro Infantil com primeiro episódio de sibilância. O teste é capaz de identificar VSR de ambos subgrupos (A e B). O resultado é apresentado em 15 minutos.

O cartão RSV BinaxNOW® da Alere é um ensaio de membrana imunocromatográfico utilizado para detectar o antígeno da proteína de fusão do VSR em swab com amostras nasofaríngeas e de lavagem nasal. Anticorpo anti-VSR, a Linha da Amostra, é adsorvido sobre uma membrana de nitrocelulose. O anticorpo de controle é adsorvido na mesma membrana como uma segunda tira. Tanto o anti-VSR como os anticorpos de controle são conjugados para visualização de partículas secas sobre um suporte fibroso inerte. A compressa de conjugado resultante e a membrana em tira são combinadas para construir a tira de teste. Esta tira de teste é montada no lado direito de um cartão de teste em cartão articulado em forma de livro.

Para a realização do teste, a amostra a ser testada é adicionada à compressa branca no topo da tira de teste, e o cartão de teste é fechado. O antígeno do VSR presente na amostra reage para limitar o anticorpo conjugado anti-VSR. Os complexos antígeno-conjugados resultantes são capturados pelo anticorpo anti-VSR imobilizado, formando a Linha da Amostra. O anticorpo imobilizado na Linha de Controle captura um conjugado de visualização, formando uma Linha de Controle rosa. A Linha de Controle é azul no cartão que não foi testado.

Os resultados do teste são interpretados pela presença ou ausência de linhas visualmente detectáveis de cor rosa a violeta. Um resultado de teste positivo, lido em 15 minutos, incluirá a detecção de uma Linha de Amostra e de uma Linha de Controle. Um resultado de teste negativo, produzirá apenas uma Linha de Controle, que indica que o antígeno VSR não foi detectado na amostra. Caso a Linha de Controle não apareça ou continue azul, indica um ensaio inválido, quer a Linha da Amostra esteja presente ou não.

Existem 2 subgrupos conhecidos de VSR e ambos contêm a proteína de fusão conservada alvo do Cartão RSV BinaxNOW® da Alere. Seis isolados clínicos do subgrupo A e cinco do subgrupo B são passíveis de identificação por esse teste.

Caso paciente mantenha sinais de desconforto respiratório ou hipoxemia (empregada no serviço como saturação <95%) após primeiro atendimento e reavaliação, procede-se a internação.

Durante o período do estudo, a terapêutica para a bronquiolite viral aguda não era padronizada na instituição.

Os fluidos utilizados no serviço para hidratação e manutenção de lactentes, durante o período do estudo foram a solução cloreto de sódio 0,9% 20ml/kg e soro glicosado 5% para hidratação e suplementação das necessidades calóricas basais quando necessário manter paciente em jejum.

As drogas broncodilatadoras padronizadas no IAMSPE são: fenoterol 5mg/ml (gotas para inalação) e salbutamol 100mcg (spray).

Os corticosteroides padronizados são: metilprednisolona (endovenoso) e prednisolona (oral). A administração ocorreu na dose de 2mg/kg como ataque e 4mg/kg/dia como dose de manutenção.

A adrenalina racêmica não é padronizada no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. A epinefrina 1mg/ml em forma de nebulização sem diluição é a apresentação utilizada pela equipe médica.

Os antibióticos foram utilizados quando havia suspeita de pneumonia bacteriana ou por germes atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*).

A inalação com solução salina hipertônica na concentração 3% foi empregada em pacientes que apresentavam maior desconforto respiratório. Os broncodilatadores eram administrados na sequência a fim de evitar broncoespasmo reflexo.

3.3 Critérios

Critérios de inclusão: pacientes com idade inferior a 2 anos, em vigência de primeiro episódio de sibilância, com resultado positivo para pesquisa de VSR, atendidos no Pronto-Socorro Infantil e posteriormente internados neste mesmo serviço.

Critérios de exclusão: pacientes com diagnóstico ou suspeita de outras infecções associadas na admissão ou durante a internação. Pacientes com comorbidades associadas (síndrome de Down, cardiopatas, fibrose cística e outras) e imunodeprimidos (doença ou droga imunossupressora).

3.4 Delineamento do Estudo

Inicialmente, foi realizado levantamento, junto ao serviço de informática do IAMSPE, das planilhas de todos os testes para pesquisa de vírus sincicial respiratório realizadas no período do estudo em pacientes com idade inferior a dois anos na data do teste. A partir dessas planilhas foram identificados os resultados positivos e negativos para a pesquisa de VSR.

A próxima fase do estudo foi realizada no SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatístico) do Hospital do Servidor Público Estadual, onde foram avaliados os prontuários selecionados, segundo a positividade da pesquisa de VSR.

Os números telefônicos contidos nos prontuários foram registrados e o contato com os responsáveis pelo paciente foi realizado com o objetivo de obter as informações sócio demográficas ausentes nos prontuários.

Os dados levantados dos prontuários dos casos positivos incluíam: nome, registro, telefone, procedência, sexo, cor, data da coleta do exame, idade materna e paterna, prematuridade, número de irmãos, tabagismo materno durante a gestação, tabagistas no domicílio, tempo de internação, amamentação, idade de início na creche, comorbidades, utilização de anticorpo monoclonal (Palivizumabe).

Além dos dados sociodemográficos, foram também coletados dados referentes ao tratamento instituído ao paciente desde a sua admissão no Pronto-Socorro Infantil, até sua alta hospitalar (corticoide, hidratação venosa, antibiótico, inalação hipertônica, inalação com solução fisiológica, inalação com

beta agonistas, inalação com adrenalina, uso de oxigênio, uso de ventilação mecânica e outros).

Os sintomas e sinais vitais desses pacientes no momento da admissão também foram registrados (tosse, febre, sibilância, frequência cardíaca, frequência respiratória, oximetria de pulso, desconforto respiratório e vômitos).

A ficha modelo utilizada para coleta dos dados pode ser visualizada no Anexo 1 .

O tratamento instituído a cada paciente foi avaliado e realizada uma análise crítica do mesmo. A terapêutica adotada foi comparada às diretrizes nacional e internacionais.

3.5 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada inicialmente descrevendo as variáveis categóricas através de suas porcentagens e expressos em proporções. As variáveis contínuas paramétricas foram descritas em média e desvio padrão e as não paramétricas em mediana e intervalo interquartil (IQ). Para o cálculo da razão de chance (OR) foram realizadas regressões de Poisson univariadas e com as variáveis clínicas que se mostraram relevantes com $p < 0,10$ construiu-se um modelo multivariado com regressão logística. Foi fixado $p = 0,05$ para se rejeitar a hipótese de nulidade.

3.6 Aspectos Éticos

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-USP com registro CAPPesp 012/15. O termo de consentimento livre e esclarecido não foi necessário pela natureza retrospectiva deste estudo, baseado em análise de prontuários e resultados de exames.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados Gerais

No período de dois anos, entre 2012 e 2014, foram realizados 321 testes para pesquisa de VSR no pronto socorro de pediatria do IAMSPE nos pacientes de zero a 2 anos com primeiro episódio de sibilância. Dentre eles, 192 amostras não foram selecionadas por apresentarem resultados negativos. Dentre as 129 (40,2%) amostras que apresentaram resultado positivo para a pesquisa de Vírus Sincicial Respiratório, sete foram excluídas do estudo pois os pacientes apresentavam outras comorbidades. As causas da exclusão foram: pneumonia (4 casos), cardiopatia (1 caso) e 2 pacientes foram excluídos por terem se infectado com o VSR durante sua internação por outra patologia. Dois prontuários não foram localizados pelo SAME. Tendo completado, portanto, 1,5% de perdas e 5,4% de exclusões.

A Figura 1 ilustra o diagrama geral da casuística deste estudo.

Figura 1 – Diagrama da casuística estudada

4.2 Sazonalidade

O Gráfico 1 apresenta a distribuição do número de casos de bronquiolite causadas pelo VSR, conforme os meses do ano. É possível notar um aumento no número de casos nos meses de março, abril, maio e junho.

O pico de casos em 2012 não foi identificado, pois os registros nesse ano iniciaram-se no mês de outubro.

Gráfico 1 - Número de casos com resultados positivos para pesquisa de vírus sincicial respiratório de 120 pacientes, segundo a data da coleta da secreção de nasofaringe de novembro/2012 a outubro/2014

4.3 Aspectos Sociodemográficos

Os aspectos sociodemográficos e epidemiológicos dos 120 casos de bronquiolite causada pelo VSR são apresentados na Tabela 2.

Houve um discreto predomínio do sexo feminino e da cor branca.

A maioria dos pacientes teve como cidade de origem a própria capital (São Paulo), nasceu de parto cesárea, a termo, com peso maior que 3.000g e recebeu leite materno, sendo que o tempo de duração do aleitamento materno exclusivo teve mediana de 3,7 meses e o do aleitamento misto de 5,9 meses. A maior parte das crianças possuía irmãos e frequentava creche.

Tabela 2- Características sociodemográficas e epidemiológicas das crianças infectadas pelo VSR entre nov/2012 e out/2014 no IAMSPE

SEXO	N (%)
Feminino	62 (51,6%)
Masculino	58 (48,3%)
COR*	N (%)
Branca	54 (58,1%)
Parda	21 (22,6%)
Preta	18 (19,3%)
Amarela	0 (0%)
Indígena	0 (0%)
PROCEDÊNCIA	N (%)
São Paulo	71 (59,1%)
Guarulhos	8 (6,7%)
Diadema	5 (4,2%)
Itapecerica	4 (3,3%)
Outras cidades	32 (26,6%)
TIPO DE PARTO	
Cesárea	72 (62,6%)
Vaginal	43 (37,4%)
PREMATURIDADE (IG<37semanas)	N (%)
Sim	15 (13,1%)
Não	100 (86,9%)
PESO DE NASCIMENTO	N (%)
< 1500g	4 (3,5%)
1500 - 2000g	6 (5,2%)

2001 – 2500g	6 (5,2%)
2501 – 3000g	21 (18,3%)
>3000g	78 (67,8%)
AMAMENTAÇÃO	N (%)
Sim	83 (84,7%)
Não	15 (15,3%)
DURAÇÃO DO MATERNO (meses)	MD (DP)
Exclusivo	3,7 (4,12)
Misto	5,9 (8,01)
IRMÃOS	N (%)
Sim	73 (78,5%)
Não	20 (21,5%)
NÚMERO DE IRMÃOS	N (%)
1 irmão	42 (58,3%)
2 irmãos	23 (31,9%)
3 irmãos	3 (4,2%)
4 irmãos	2 (2,8%)
>4 irmãos	2 (2,8%)
CRECHE	N (%)
Sim	69 (76,7%)
Não	21 (23,3%)
TABAGISMO NA GESTAÇÃO	N (%)
Sim	05 (5,6%)
Não	85 (94,4%)
TABAGISTAS NO DOMICÍLIO	N (%)
Sim	11 (11,9%)
Não	81 (88,1%)
IDADE NA INTERNAÇÃO (meses)	MDI (IQ)
	6,8 (2,7-12,4)
DIA DE INTERNAÇÃO	N (%)
Dias de Semana	102 (85%)
Fim de Semana	18 (15%)

* A cor dos pacientes foi atribuída por seus pais dentre os cinco grupos definidos pelo IBGE.

4.4 Sinais e Sintomas à Admissão

Os sinais e sintomas apresentados pelo paciente no momento de chegada ao Pronto Socorro Infantil estão representados na Tabela 3.

Tabela 3 - Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes à admissão no IAMSPE, entre nov/2012 e out/2014

Sinais/Sintomas	N (%)
Tosse	116 (96,70%)
Saturação de O ₂ < 95%	88 (76,52%)
Desconforto Respiratório	80 (67,20%)
Sibilância	72 (61,50%)
Febre	42 (35%)
Vômitos	13 (10,80%)

4.5 Tratamento Instituído

O tratamento instituído aos pacientes qualificados para a pesquisa durante todo o tempo de internação hospitalar é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Tratamento instituído às crianças infectadas pelo VSR, entre nov/2012 e out/2014 no IAMSPE

TERAPÊUTICA	N (%)
Internação em UTI	18 (15%)
Ventilação invasiva	09 (7,5%)
Corticosteroides	87 (72,5%)
Fluidos endovenosos	84 (70%)
Adrenalina inalatória	12 (10%)
Solução salina hipertônica inalatória	80 (66,7%)
Broncodilatador inalatório	108 (90%)
Oxigenoterapia	97 (80,8%)
Antibióticos	48 (40%)
Claritromicina	16 (33,3%)
Penicilina	6 (12,5%)
Azitromicina	3 (6,2%)
Ampicilina	2 (4,2%)
Outros	2 (4,2%)
DURAÇÃO DO USO DA TERAPÊUTICA (dias)	MD (DP)
Ventilação invasiva	5,7 (3,38)
Corticosteroides	4,7 (3,25)
Fluidos endovenosos	3,2 (2,1)
Adrenalina inalatória	1,9 (1,3)
Solução salina hipertônica inalatória	4,4 (2,9)
Broncodilatador inalatório	5,2 (3,8)
Oxigênio terapia	4,7 (2,9)
Antibióticos	3,4 (2,97)

Segundo as análises univariadas, o uso de antibióticos foi associado à idade e presença de febre. A idade abaixo de 3 meses diminuiu a chance de receber antibioticoterapia. O uso de antibióticos também foi associado a internação em UTI e ao maior tempo de duração da internação.

O uso de corticosteroide foi associado à idade (< 3 meses também diminuiu a chance de uso de corticosteroide) e a saturação de oxigênio < 95%. Também foi associado a maior tempo de internação.

O uso de broncodilatadores foi associado à saturação < 95% e o uso de solução salina hipertônica inalatória ao maior tempo de internação.

A oxigenoterapia foi associada à saturação < 95% e ao tempo de internação. A análise estatística da associação com internação em UTI não foi possível uma vez que todos os pacientes em UTI receberam oxigenoterapia.

As análises univariadas estão apresentadas nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Análises univariadas das associações entre a terapêutica utilizada e idade, presença de febre, saturação de oxigênio (oximetria de pulso <95%)

Terapêutica*	< 3m			Febre			SatO ₂ < 95%		
	N (%)	OR	p	N (%)	OR	p	N (%)	OR	p
ATB	08 (24,2)	0,37	0,03	24 (57,1)	3	0,006	37 (42)	1	0,91
BD	29 (87,9)	0,74	0,63	38 (90,5)	1,08	0,89	86 (97,7)	15,0	0,001
CE	15 (45,5)	0,17	0,00	30 (71,4)	0,92	0,85	71 (80,7)	3,34	0,01
SSH	25 (75,8)	1,82	0,19	28 (66,7)	1,00	1,00	64 (72,7)	2,13	0,09
Oxigênio	29 (87,9)	2,02	0,23	33 (78,6)	0,80	0,64	79 (89,8)	3,9	0,01
Total	33(100)			42(100)			88(100)		

ATB=antibióticos, BD=broncodilatadores, CE=corticosteroides, SSH=solução salina hipertônica.
Teste de regressão logística

Tabela 6 - Análises univariadas das associações entre a terapêutica utilizada e internação durante finais de semana, internação em Unidade de Terapia Intensiva e tempo de internação

Terapêutica*	FDS*			UTI			T.INT**	
	N (%)	OR	p	N (%)	OR	p	OR	p
ATB	06 (33,3)	0,7	0,53	12 (66,7)	3,6	0,02	2,51	0,00
BD	17 (94,4)	2,05	0,50	16 (88,9)	0,87	0,86	2,13	0,08
CE	13 (72,2)	0,98	0,98	16 (88,9)	3,49	0,11	2,24	0,005
SSH	14 (77,8)	1,91	0,28	11 (61,1)	0,75	0,59	3,58	0,00
Oxigênio	16 (88,9)	2,07	0,35	18 (100)	Nsa	nsa	18	0,00
Total	18 (100)			18 (100)				

*FDS = finais de semana, UTI = Unidade de Terapia Intensiva, SSH= Solução salina hipertônica inalatória.

** Tempo analisado em 3 categorias: < 3 dias, entre 4 e 7 dias e > 7 dias. A OR refere-se à chance de passar de uma categoria para a categoria acima.

Teste de regressão logística

Após os ajustes, por meio das análises multivariadas (Tabela 7), as seguintes associações mantiveram-se significantes de modo independente: o uso de antibióticos manteve-se associado à febre, idade acima de 3 meses e maior tempo de internação. O uso de corticosteroide manteve-se associado à saturação < 95%, e à idade maior que 3 meses e ao maior tempo de internação. A solução salina hipertônica inalatória associou-se à saturação < 95% e à oxigenoterapia manteve-se associada a saturação < 95% e ao maior tempo de internação.

Tabela 7 - Análises Multivariadas das associações das terapêuticas utilizadas com ajuste para variáveis significantes, segundo a análise univariada

USO DE ANTIBIÓTICO		
Variável	OR	p
febre	3,0	0,013
<3m	0,21	0,007
Tempo de internação	2,53	0,003
Internação em UTI	3,44	0,07
USO DE CORTICOSTERÓIDE		
Variável	OR	p
Sat O ₂ < 95%	3,17	0,037
Tempo de internação	2,98	0,004
<3m	0,67	0,000
USO DE SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA INALATÓRIA		
Variável	OR	p
Tempo de internação	3,07	0,000
Sat O ₂ < 95%	1,89	0,201
USO DE BRONCODILATADORES		
Variável	OR	p
< 3m	0,734	0,634
OXIGENIOTERAPIA		
Variável	OR	p
Sat O ₂ < 95%	3,324	0,056
Tempo de internação	12,9	0,000
Teste de regressão logística		

A Tabela 8 apresenta as recomendações das principais intervenções terapêuticas segundo diretrizes vigentes no período do estudo e os índices de utilização dessas terapias na amostra estudada.

A análise comparativa mostra que as prescrições de broncodilatadores e corticosteroide foram elevadas mesmo não sendo rotineiramente recomendadas. O uso de antibioticoterapia também foi elevado, contrariando as recomendações das diretrizes.

Tabela 8 - Comparação do uso do tratamento prescrito aos pacientes internados com BVA no IAMSPE e as recomendações das diretrizes vigentes no período do estudo

MEDICAÇÕES	AAP PEDIATRICS* 2006	S. Brasileira PEDIATRIA** 2011	PRESCRITO NO IAMSPE 2012-2014
BRONCODILATADORES INALATÓRIOS	Não (exceto se melhora clínica c/medicação ao teste terapêutico).	Não.	90%
CORTICOSTERÓIDES	Não usar rotineiramente.	Não.	72,5%
FLUIDOS ENDOVENOSOS	Sim. (taquidispnéia ou ↓ingesta)	Casos graves ou pacientes IOT.	70%
ADRENALINA/EPINEFRINA INALATÓRIA	Não.	Não.	10%
OXIGENIO SUPLEMENTAR	Sat < 90%	Desconforto e/ou cianose e/ou sat<92%	80,8%
SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA 3%	-----	Sim. Com BD, em doses repetidas.	66,7%
ANTIBIÓTICO	Não (exceto se inf. bacteriana concomitante)	Não.	40%

*Diretrizes da Academia Americana de Pediatria 2006⁵⁴

** Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria 2011³

Tabela 9 - Comparação do uso do tratamento prescrito aos pacientes internados com BVA no IAMSPE e as recomendações das principais diretrizes atuais

MEDICAÇÕES	AAP PEDIATRICS 2006*	S. Brasileira PEDIATRIA 2011**	AAP PEDIATRICS 2014***	NICE Reino Unido 2015****	IAMSPE 2012-2014
BRONCODILATADORES	Não (exceto se melhora clínica ao teste terapêutico). GR: moderado.	Não. Nível de evidencia A	Não. GR: forte.	Não.	90%
CORTICOSTEROIDES	Não usar rotineiramente. GR: moderado	Não. Nível de evidencia A	Não. GR: forte	Não.	72,5%
FLUIDOS ENDOVENOSOS	Sim. (taquidispneia ou ↓ingesta) GR: forte	Casos graves ou pacientes IOT. Nível de evidencia D	Sim, se taquidispneia ou ↓ingesta GR: forte	Sim, se taquidispneia ou ↓ingesta	70%
ADRENALINA/EPINEFRINA INALATÓRIA	Não. GR: opção	Não. Nível de evidencia A	Não. GR: forte	Não.	10%
OXIGENIO SUPLEMENTAR	SaO ₂ < 90% GR: opção.	Desconforto e/ou cianose e/ou SaO ₂ <92% Nível de evidencia C	Se SaO ₂ <90% GR: baixo	Se SaO ₂ <92%	80,8%
SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA 3% INALATÓRIA	-----	Sim. Com β2, em doses repetidas. Nível de evidência A	Pode ser utilizada em pacientes hospitalizados. GR: moderado	Não.	66,7%
ANTIBIÓTICO	Não (exceto se inf. bacteriana concomitante) GR: moderado	Não. Nível de evidencia A	Não (exceto se inf. bacteriana concomitante) GR: forte	Não (exceto se inf. bacteriana concomitante)	40%

*Diretrizes da Academia Americana de Pediatria 2006⁵⁴;

** Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria 2011³;

***Diretrizes da Academia Americana de Pediatria 2014²;

**** Diretrizes do Instituto Nacional de Saúde (NICE) do Reino Unido 2015⁴⁰;

GR: grau de recomendação.

5. DISCUSSÃO

O estudo que analisou a conduta instituída a lactentes com bronquiolite por VSR, em um hospital público na cidade de São Paulo, mostrou elevadas taxas de prescrições de broncodilatadores, corticosteroides e antibióticos, contrariando as recomendações das principais diretrizes vigentes no período de internação desses pacientes^{3,54,60}.

Foram incluídos apenas aqueles lactentes com diagnóstico de BVA e resultado positivo para VSR em pesquisa de secreção respiratória em amostra de nasofaringe. Isso possibilitou uma boa comparação com as diretrizes que são direcionadas para o tratamento da BVA cujo agente etiológico seja o VSR, pois é o principal agente causal e tem para ele direcionada grande parte dos estudos sobre tratamento da BVA^{2,3,6,40,54,60}.

A identificação de vírus sincicial respiratório presente em secreção respiratória em 40,2% dos casos de BVA foi compatível com os dados da literatura, uma vez que o estudo incluiu lactentes hospitalizados por um período de dois anos, mesmo fora da sazonalidade do VSR, o que diminui a positividade final da pesquisa etiológica para esse agente^{14,61}.

Os testes para diagnóstico etiológico da BVA são cada vez mais acurados e acessíveis. Os testes de detecção imunocromatográfico, como os utilizados no presente estudo estão disponíveis, atualmente, em número crescente de serviços clínicos. Estudo recente comparando teste rápido (TDRA) com imunofluorescência (IFI) mostrou que o primeiro é um teste confiável, rápido, seguro e que pode ser realizado pelo próprio médico. Todos os parâmetros analisados foram altos (sensibilidade 90%, especificidade 98,8%, VPP 99,3% e VPN 94,6%)³⁴.

As características sociodemográficas encontradas são compatíveis com a população de lactentes nascidos a termo na cidade de São Paulo, assim como as taxas de aleitamento materno^{62,63}. Também a apresentação clínica com predomínio de tosse, hipoxemia, desconforto respiratório e sibilos é característica da BVA por VSR com gravidade de moderada a alta. A necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva e ventilação mecânica estão em consonância com outros estudos brasileiros que apontaram taxas de internação em UTI entre 6% e 17% com necessidade de ventilação invasiva entre 2,8% e 7%^{16,39,64}.

O discreto predomínio do sexo feminino difere da maior parte dos estudos de bronquiolite nos quais é comum o discreto predomínio dos meninos. Esse resultado pode ter sido aleatório ou ocasionado por características específicas do serviço que não foram identificadas. Da mesma forma a idade dos lactentes foi um pouco acima do esperado (6,8 meses), uma vez dois terços das hospitalizações de crianças infectadas pelo VSR ocorre antes dos 5 meses de vida^{7,32}. Estudo anterior, realizado na capital São Paulo, classificou o VSR como o patógeno mais frequente encontrado em crianças hospitalizadas por doença respiratória grave. As crianças afetadas eram predominantemente lactentes do sexo masculino com bronquite e pneumonias focais. A média de idade das crianças infectadas pelo VSR foi de 4,5 meses e das não infectadas foi de 11 meses¹⁴.

Análise que comparou as condutas instituídas em dias de semana ou aos finais de semana foi realizada considerando possíveis diferenças nas características dos profissionais que trabalham em regimes diferentes, ou seja, que trabalham durante todos os dias da semana ou sob forma de plantões,

segundo escala. A homogeneidade das condutas encontrada mostra um padrão semelhante independentemente do regime de trabalho das equipes.

Para análise crítica do tratamento instituído aos pacientes do estudo, foram selecionadas 4 diretrizes, (Academia Americana de Pediatria 2006 e 2014, Sociedade Brasileira de Pediatria 2011 e Reino Unido 2015). Entretanto, visto que os dados coletados repousam no período de 2012 a 2014, a apreciação da conduta adotada deve se pautar principalmente sobre a diretriz brasileira 2011 e americana de 2006^{3,54}.

Segundo as diretrizes, os fluidos endovenosos são reservados a pacientes com baixa ingesta e/ou taquidispneia com risco de aspiração^{3,54}. A elevada taxa de prescrição de fluidos aos pacientes da amostra está em concordância com a gravidade dos pacientes e sua necessidade de internação.

As indicações de oxigênio umidificado suplementar apresentam algumas variações. Segundo as diretrizes europeia e brasileira, a oxigenoterapia está indicada na bronquiolite quando saturação de oxigênio estiver menor que 92%^{3,40}. Já, segundo a mais recente diretriz americana, é para valores menores que 90%². No IAMSPE, o valor de referência para administração de oxigênio suplementar foi saturação de oxigênio menor que 95%, no período do estudo. Os resultados sugerem que a adoção do nível mais elevado de saturação de oxigênio como indicativo de gravidade pode ter influenciado na taxa de prescrição de oxigenoterapia e no tempo de internação desses pacientes. É possível que, se adotadas as recomendações nacionais e internacionais, a taxa de hospitalização das crianças fosse menor; assim como o tempo de hospitalização.

Também o uso de corticosteroides foi independentemente associado aos níveis de saturação de oxigênio. Dessa forma, o excesso de prescrição de corticosteroide pode ter sido influenciado pela gravidade do quadro respiratório que, por sua vez, pode ter sido superestimado pela adoção do nível de saturação menor que 95%.

De fato, os corticosteroides foram administrados à maioria dos pacientes do estudo sendo que além da oximetria de pulso, também a idade inferior a 3 meses associou-se à prescrição da medicação. O uso de corticosteroides não é preconizado por nenhum consenso sobre bronquiolite viral aguda^{2,3,40}. Diversos estudos excluíram os benefícios do uso sistêmico ou inalatório da medicação na redução do tempo ou das taxas de internação^{47,65}. É possível que haja algum benefício para casos graves e sob ventilação mecânica, como sugerido pelo estudo de Van Woensel et al. que mostrou que a dexametasona (0,15mg/kg de 6/6horas por 48 horas) pode ser favorável nesses casos⁶⁶.

No presente estudo, a idade inferior a 3 meses foi um aspecto protetor para o uso de corticosteroide. Isso sugere que a etiologia por VSR tenha sido menos associada às crises de chiado nas crianças mais velhas, nas quais os quadros de asma podem trazer algum grau de confusão e influenciar na prescrição de corticosteroide. Interessante que, mesmo no presente estudo no qual a etiologia foi determinada, o uso de corticosteroide foi acentuado. Essa conduta foi anteriormente observada em estudos nacionais e internacionais^{39,67,68}. É possível que o processo inflamatório envolvido na patogenia da BVA e a semelhança da apresentação clínica com a crise asmática condicionem esse uso, mesmo com as recomendações das diretrizes contrárias a isso^{2,3,40,54}.

O uso de broncodilatadores inalatórios foi elevado, tendo chegado a 90% a taxa de pacientes que fizeram uso dessa medicação durante a hospitalização. O valor da oximetria de pulso menor que 95% foi fator que associou-se à prescrição da droga, porém essa associação não se mostrou independente após ajustes para confundidores, o que sugere que a indicação, independente de outras variáveis, foi indiscriminada nos lactentes com diagnóstico de BVA por VSR. A diretriz americana de 2006 permite lançar mão do uso do medicamento como teste terapêutico e mantê-lo em caso de resposta clínica satisfatória⁵⁴. Um estudo multicêntrico envolvendo 28 estudos sobre beta agonistas e 1912 pacientes, mostrou que essa droga não reduz a taxa de hospitalização e nem o tempo de internação⁶⁹. Embora os broncodilatadores possam promover uma melhora respiratória transitória graças ao seu efeito sobre a mucosa brônquica, não foi demonstrado benefício clínico significativo que recomende atualmente o seu uso na BVA⁷⁰. As diretrizes espanholas e italianas consideram que os broncodilatadores inalatórios poderiam ser testados uma vez no início do tratamento, principalmente caso o paciente tenha um histórico pessoal ou familiar de atopia, asma ou eczema^{71,72}. As diretrizes recentes, da mesma forma, não recomendam o uso de beta agonistas em crianças com bronquiolite^{2,40}.

Assim como os broncodilatadores de forma geral, a adrenalina inalatória não é recomendada pelas diretrizes para o tratamento da BVA^{3,54}. A epinefrina 1mg/ml em forma de nebulização, sem diluição, foi administrada a 10% dos pacientes sendo, na maioria das vezes, como forma de prevenir a laringite pós extubação. Assim sendo, a medicação não foi amplamente utilizada para a terapêutica da BVA, estando em acordo com as diretrizes. Revisão sistemática

da Cochrane não demonstrou redução do tempo de internação por bronquiolite com o uso de adrenalina ou outro benefício⁷³. Um estudo multicêntrico escandinavo com pacientes internados recebendo doses de epinefrina diárias não apresentou diferença no tempo de hospitalização quando comparadas ao placebo⁷⁴. Nenhuma diretriz atual recomenda utilização de adrenalina no tratamento da BVA^{2,40}.

A solução salina hipertônica 3% inalatória foi prescrita à maioria dos pacientes do estudo. Após ajustes para confundidores, a prescrição de dessa medicação manteve-se associada aos baixos níveis de saturação de oxigênio. Conforme mencionado acima, é possível que a adoção do nível de 95% para a saturação tenha induzido a um maior uso da solução salina hipertônica. A diretriz nacional preconizava, à época, o uso de solução salina hipertônica em associação com broncodilatadores a fim de evitar o broncoespasmo reflexo³. O que fundamentou essa indicação foi a possibilidade de promover um fluxo osmótico em direção ao muco presente nas vias aéreas e melhorar o batimento celular⁴³. Apesar da inalação hipertônica ser capaz de promover benefícios em pacientes portadores de fibrose cística, o mesmo não é observado na BVA⁶. Em princípio, a utilização desse medicamento no tratamento da bronquiolite foi visto de maneira promissora chegando-se a identificar redução no tempo de internação e no score de gravidade⁴⁴. Entretanto, novos estudos mostraram resultados conflitantes e a recomendação da inalação com solução salina hipertônica passou a apresentar recomendações diferentes em diversas diretrizes atuais^{6,45,46}. Atualmente, as diretrizes americanas e espanhola recomendam a prescrição em neonatos hospitalizados^{2,72}. Britânicos não recomendam solução salina hipertônica inalatória a pacientes com BVA⁴⁰. A

recente publicada diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria (2017) refere que a inalação hipertônica pode melhorar os sintomas em pacientes hospitalizados há mais de 3 dias mas reafirma que o uso da medicação em pacientes com bronquiolite aguda ainda precisa ser definido⁷⁵.

O uso de antibióticos é proscrito em todas as diretrizes exceto para casos graves com necessidade de ventilação mecânica ou infecção bacteriana concomitante (confirmada ou forte suspeita)^{2,3,40}. Contrariando as recomendações, antibióticos de amplo espectro foram administrados a 40% dos pacientes internados com infecção por VSR. A presença de febre na admissão foi um fator que favoreceu a prescrição desse medicamento, no entanto, estudos indicam que a possibilidade de febre estar associada a uma coinfeção bacteriana grave é muito pequena na BVA, não se justificando a introdução do antimicrobiano⁷⁶⁻⁷⁸. No presente estudo, a idade menor de 3 meses foi protetora para o uso de antibióticos. Tecendo o mesmo raciocínio que foi aplicado anteriormente para a associação entre corticosteroide e idade, é possível que o diagnóstico de pneumonia associada tenha sido mais suspeitado nas crianças mais velhas, enquanto que os quadros de BVA como diagnóstico único tenham sido mais associados ao lactente jovem.

A aplicação das diretrizes, com treinamento da equipe médica e de enfermagem parece ser a medida mais eficaz na redução de terapêuticas impróprias. Após a aplicação das diretrizes americanas de 2006, houve uma redução de 46% no volume de broncodilatadores prescritos e 12% no número de pacientes que receberam essa medicação segundo pesquisa nesse país⁷⁹. Um estudo multicêntrico realizado em 21 hospitais mostrou queda de 68% na prescrição de corticosteroides, de 29% no uso de broncodilatadores e de 44%

na realização de radiografias. Houve também redução no tempo de internação de 5 horas⁶⁸.

No serviço em que o presente estudo foi realizado, não houve orientação prévia, formalmente executada para os profissionais ou implantação de protocolos clínicos, segundo as recomendações das diretrizes vigentes à época. O uso de diversos medicamentos foi inadvertido, não se justificando nem mesmo pela gravidade dos pacientes. Essa prática gera aumento dos gastos hospitalares e submissão de crianças a drogas desnecessárias⁸⁰. Exemplo de não seguimento das diretrizes, um estudo multicêntrico realizado no Canadá mostrou que 79,7% das crianças com suspeita de bronquiolite receberam broncodilatadores durante a admissão no pronto socorro e que essa droga foi mantida em 94,4% dos pacientes que foram internados. Corticosteroides foram administrados a 30,8% dos lactentes no pronto socorro e a 50,3% dos hospitalizados e 60,2% deles realizaram radiografia de tórax⁶⁷.

Os resultados apresentados formam um panorama possível de ser modificado. A depender apenas da equipe médica individualmente, os resultados são modestos. Pesquisa realizada no Reino Unido após a publicação das diretrizes inglesas (NICE) constatou que apenas 35% dos médicos generalistas leram as recomendações e somente 25% afirmaram terem mudado sua conduta desde a publicação⁸¹. No entanto, uma intervenção, em uma unidade pediátrica da Inglaterra, com treinamento da equipe médica e de enfermagem segundo as diretrizes inglesas, resultou em diminuição na prescrição de antibióticos de 22% para 6% e de broncodilatadores de 30% para 16%⁵⁸.

Não foi possível avaliar a influência do tempo de formação e graduação do médico responsável por cada conduta. Possivelmente, esse aspecto não causou viés importante na análise dos resultados pois segundo a rotina do serviço, as condutas são decididas pelo corpo clínico que é homogêneo, no que se refere à abordagem de crianças com bronquiolite, especialmente pela alta frequência dessa enfermidade e pela experiência da equipe no âmbito clínico e de pesquisa nessa área de conhecimento. Corroborando essa afirmação, as condutas tomadas durante dias da semana e plantões de finais de semana foram semelhantes.

Outro aspecto que pode contribuir para a conduta é a disponibilidade dos testes para identificação da etiologia da BVA. Apesar de as diretrizes não apontarem para a necessidade de confirmação etiológica da BVA para implantação de condutas, ainda há controvérsias uma vez que alguns estudos mostram impacto do diagnóstico etiológico^{39,82}.

Stollar et col. sugerem que a identificação etiológica tem pouca influência no prognóstico. Esses autores mostraram que a pesquisa para vírus teve baixa especificidade na identificação de paciente de risco para hospitalização, maior tempo de internação e necessidade de suplementação de oxigênio⁸³. Entretanto, um estudo realizado no Hospital Universitário da USP em São Paulo, observou que, após a realização da pesquisa para vírus respiratório, houve suspensão na prescrição de antibióticos de 32,2% dos pacientes com teste positivo para algum vírus e de 9,2% dos pacientes com resultado negativo. Essa suspensão de medicamentos não foi observada para o uso de corticoides e broncodilatadores³⁹.

É possível que a identificação do agente viral sirva como acreditação do diagnóstico da Bronquiolite Viral Aguda e que, somada à condução do tratamento segundo as diretrizes nacionais e internacionais, possa promover o suporte adequado ao paciente sem a prescrição de medicamentos desnecessários. Para o uso efetivo das diretrizes, a implantação de protocolos locais e treinamento de equipe parecem ser possíveis soluções⁵⁸.

6. CONCLUSÕES

As frequências das prescrições de beta agonista inalatório, corticosteroides e antibióticos foram elevadas comparadas às diretrizes nacionais e internacionais. Os broncodilatadores foram a terapêutica mais utilizada e não apresentaram associação independente com outra variável, o que sugere seu uso indiscriminado na BVA. O uso de corticosteroide foi associado à gravidade segundo a saturação de oxigênio e ao maior tempo de internação. Também a antibioticoterapia foi associada a gravidade, segundo a presença de febre e necessidade de UTI. A idade abaixo de 3 meses foi associada a menor uso de corticosteroides e antibióticos. O uso de solução salina hipertônica inalatória foi compatível com a diretriz brasileira vigente à época, porém elevado em relação às diretrizes internacionais. Essa conduta foi associada à gravidade do quadro respiratório.

O dia da semana em que o paciente foi admitido não interferiu na conduta.

As características clínicas e demográficas dos pacientes e a sazonalidade foram compatíveis com a BVA clássica, porém houve discreto predomínio do sexo feminino e idade média um pouco mais elevada.

ANEXO 1

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS:

NOME: _____

REGISTRO HOSPITALAR: _____

TELEFONE DE CONTATO: _____

PROCEDENCIA: _____

DN: __/__/__ SEXO: _____ COR: _____

DATA DA INTERNAÇÃO: __/__/__ ALTA: __/__/__

DATA DA COLETA DO EXAME PARA VSR: __/__/__

IDADE NO DIA DA INTERNAÇÃO: _____

DIAGNOSTICO DE INTERNAÇÃO: _____

TEMPO DE INTERNAÇÃO: _____

MAE: _____ ANOS PROFISSAO: _____ ATOPIA: _____

PAI: _____ ANOS PROFISSAO: _____ ATOPIA: _____

TABAGISMO DURANTE GESTACAO? () SIM () NAO _____

POSSUI IRMÃOS? () NÃO () SIM QUANTOS? _____

PREMATURO? () SIM () NÃO TIPO DE PARTO: _____

UTILIZOU PALIVIZUMABE? () NÃO () SIM QUANTAS DOSES? _____

AMAMENTOU? () NÃO () SIM Por quanto tempo: _____

CRECHE/ ESCOLA? () NÃO () SIM DESDE DE: _____

TABAGISTAS NO DOMICÍLIO? () SIM () NÃO

UTILIZOU DURANTE A INTERNAÇÃO:

- CORTICOIDE? () SIM () NÃO Tempo de uso? _____ () VO () EV

-HIDRATCAO VENOSA () SIM () NAO Tempo de uso? _____

-ANTIBIOTICO? () SIM () NÃO Tempo de uso? _____ () VO () EV
Qual? _____

- INALAÇÃO HIPERTONICA? () SIM () NÃO Tempo de uso? _____

-INALAÇÃO C/ SOLUÇÃO FISIOLÓGICA? () SIM () NÃO Tempo de uso? ____

-B2 (FENOTEROL/ SALBUTAMOL)? () SIM () NÃO Tempo de uso? ____

-INALAÇÃO COM ADRENALINA? () SIM () NÃO

-OXIGENIO UMIDIFICADO? () SIM Quantos dias? _____ () NÃO

- VENTILAÇÃO MECÂNICA: () SIM Tempo de uso? ____ () NÃO

PROCUROU ATENDIMENTO NOS 30 DIAS SEGUINTE? () SIM () NAO

INTERNACAO NO PSI :

INTERNACAO NA ENFERMARIA:

SINAIS E SINTOMAS NA ADMISSAO	
TOSSE	
FEBRE	
SIBILANCIA	
FC	
FR	
SATURACAO	
DESCONFORTO RESPIRATORIO	
VOMITOS	

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vieira SE, Stein RT. Bronquiolite viral aguda. In: Rodrigues JC, Adde FV, Filho LVR. *Doenças Respiratorias*. São Paulo: Manole; 2008. p. 249-263
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraqa NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zorc JJ, Stanko-Lopp D, Brown MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles S 3rd, Hernandez-Cancio S; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-502.
3. Durigon GS, Weckx LY, Kfourir R. *Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR)*. 2011; 1-33.
4. Mejias A, Ramilo O. Defining the burden of respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):517-9.
5. Luo G, Stone BL, Johnson MD, Nkoy FL. Predicting Appropriate Admission of Bronchiolitis Patients in the Emergency Department: Rationale and Methods. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(1):e41.
6. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389(10065):211-24.
7. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62-72.
8. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282(15):1440-6.
9. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1065-9.

10. www.datasus.gov.br/
11. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013;132(1):28-36.
12. Freitas AR, Donalisio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(5):294-301.
13. 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(6):531-43.
14. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, 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(3):125-31.
15. Ferronato AE, Gilio AE, Vieira SE. Respiratory viral infections in infants with clinically suspected pertussis. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):549-53.
16. DallÓnder J LC, Sechi FL, Sander MB, Eckert GU. Profile of patients admitted in an intensive Care Unit for acute viral bronchiolitis in a South Brazilian children's hospital. *Revista da AMRIGS*. 2014; 58(2):130-4.
17. Fisher GB. Bronchiolite viral aguda. In: Rozov T. *Doenças pulmonares em Pediatria*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 299-303.
18. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1917-28.

19. Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. 4a ed. Philadelphia: Lippincott-Raveen Publishers; 2001.
20. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, Chetcuti P, Shaw N, Woods A, Boorman J, Coles S, Turner J, Russell G. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2001;85(6):463-8.
21. Vieira SE, Gilio AE, Miyao CR, Pahl MM, Lotufo JP, Hein N, Betta SL, Durigon EL, Botosso V, Ejzenberg B, Okay Y. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in a pediatric ward. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(7):468-9.
22. Adamson P. The Child Care Transition. Florença: *UNICEF*; 2008. p. 1-33.
23. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, Morin LL, Heil L, Minton PA, Woodward K, Liu Z, Hartert TV, Williams JV. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):950-5.
24. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(2):111-8.
25. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, Espinola JA, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(8):700-6.

-
26. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, Berardi R, Moretti C. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010;95(1):35-41.
27. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, Casas I. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):883-7.
28. Souza AP, Leitão LA, Luisi F, Souza RG, Coutinho SE, Silva JR, Mattiello R, Pitrez PM, Stein RT, Pinto LA. Lack of association between viral load and severity of acute bronchiolitis in infants. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):261-5.
29. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, do Sacramento PR, Botosso VF, Oliveira DB, Marinheiro JC, Vieira SE, Hársi CM, Durigon EL. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):307-13.
30. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling RSV: still crazy after all these years. *Virus Res* 2011; 162: 80-99
31. Vieira SE, Gilio AE, Durigon EL, Ejzenberg B. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in infants: the role played by specific antibodies. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(6):709-16.
32. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, Poehling KA, Szilagyi PG, Griffin MR, Williams JV, Zhu Y, Grijalva CG, Prill MM, Iwane MK. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132(2):e341-8.
33. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor

for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr*. 2012;12:81.

34. Mesquita FDS, Oliveira DBL, Crema D, Pinez CMN, Colmanetti TC, Thomazelli LM, Gilio AE, Vieira SE, Martinez MB, Botosso VF, Durigon EL. Rapid antigen detection test for respiratory syncytial virus diagnosis as a diagnostic tool. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(3):246-52.

35. Pecchini R, Berezin EN, Felício MC, Passos SD, Souza MC, Lima LR, Ueda M, Matsumoto TK, Durigon EL. Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(6):476-9.

36. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr*. 1976;89(1):11-5.

37. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1979;300(10):530-4.

38. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(12):3738-49.

39. Ferronato Â, Gilio AE, Ferraro AA, Paulis M, Vieira SE. Etiological diagnosis reduces the use of antibiotics in infants with bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(9):1001-6.

40. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE - National Institute for Health and Care Excellence; 2015. Disponível em: <http://nice.org.uk/Guidance/ng9>

41. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr* (Rio J). 2006;82(3 Suppl):S67-74.
42. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD001266.
43. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(1):36-40.
44. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, Priel IE. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*. 2003;123(2):481-7.
45. Flores P, Mendes AL, Neto AS. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(4):418-25.
46. Teunissen J, Hochs AH, Vaessen-Verberne A, Boehmer AL, Smeets CC, Brackel H, van Gent R, Wesseling J, Logtens-Stevens D, de Moor R, Rosias PP, Potgieter S, Faber MR, Hendriks HJ, Janssen-Heijnen ML, Loza BF. The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2014;44(4):913-21.
47. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, Johnson DW, Klassen TP, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD004878.

48. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, Cohen HJ. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986;315(2):77-81.
49. Greenes DS, Harper MB. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(3):258-61.
50. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD005189.
51. Mussman GM, Parker MW, Statile A, Sucharew H, Brady PW. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr*. 2013;167(5):414-21.
52. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD004873.
53. Sánchez Bayle M, Martín Martín R, Cano Fernández J, Martínez Sánchez G, Gómez Martín J, Yep Chullen G, García García MC. Chest physiotherapy and bronchiolitis in the hospitalised infant. Double-blind clinical trial. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(1):5-11.
54. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.
55. Flores-González JC, Mayordomo-Colunga J, Jordan I, Miras-Veiga A, Montero-Valladares C, Olmedilla-Jodar M, Alcaraz-Romero AJ, Eizmendi-Bereciartua M, Fernández-Carrión F, Santiago-Gutierrez C, Aleo-Luján E, Perez-Quesada S, Yun-Castilla C, Martín C, Navarro-Mingorance Á, Goni-

Orayen C. Prospective Multicentre Study on the Epidemiology and Current Therapeutic Management of Severe Bronchiolitis in Spain. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2565397.

56. Schuh S, Babi FE, Dalziel SR, Freedman SB, Macias CG, Stephens D, Steele DW, Fernandes RM, Zemek R, Plint AC, Florin TA, Lyttle MD, Johnson DW, Gouin S, Schnadower D, Klassen TP, Bajaj L, Benito J, Kharbanda A, Kuppermann N. Practice Variation in Acute Bronchiolitis: A Pediatric Emergency Research Networks Study. *Pediatrics*. 2017;140(6).

57. McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, Glasziou PP, Looke DF, Britt HC, Del Mar CB. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust*. 2017;207(2):65-9.

58. Breakell R, Thorndyke B, Clennett J, Harkensee C. Reducing unnecessary chest X-rays, antibiotics and bronchodilators through implementation of the NICE bronchiolitis guideline. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):47-51.

59. www.iamspe.sp.gov.br

60. Seliem W, Sultan AM. Heliox delivered by high flow nasal cannula improves oxygenation in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):56-61.

61. Papenburg J, Buckeridge DL, De Serres G, Boivin G. Host and viral factors affecting clinical performance of a rapid diagnostic test for respiratory syncytial virus in hospitalized children. *J Pediatr*. 2013;163(3):911-3.

-
62. Barros F, Silveira M, Matijasevich A, Victora C. Pesquisa para estimar a prevalencia de nascimentos pre termo no Brasil e explorar possíveis causas. UNICEF Brasil. 2013. 1-18. Disponível em <http://www.unicef.org>
63. Sena MC, Silva EF, Pereira MG. Prevalence of breastfeeding in Brazilian capital cities. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2007;53(6):520-4.
64. Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, Rodrigues JC, Abramovici S, Silva Filho LV. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics* (Sao Paulo). 2010;65(11):1133-7.
65. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Majahan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, Ruddy RM, Malik B, Nelson KA, Bregstein JS, Brown KM, Denenberg MN, Lillis KA, Cimpello LB, Tsung JW, Borgialli DA, Baskin MN, Teshome G, Goldstein MA, Monroe D, Dean JM, Kuppermann N. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2007;357(4):331-9.
66. van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, Jansen NJ, van Gestel JP, Markhorst DG, van Vught AJ, Bos AP, Kimpen JL. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax*. 2003;58(5):383-7.
67. Plint AC, Taljaard M, McGahern C, Scott SD, Grimshaw JM, Klassen TP, Johnson DW. Management of Bronchiolitis in Community Hospitals in Ontario: a Multicentre Cohort Study. *CJEM*. 2016;18(6):443-52.
68. Ralston SL, Garber MD, Rice-Conboy E, Mussman GM, Shadman KA, Walley SC, Nichols E. A Multicenter Collaborative to Reduce Unnecessary Care in Inpatient Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2016;137(1).

-
69. Vincent JO, Lo HY, Wu S. Bronchiolitis Care in the Hospital. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(4):246-52.
70. Ravaglia C, Poletti V. Recent advances in the management of acute bronchiolitis. *F1000Prime Rep*. 2014;6:103.
71. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, Romagnoli C, Colonna P, Biondi A, Biban P, Chiamenti G, Bernardini R, Picca M, Cappa M, Magazzu G, Catassi C, Urbino AF, Memo L, Donzelli G, Minetti C, Paravati F, Di Mauroe G, Festini F, Esposito S, Corsello Gt al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014;40:65.
72. Working Group of Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis. Quality plan for Spanish national healthcare system of the Spanish Ministry for Health and Social Policy; Catalan Agency for Health Technology Assessment; 2010. Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare system: CAHTA n. 2007/05.
73. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, Klassen TP, Patel H, Fernandes RM. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD003123.
74. Skjerven HO, Hunderi JO, Brüggmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, Haavaldsen M, Kvenshagen B, Lunde J, Rolfsjord LB, Silva C, Vikin T, Mowinckel P, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2286-93.

-
75. Kfoury RA, Sadeck LS et al. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2017. Disponível em: [http:// www.sbp.com.br](http://www.sbp.com.br)
76. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):328-33.
77. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, Schor J, Bank D, Fefferman N, Shaw KN, Kuppermann N. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1728-34.
78. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2003;112(2):282-4.
79. Ralston S, Garber M, Narang S, Shen M, Pate B, Pope J, Lossius M, Croland T, Bennett J, Jewell J, Krugman S, Robbins E, Nazif J, Liewehr S, Miller A, Marks M, Pappas R, Pardue J, Quinonez R, Fine BR, Ryan M. Decreasing unnecessary utilization in acute bronchiolitis care: results from the value in inpatient pediatrics network. *J Hosp Med*. 2013;8(1):25-30.
80. King WJ, Le Saux N, Sampson M, Gaboury I, Norris M, Moher D. Effect of point of care information on inpatient management of bronchiolitis. *BMC Pediatr*. 2007;7:4.
81. Carande EJ, Cheung CR, Pollard AJ, Drysdale SB. Change in viral bronchiolitis management in primary care in the UK after the publication of NICE guideline. *Thorax*. 2018.
82. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(9):CD006452.

-
83. Stollar F, Alcoba G, Gervaix A, Argiroffo CB. Virologic testing in bronchiolitis: does it change management decisions and predict outcomes? *Eur J Pediatr*. 2014;173(11):1429-35.