

Angela Esposito Ferronato

**Influência do diagnóstico etiológico viral
sobre a conduta, em lactentes
hospitalizados, com diagnóstico de
bronquiolite aguda**

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

Programa de Pediatria
Orientadora: Profa. Dra. Sandra Elisabete Vieira

São Paulo
2011

Angela Esposito Ferronato

**Influência do diagnóstico etiológico viral
sobre a conduta, em lactentes
hospitalizados, com diagnóstico de
bronquiolite aguda**

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

Programa de Pediatria
Orientadora: Profa. Dra. Sandra Elisabete Vieira

Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 dezembro de 2010

Versão original está disponível na Biblioteca FMUSP

São Paulo
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ferronato, Angela Esposito

Influência do diagnóstico etiológico viral sobre a conduta, em lactentes hospitalizados, com diagnóstico de bronquiolite aguda / Angela Esposito Ferronato. -- São Paulo, 2011.

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

Programa de Pediatria.

Orientadora: Sandra Elisabete Vieira.

DEDICATÓRIA

“Aos meus filhos, Roberta e Giovanni,
ao meu esposo Roberto, ao meu pai
Adolfo (*in memoriam*) e à minha mãe,
Anisia, com carinho”

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Sandra Elisabete Vieira, pela amizade, pelo carinho, confiança e dedicação.

Ao Prof. Dr. Alexandre Ferraro, pelo carinho e ajuda na elaboração dos estudos estatísticos.

À Dra. Selma Betta Ragazzi, chefe da enfermagem de pediatria do Hospital Universitário da FMUSP pela correção ortográfica desta dissertação, compreensão e amizade.

Ao Prof. Dr. Alfredo Elias Gilio, diretor da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da FMUSP, pelo incentivo e confiança.

Ao Dr. Sérgio Lébeis Nascimento, meu verdadeiro mestre, pelo carinho, incentivo e amizade.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital Universitário, principalmente às amigas Dr^a. Denise Swei Lo e Dr^a. Débora Moraes Cardoso e principalmente ao colega e amigo Dr. Maki Hirose, que mesmo nos momentos difíceis sempre mostrou carinho, amizade e compreensão.

A toda equipe de enfermagem, pelo carinho e companheirismo.

À Vanda Carmem Ribeiro Gutierrez do Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário da FMUSP pela ajuda na compreensão na leitura dos resultados de imunofluorescência indireta.

De maneira especial aos meus filhos, Giovanni e Roberta, que por um tempo tiveram que ceder parte da atenção dedicada a eles para a elaboração desta dissertação.

“Só há duas maneiras de viver a vida: a primeira é vivê-la como se os milagres não existissem. A segunda é vivê-la como se tudo fosse milagre”.

Albert Einstein

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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 Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a 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	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos epidemiológicos da bronquiolite aguda.....	2
1.2 Aspectos econômicos da bronquiolite aguda.....	6
1.3 Diagnóstico da bronquiolite aguda.....	7
1.3.1 Diagnóstico clínico.....	7
1.3.2 Exames subsidiários.....	9
1.3.3 Diagnóstico etiológico.....	11
1.3.3.1 Etiologia da bronquiolite aguda.....	11
1.3.3.2 Testes laboratoriais para diagnóstico etiológico.....	14
1.4 Terapêutica.....	15
1.5 Prevenção.....	20
2 IMPORTÂNCIA DA PESQUISA ETIOLÓGICA PARA O TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE AGUDA.....	22
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	24
4 HIPÓTESE.....	26
5 OBJETIVOS.....	28
6 MÉTODO.....	30
6.1 Delineamento do estudo.....	32
6.2 Análise estatística.....	33
7 RESULTADOS.....	34
7.1 Caracterização da população estudada.....	36
7.2 Resultado da pesquisa viral.....	38
7.3 Impacto da pesquisa viral positiva.....	40
7.4 Impacto da pesquisa viral positiva para vírus sincicial respiratório..	43
8 DISCUSSÃO.....	47
8.1 Limitações do estudo.....	52
9 CONCLUSÕES.....	54
10 ANEXO.....	56
11 REFERÊNCIAS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatria
BA	Bronquiolite aguda
BDP	Broncodisplasia pulmonar
BIPAP	<i>Bilevel Positive Pressure Airway</i>
BoVh	Bocavírus humano
BVA	Bronquiolite viral aguda
CCA	<i>Chimpanzee Coriza Agent</i>
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CID	Classificação internacional de doenças
CO2	Dióxido de carbono
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DARI	Doença aguda do aparelho respiratório
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCP	Divisão de Clínica Pediátrica
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPC	Doença pulmonar crônica
DPOC	Doença pulmonar crônica
EUA	Estados Unidos da América
HAD	hormônio anti diurético
HU	Hospital Universitário
IFI	Imunofluorescência indireta
IFD	Imunofluorescência direta
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IL	Interleucina
IVAS	Infecção de vias aéreas superiores
MPVh	Metapneumovírus humano
N	Número
NaCl	Cloreto de sódio
NK	<i>Natural Killer</i>

OMA	Otite média aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação de cadeia de polimerase
PaO₂	Pressão parcial de oxigênio
RNA	Ácido ribonucléico
RR	Risco relativo
RT_PCR	<i>Reverse transcriptase</i> – Reação de Cadeia de Polimerase
RV	Rinovírus
SSH	Solução salina hipertônica
SaO₂	Saturação periférica de oxigênio
SIHAD	Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de terapia intensiva pediátrica
VPM	Ventilação pulmonar mecânica
VÍRUS (-)	Pesquisa viral negativa para qualquer vírus
VÍRUS (+)	Pesquisa viral positiva para qualquer vírus
VSR	Vírus sincicial respiratório
VSR (+)	Pesquisa viral positiva para VSR

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas à admissão, dos 230 pacientes que receberam alta com diagnóstico de BA.....	36
Tabela 2. Descrição dos exames laboratoriais admissionais dos 230 pacientes estudados.....	36
Tabela 3. Principais medidas terapêuticas, prescritas à admissão, para os 230 pacientes que receberam alta com diagnóstico de BA.....	37
Tabela 4. Características evolutivas dos 230 pacientes que receberam alta com diagnóstico de BA.....	37
Tabela 5. Agentes etiológicos identificados no grupo com resultado da pesquisa viral positiva para outros vírus diferentes de VSR.....	40
Tabela 6. Medicções prescritas à admissão, nos pacientes dos grupos VÍRUS (-) e VÍRUS (+).....	41
Tabela 7. Alterações de conduta após divulgação do resultado da pesquisa viral nos 230 pacientes dos grupos VIRUS (-) e VIRUS (+).....	41
Tabela 8. Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes de introdução de antibioticoterapia, à admissão, nos 230 pacientes estudados.....	42
Tabela 9. Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes de suspensão de antibioticoterapia, nos 126 pacientes dos grupos VIRUS (-) e VIRUS (+) que receberam antibiótico à admissão.....	43
Tabela 10. Medicções prescritas à admissão para os 211 pacientes dos grupos VÍRUS (-) e VSR (+).....	44
Tabela 11. Alterações de conduta após divulgação do resultado da pesquisa viral.....	44
Tabela 12. Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes da introdução de antibioticoterapia durante a hospitalização em 211 pacientes, dos grupos Vírus (-) e VSR (+).....	45
Tabela 13. Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes da suspensão de antibioticoterapia, durante a hospitalização em 109 pacientes, dos grupos VÍRUS (-) e VSR (+) que receberam prescrição inicial de antibioticoterapia.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma dos pacientes selecionados.....	35
Figura 2. Distribuição sazonal dos 230 pacientes que receberam alta com diagnóstico de BA, segundo o mês de ocorrência.....	38
Figura 3: Distribuição dos 230 casos segundo resultado da pesquisa viral...	39
Figura 4. Distribuição dos casos com diagnóstico bronquiolite e daqueles com pesquisa viral positiva para VSR, segundo o mês de ocorrência.....	39

RESUMO

Ferronato AE. *Influência do diagnóstico etiológico viral sobre a conduta, em lactentes hospitalizados, com diagnóstico de bronquiolite aguda* [Dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.

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 (VSR). O diagnóstico baseia-se na apresentação clínica e epidemiologia. A maioria das medidas terapêuticas é controversa e apesar da etiologia viral, a prescrição de antibióticos sistêmicos é freqüente. Não está claro se a pesquisa etiológica viral pode influenciar na conduta nesses lactentes. **Objetivo:** Analisar o impacto da realização de pesquisa etiológica viral sobre a conduta terapêutica, em lactentes internados com bronquiolite aguda. **Casuística e métodos:** Foi realizado estudo de coorte histórica que incluiu lactentes menores de 12 meses, internados no Hospital Universitário da USP durante dois anos, com diagnóstico de alta de bronquiolite aguda e que tiveram coletado aspirado de nasofaringe, para pesquisa viral, por imunofluorescência indireta (IFI), à admissão. Foram excluídos os lactentes com fatores de risco conhecidos para desenvolver doença grave. As informações foram coletadas dos prontuários. As alterações de condutas realizadas até 24 horas após a divulgação do diagnóstico etiológico foram consideradas associadas ao resultado da IFI. **Resultados:** Dentre 1199 lactentes, menores de 12 meses hospitalizados, 71% apresentaram diagnóstico de doença aguda do aparelho respiratório, sendo que 33% apresentaram bronquiolite. Desses, 33 foram excluídos e 20 não puderam ter a análise concluída. A idade média, dos 230 lactentes estudados, foi de 4 meses ($\pm 2,7$) e 56% foram do sexo masculino. Broncodilatadores, corticosteróides e antibióticos foram prescritos, à admissão em 80%, 52% e 55% dos casos, respectivamente. A pesquisa viral foi positiva para algum vírus em 165 casos e negativa em 65. O VSR foi identificado em 146 casos e outros vírus em 19. Os grupos com pesquisa viral negativa e positiva foram semelhantes com relação à prescrição de antibióticos (52% x 56%, respectivamente, $p = 0,636$), corticosteróide (42% x 56% - $p = 0,052$) e broncodilatadores (74% x 83%, $p = 0,114$) à admissão. A suspensão de antibióticos predominou nos pacientes com pesquisa viral positiva (35,6% x 9,2%, $p < 0,001$). Não houve alteração significativa quanto as prescrições de corticosteróides e broncodilatadores. Também na comparação entre pacientes VSR (+) e com resultado negativo para pesquisa viral, o padrão de alterações de conduta foi semelhante. Houve suspensão de antibióticos em 32,2% e 9,2%, respectivamente ($p < 0,001$). O resultado positivo da pesquisa viral foi o único fator independentemente associado à suspensão de antibióticos, tanto no grupo com pesquisa viral positiva para qualquer vírus (RR = 3,37, $p = 0,005$) como no grupo VSR(+) (RR = 3,33, $p = 0,006$) **Conclusão:** Em lactentes hospitalizados com BA, o resultado positivo da pesquisa viral por IFI, foi determinante da suspensão de antibióticos sistêmicos, prescritos à admissão.

Descritores: Bronquiolite; Vírus sincicial respiratório; Lactentes; Tratamento; Imunofluorescência indireta.

SUMMARY

Ferronato AE. *Influence of viral etiologic diagnosis on management in hospitalized infants with acute bronchiolitis* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.

Background: Acute bronchiolitis is the leading cause of infant hospitalization, and it is most commonly caused by respiratory syncytial virus (RSV). Etiological tests are not required for its diagnosis, which can be made clinically. The most prescribed therapeutic measures are controversial, and in spite of the viral etiology, the prescription of systemic antibiotics is frequent. It remains unclear whether viral screening could contribute to therapy adjustment. **Objective:** To analyze the impact of viral screening on the therapeutic management of hospitalized infants with acute bronchiolitis. **Patients and methods:** A retrospective cohort was performed to assess the impact of RSV screening on medication prescription. The study included infants up to 1 year of age who were hospitalized at the University Hospital – USP for 2 years, with bronchiolitis as discharge diagnosis and who had nasopharyngeal samples collected on admission for virus screening, by indirect immunofluorescence assay (IFA). Infants were excluded if they had a known risk factors for developing severe disease. Clinical information was obtained from the patients’ medical records. Therapeutic changes were considered to be associated with viral screening when made within 24 hours of the release of IFA results. **Result:** Among 1199 hospitalized infants younger than 12 months, 71% were diagnosed with acute lower respiratory disease, of which 33% had bronchiolitis. Of these, 33 were excluded and 20 could not have the analysis completed. The average age of the 230 infants studied was 4 months (+/- 2.7) and 56% were male. Bronchodilators, steroids and antibiotics were prescribed on admission for 80%, 52%, and 55% of cases, respectively. The viral test was positive for some virus in 165 cases and negative in 65. RSV was identified in 146 cases and other viruses in the 19. At admission, the groups with negative or positive viral test were similar regarding the prescription of antibiotics (52% vs 56% respectively, $p=0.636$), corticosteroids (42% vs 56%, $p=0.052$) and bronchodilators (74% vs 83%, $p=0.114$). The discontinuation of antibiotics predominated in patients who tested positive for virus (35.6% vs 9.2%, $p<0.001$). There were no significant changes regarding the prescription of corticosteroids and bronchodilators. Also, when comparing patients with viral test positive for RSV or negative for any virus the patterns were similar. There was discontinuation of antibiotics in 32.2 % and 9.2%, respectively ($p=0.001$). The positive result of viral test was the only independent factor associated with the discontinuation of antibiotics, both in the group with positive viral test for any virus (RR=3.37, $p=0.005$) and in the RSV (+) group (RR=3.33, $p=0.006$). **Conclusion:** In hospitalized infants with acute bronchiolitis, the positive result for virus screening, by IFA was an independent factor associated to the discontinuation of systemic antibiotics prescribed at admission.

Keywords: Bronchiolitis, Respiratory syncytial virus, Infants, Therapeutic, Indirect Immunofluorescence assay.

1 INTRODUÇÃO

As doenças agudas do aparelho respiratório inferior (DARI) constituem causa frequente de hospitalização, principalmente entre crianças menores de cinco anos de idade. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, anualmente, ocorram cerca de 150 milhões de novos casos de DARI, sendo que 11 a 20 milhões (7-13%) são graves e requerem hospitalização¹⁻². A maioria dos lactentes internados com DARI, durante o primeiro ano de vida, apresenta como diagnóstico, a bronquiolite aguda (BA)²⁻⁶.

A BA é uma doença conhecida desde o início do século XX e provavelmente sua primeira descrição foi feita por Holt, pediatra americano no final do século XIX, nos Estados Unidos da América (EUA). Ele descreveu uma doença respiratória grave que se estabelece após três dias de início dos sintomas de acometimento de vias aéreas superiores, com evolução para dificuldade ventilatória progressiva⁷.

Dados epidemiológicos foram mais bem estudados após a identificação do Vírus Sincicial Respiratório (VSR), principal agente da BA. O primeiro relato sobre o VSR foi feito em 1956 por Morris e colaboradores, que isolaram o vírus de secreção coletada da garganta de chimpanzés com sintomas de coriza, tosse e espirros. O vírus foi inicialmente chamado de Agente da Coriza de Chimpanzé (*Chimpazee Coriza Agent-CCA*). No ano seguinte, Chanock e colaboradores isolaram o vírus de duas crianças com doença respiratória. Devido à capacidade de formar sincícios em culturas de células e sua afinidade pelo aparelho respiratório, o vírus foi denominado Vírus Sincicial Respiratório⁷⁻⁸.

1.1 Aspectos epidemiológicos da bronquiolite aguda

No início da década de 60, vários estudos epidemiológicos foram publicados e mostraram ser a BA uma doença que acomete lactentes menores de dois anos e que ocorre, predominantemente, durante o primeiro ano de vida, com pico de incidência entre dois meses e seis meses de idade^{3,9-10}.

Inicialmente o impacto clínico e social da BA foi mostrado em países desenvolvidos. Apesar da maior parte dos casos de infecção por VSR ser caracterizada por quadro clínico leve e menos de 5% dos pacientes, previamente hígidos, requererem hospitalização, a infecção é altamente prevalente e determina elevadas taxas de hospitalização em menores de 12 meses⁹.

O VSR pode ser isolado em cerca de 80-90% das crianças menores de seis meses de idade, com diagnóstico de bronquiolite. Nos EUA, dados do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) estimam que as infecções pelo VSR sejam responsáveis por aproximadamente 120.000 admissões hospitalares e por cerca de 4.500 mortes por ano, com 60% destas ocorrendo em crianças menores de um ano^{9,11}. Entre 1980 e 1996, a BA foi responsável por 1,65 milhões de hospitalizações nos EUA, com as taxas anuais de hospitalização aumentando de 12,9/1.000 para 31,2/1000¹¹⁻¹². Também, no Canadá, a taxa de internação de lactentes com bronquiolite (35/1000) dobrou, nos últimos 10 a 15 anos¹³. Em países europeus, a taxa anual de hospitalização por VSR é cerca de 30/1.000 lactentes com grandes variações, sendo na Dinamarca 34/1000 e na Áustria de 6/1.000. No Japão a taxa de hospitalização por VSR no primeiro ano de vida é de 59/1.000 lactentes por ano, que é próxima ao dobro do observado na América do Norte e Europa¹⁴. No Reino Unido, nos anos de 2002-2003 a incidência total de BA foi de 30,8/1000 e responsável por 0,1% da ocupação dos leitos hospitalares¹⁵. Na Inglaterra, estudo realizado entre 1996 e 99, com lactentes hospitalizados por DARI, mostrou que a bronquiolite foi diagnosticada em 59% das hospitalizações e, em comparação aos anos anteriores, a taxa de hospitalização por bronquiolite aumentou cerca de três vezes em 25 anos¹⁶.

Nos países em desenvolvimento, a BA também é uma doença prevalente e sua morbimortalidade mostra-se ainda mais relevante. Dados da OMS estimam que 95% dos casos graves ocorram em países em desenvolvimento⁹. Avendaño e colaboradores estudaram 16.947 crianças menores de dois anos de idade, atendidas em ambulatórios, unidades de emergência e hospitalizadas, entre abril e outubro de 2003, período considerado de maior probabilidade de infecção pelo VSR na América Latina. Foram internadas 531 crianças por infecção de aparelho respiratório inferior. O VSR foi identificado em 52,7% dos casos¹⁷. Na Argentina, dentre 254

crianças hospitalizadas com infecção do aparelho respiratório inferior, das quais 74% menores de um ano, o VSR foi identificado em 113 casos (44,5%)¹⁸.

No Brasil a prevalência de bronquiolite é alta e as taxas de hospitalização também se encontram em ascensão. Dados oficiais, publicados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), referentes a internações de lactentes menores de um ano com bronquiolite, mostram um aumento significativo dos casos nos últimos anos¹⁹.

Estudo realizado no Hospital Universitário da USP que avaliou crianças com idade entre 0 e 15 anos, internadas com DARI, mostrou que o diagnóstico de BA ocorreu em cerca de 20 a 30% delas⁴⁻⁵. Quando avaliados lactentes menores de um ano, o diagnóstico de BA foi mais frequente (50,1%) sendo o VSR identificado em 55%⁶. Em Porto Alegre (RS), dois estudos publicados por Strialiotto e colaboradores, no período de 1990 a 1995 e no ano de 1998, revelaram que a infecção pelo VSR foi a infecção respiratória mais frequente em menores de um ano de idade, com prevalência geral de 26%²⁰. Moura e colaboradores avaliaram a população de Salvador (BA) com idade inferior a cinco anos de idade, com DARI de janeiro a dezembro de 1998. O estudo mostrou que a maior prevalência de VSR em infecções do aparelho respiratório inferior foi na população com idade inferior a um ano, contando com 60% dos casos²¹.

A sazonalidade da bronquiolite acompanha, em geral, a sazonalidade das infecções por VSR. Em países de clima temperado, as infecções por VSR ocorrem principalmente nos períodos mais frios (outono e inverno). Em regiões de clima tropical, o pico de maior prevalência ocorre no período entre maio e junho. Nas regiões mais próximas à linha do Equador, ocorre nas estações chuvosas. É observado padrão de distribuição sazonal em relação à linha do equador. Nas ilhas equatoriais (Singapura, Fiji, Taiwan, Hawaii) o VSR ocorre o ano todo, mantendo algum predomínio nas estações das chuvas¹⁴. No Brasil, as maiores incidências são observadas entre os meses de fevereiro a julho^{4-6,20-22}.

Em São Paulo o período de maior incidência da BA inicia-se em meados de março e estende-se até o fim de julho. Estudo realizado em São Paulo em 2001 mostrou que o VSR foi o principal agente encontrado em crianças internadas por

doença respiratória grave e as estações do vírus têm pico no outono prolongando-se até o inverno e neste período é observado aumento significativo nas internações hospitalares por doença respiratória⁴. No Rio Grande do Sul, estudos sobre a prevalência de DARI, mostram um aumento da prevalência entre os meses de julho a agosto. Este padrão sazonal é semelhante ao de países latino-americanos, como Chile, Argentina e Uruguai²².

O comportamento sazonal, nas diferentes regiões pode estar relacionado às condições climáticas, mas também às mudanças de comportamento social em determinadas estações¹⁴. Estudos que tentam correlacionar fatores históricos e demográficos têm mostrado resultados contraditórios²³. Fatores relacionados a aglomerações como número de pessoas no quarto da criança, frequência em creches, presença de outra criança menor de cinco anos de idade na residência e tamanho da família têm sido citados como risco para aumentar a exposição ao vírus e aumentar o risco para desenvolver BA²⁴. A frequência e a gravidade da doença são maiores em criança de famílias de baixa renda e menor escolaridade dos pais¹⁴. Trabalho realizado em Pelotas (RS) avaliou 5304 crianças, das quais 113 (2,1%) haviam sido hospitalizadas por bronquiolite. Neste trabalho a renda familiar e idade gestacional foram inversamente proporcionais ao risco de hospitalização por bronquiolite. O aleitamento materno desempenhou papel protetor, crianças com tempo de aleitamento materno inferior a um mês tiveram risco sete vezes maior de serem hospitalizadas por bronquiolite nos primeiros três meses de vida. O risco de bronquiolite foi 57% maior naquelas expostas à fumaça do tabaco, secundária ao fumo materno²⁵.

As taxas de mortalidade da BA encontram-se abaixo de 1%, para pacientes previamente hígidos e elevam-se para as crianças com risco para doença grave. Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de doença grave são: antecedente de prematuridade, baixo peso ao nascer, idade inferior a 12 semanas de vida, portadoras de cardiopatias, doença pulmonar crônica, imunodepressão, neuropatia crônica e portadores de alteração anatômica ou congênita de vias aéreas²⁶. Os prematuros têm taxas relativamente altas de hospitalização por infecção por VSR, requerem maior tempo de internação, necessidade de oxigenoterapia, necessidade de

internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de ventilação mecânica e risco três a quatro vezes maior de morte¹⁴. As estimativa de hospitalização entre lactentes com broncodisplasia pulmonar (BDP)/doença pulmonar crônica (DPC), obtidas pela análise de nove estudos conduzidos em 15 anos, mostram que, dentre 930 lactentes, a média de internação por VSR, nos primeiros dois anos de vida, foi de 17%. Nas crianças com cardiopatia congênita, doença pulmonar crônica ou imunodeficiência as taxas de mortalidade podem variar de 3 a 5%^{9,27-28}.

1.2 Aspectos econômicos da bronquiolite aguda

A alta morbidade da BA acarreta elevados custos para os serviços de saúde que incluem além dos custos indiretos, mais difíceis de serem computados, os custos diretos decorrentes das hospitalizações de lactentes e também os custos da morbidade na comunidade em crianças não internadas. Os custos anuais com hospitalizações por bronquiolite em menores de um ano nos EUA foram estimados, em 2003, em mais de 700 milhões de dólares por ano e de cerca de 202 milhões de dólares, para as visitas a departamentos de emergência^{9,13}. No Canadá, 35 em 1000 lactentes requerem internação hospitalar por bronquiolite, com um custo anual de 23 milhões de dólares canadense em 1994¹³. No Brasil não há dados precisos disponíveis sobre o real impacto econômico da BA.

Parte dos custos atribuídos a BA são secundários ao tratamento farmacológico. A BA é uma doença autolimitada que, na maioria das vezes não requer tratamento medicamentoso; apesar disso, seu uso é frequente, principalmente nos casos mais graves que requerem hospitalização, sendo grande a variabilidade de prescrições de corticosteróides, broncodilatadores e antibióticos. Trabalho realizado por Wilson e colaboradores mostrou que esta variabilidade não está relacionada com a gravidade da doença e não altera a evolução clínica, mas relaciona-se com aumento significativo dos custos e aumento do tempo de internação²⁹.

Também a realização de exames subsidiários, como radiografias de tórax e demais exames laboratoriais, revelam resultados inespecíficos e frequentemente estão associados com maior uso de antibióticos sem benefícios evidentes, elevando o custo das internações por BA^{9,30}.

1.3 Diagnóstico da bronquiolite aguda

1.3.1 Diagnóstico clínico

Segundo as diretrizes internacionais, os testes laboratoriais não são necessários para se estabelecer o diagnóstico de BA. Este diagnóstico pode ser feito clinicamente e baseia-se na história e em sinais clínicos. A apresentação clínica de primeira crise de sibilância em lactentes, que se inicia com acometimento de vias aéreas superiores com progressão em cerca de dois a três dias para um quadro de obstrução de vias aéreas inferiores é altamente sugestiva de BA. É frequente história de contato com adulto ou criança mais velha que apresenta sintomas de infecção viral de vias aéreas superiores⁹.

As manifestações clínicas podem variar de intensidade e duração. A bronquiolite é uma doença autolimitada na maioria das vezes com uma duração de sintomas de 7 a 14 dias. Em alguns casos esta sintomatologia pode estender-se por até três semanas³¹. Estudo que realizou o seguimento de crianças em ambulatório com bronquiolite observou que a duração média dos sintomas foi de 12 dias, 18% das crianças permaneceram sintomáticas após 21 dias de doença e após 28 dias a porcentagem de sintomáticos foi de 9%³¹.

É comum o lactente apresentar redução da aceitação ou recusa alimentar, decorrentes do desconforto respiratório e da anorexia. Com o desconforto respiratório, o lactente pode ter dificuldade em coordenar a deglutição e respiração, aumentando o risco de aspirações durante as mamadas. A desidratação pode surgir,

por redução da ingestão de líquidos, taquipneia e vômitos, que podem ser provocados pela tosse³². Apneia pode estar presente na infecção por VSR, mesmo sem sintomas de BA. O risco de apneia é maior em lactentes com antecedente de prematuridade e nos menores de seis meses³³.

A maioria das crianças tem quadros leves e não necessita de internação. Não há critérios de internação estabelecidos pelas diretrizes internacionais, porém recomenda-se internação quando a criança apresentar: sinais de desconforto respiratório moderado a grave, baixa oximetria em ar ambiente, sinais de toxemia, apneia, incapacidade de manter os cuidados adequados da criança em domicílio ou impossibilidade de retorno ao serviço de saúde para reavaliação ou se necessário^{9,34}. Da mesma forma que não há critérios estabelecidos pelas diretrizes para internação, não há critérios para alta. Recomenda-se alta para o paciente que apresentar: frequência respiratória próxima ao normal para idade, sem necessidade de suplementação de oxigênio, aceitação de líquidos suficiente para manter o paciente hidratado, sem sinais de desconforto respiratório e com possibilidade de continuar o tratamento em domicílio próprio^{9,35}.

O lactente hospitalizado com BA evolui, frequentemente, sem complicações com tempo médio de internação de dois a cinco dias. O chiado pode persistir por semanas em algumas crianças. As complicações ocorrem mais frequentemente nos pacientes de risco para desenvolver doença grave. Em pacientes internados, as complicações mais descritas são: desidratação, evolução para insuficiência respiratória grave, apneia, atelectasias, otite média aguda, pneumonia bacteriana e outras infecções bacterianas^{33,34}.

Otite média aguda (OMA) é uma condição muito descrita em pacientes internados por BA. A OMA pode ser causada pelos próprios agentes virais que causam a bronquiolite. Clinicamente não é possível distinguir OMA viral da bacteriana e assim alguns autores justificam a utilização empírica de antibióticos nestes casos. Em um estudo publicado em 2000 com realização diária de otoscopia, o diagnóstico de OMA foi realizado em 53% dos pacientes. Em menos da metade dos pacientes que tiveram coleta de aspirado de secreção de ouvido médio, houve identificação de patógeno bacteriano. A presença de OMA parece não alterar a

evolução clínica nem os exames laboratoriais nestes pacientes (hemograma e dosagem de proteína c reativa)^{9,36,37}.

A presença de pneumonia bacteriana associado com BA é infreqüente. Em um estudo prospectivo em crianças internada com infecção das vias aéreas inferiores por VSR a taxa de pneumonia bacteriana secundária foi de 1,2%²⁷. Em crianças internadas em UTI a taxa de pneumonia bacteriana parece ser maior, porém o diagnóstico é baseado em cultura de aspirado de nasofaringe ou traqueal, que pode refletir colonização e não infecção³⁸⁻³⁹.

A associação de BA com outras infecções bacterianas secundária é infreqüente. O risco de infecção bacteriana secundária entre lactentes e crianças (menores 3 anos) foi avaliado em um estudo prospectivo com crianças internadas com doença aguda do aparelho respiratório⁴⁰. Entre 565 crianças com infecção pelo VSR infecção bacteriana subsequente foi diagnosticada em sete (1,2%) e pneumonia bacteriana em 0,9%⁴⁰. Crianças admitidas em unidade de terapia intensiva, principalmente as que necessitam de ventilação mecânica invasiva, têm aumento do risco de pneumonia bacteriana secundária³⁹. A ocorrência da bacteremia em crianças previamente hípidas com BA é descrita entre 0 e 0,2%^{9,30}.

1.3.2 Exames subsidiários

Exames laboratoriais e radiológicos são solicitados de rotina em pacientes internados com BA, porém não há evidências que sustentem a indicação da realização rotineira dos mesmos^{9,30}.

Não há necessidade de radiografia de tórax para se estabelecer o diagnóstico de BA, porém esta é, frequentemente realizada, principalmente nos pacientes internados (20 a 89%)^{9,29-30}. É freqüente a descrição de alterações radiológicas como: infiltrado intersticial difuso bilateral, infiltrados peribronquicos ou perihilares, sinais de hiperinsulflação pulmonar, sinais de atelectasias e infiltrados alveolares. As atelectasias são comuns na BA e formam-se devido ao acúmulo de secreção nas pequenas vias aéreas levando a obstrução e colapamento do

parênquima pulmonar. Podem ser laminares, ou extensas determinando insuficiência respiratória, principalmente nos lactentes jovens^{9,41}. Não existem evidências que comprovem a capacidade de diferenciação das alterações apresentadas na radiografia de tórax para determinar se a infecção é viral ou bacteriana. Também não é possível relacionar, sistematicamente, as alterações radiológicas com a gravidade da doença. A realização de radiografia de tórax deve ser considerada para os pacientes com dúvida diagnóstica ou com evolução atípica ou grave da doença. No pacientes com quadro típico de BA a utilização da radiografia de tórax pode induzir a prescrição desnecessária de antibióticos^{9,30,41}.

O hemograma também é frequentemente solicitado, porém nenhum estudo demonstrou a utilidade do mesmo no diagnóstico ou prognóstico dos pacientes com BA, ou mesmo a sua utilidade para diferenciar os quadros virais de bacterianos³⁶. A dosagem da proteína c reativa é frequentemente utilizada para diferenciar os quadros bacterianos dos virais, porém nem sempre ocorre aumento significativo nesta dosagem nos quadros bacterianos, assim como muitas infecções virais podem determinar aumento significativo dos valores^{30,42-43}. A correlação entre infecção bacteriana parece ser mais evidente para valores tão elevados quanto 150mg/dl ou mais⁴²⁻⁴³. Estudo retrospectivo mostrou correlação entre valores para proteína c reativa e a gravidade da BA, mostrando associação entre os valores e admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), tempo de internação e necessidade de oxigenoterapia⁴². Apesar da baixa positividade, a hemocultura é útil nos quadros de suspeita de coinfeção bacteriana^{9,30}.

Dosagem de eletrólitos não está indicada de rotina nos pacientes com BA uma vez que os distúrbios hidroeletrólíticos são raros. Estas dosagens devem ser consideradas para os pacientes com vômitos e desidratação ou nos pacientes graves com maior risco de desenvolver a síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD)^{9,44}. A gasimetria arterial pode ser útil para os pacientes graves com desenvolvimento de insuficiência respiratória grave e necessidade de ventilação pulmonar mecânica (VPM). A indicação de VPM também pode ser feita clinicamente independente do resultado da gasimetria⁹.

1.3.3 Diagnóstico etiológico

1.3.3.1 Etiologia da bronquiolite aguda

O principal agente etiológico da BA é o VSR, responsável por até 90% dos casos nos meses de sazonalidade do vírus^{9,45}. Outros agentes também são descritos, porém com menor frequência: rinovírus, metapneumovírus humano, bocavírus humano, parainfluenza, adenovírus, vírus influenza A e B, bocavírus humano e coronavírus. O *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* também foram implicados em quadros de sibilância em lactentes^{9,45}. Com a utilização de métodos moleculares a identificação de mais de um vírus (codeteção) pode ocorrer em até cerca de 1/3 dos lactentes internados por bronquiolite⁴⁶⁻⁴⁸.

Além de ser a principal causa de infecção das vias aéreas inferiores em lactentes, o VSR é responsável por quadros de rinoфарingite em adultos e crianças mais velhas⁹. É um vírus RNA de fita simples, pertencente à família *Paramixoviridae*. O genoma do VSR é composto por aproximadamente 15.222 nucleotídeos e 10 genes que codificam 11 proteínas: NS1, NS2 (não estruturais), nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína da matriz (M), pequena proteína hidrofóbica (SH), proteína de adsorção (G), proteína de fusão (F), proteína da matriz (M2-1, M2-2) e complexo polimerase (L). A proteína F é estável em sua composição e envolvida no processo de fusão do vírus à célula e no processo de formação de sincícios. A proteína G apresenta grande variabilidade, determinada por variações nos segmentos gênicos responsáveis por sua codificação e tem papel importante na replicação viral. O VSR é habitualmente classificado em dois grupos antigênicos (grupo A e grupo B) e em diversos genótipos⁴⁸. As infecções por VSR de diferentes grupos não induzem à imunidade cruzada⁴⁸⁻⁴⁹. A transmissão ocorre normalmente por contato direto com secreções e material contaminado. O material infectado atinge e penetra no organismo através da mucosa dos olhos, boca e nariz. A contaminação direta via aerossol parece ser pouco importante na aquisição da infecção. O tempo de sobrevivência do VSR nas mãos é de menos de uma hora, em

superfícies duras e não porosas, como o estetoscópio, pode durar até 24 horas. Devido ao mecanismo de transmissão e da alta prevalência do VSR nos lactentes internados durante as estações, ele constitui um importante agente de infecção nosocomial. O período de incubação é de dois a oito dias, em média quatro a seis dias, e o período de disseminação viral é de três a oito dias, mas pode se prolongar por até três semanas, especialmente em lactentes mais jovens e imunodeprimidos⁵⁰⁻⁵¹.

O vírus tem grande afinidade pelo epitélio respiratório, infectando as células contíguas por um processo de fusão celular através da formação de sincício. Há necrose das células epiteliais, infiltrado inflamatório peribrônquico de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos. Estas alterações levam à disfunção do movimento mucociliar, com acúmulo de secreções e detritos, facilitando a formação de rolhas de muco e células descamadas, resultando em obstrução parcial ou completa das vias respiratórias distais, podendo levar à hiperinsuflação pulmonar ou atelectasia, respectivamente e alteração da relação ventilação-perfusão com hipoxemia e hipercapnia. A característica patológica predominante é a obstrução das pequenas vias aéreas por edema da parede e do acúmulo de muco, fibrina e restos de células epiteliais e inflamatórias destruídas no lúmen destas vias. Alterações na composição do surfactante também são descritas o que contribui para com o quadro obstrutivo⁵².

Na fase de recuperação o muco é removido pelos macrófagos e o epitélio regenera-se a partir da camada basal em três a cinco dias. As lesões ciliares e as anormalidades estruturais do epitélio podem persistir por várias semanas⁵².

A resposta imune induzida no paciente infectado pelo VSR é caracterizada pela produção de anticorpos neutralizantes e resposta imune celular. Esta resposta imune não confere imunidade duradora e é frequente a ocorrência de reinfecções, porém as infecções subseqüentes tendem a ser menos graves⁴⁹. As células epiteliais das vias aéreas e macrófagos alveolares das crianças infectadas pelo VSR produzem diversos mediadores inflamatórios. Estes mediadores são responsáveis por ativarem a cascata de citocinas pró-inflamatórias com recrutamento e migração de leucócitos aos tecidos infectados que produzem interleucinas (IL). As interleucinas IL-12 e IL-18 induzem as células T e NK a produzirem intérferon-gama que promove a

diferenciação de células T CD4 em T-helper tipo 1 (th1) e inibe a diferenciação das células T CD4 em T-helper tipo2 (th2). O desbalanço da resposta th1 e th2 pode estar relacionado aos quadros graves de bronquiolite e aumento do risco de desenvolver hiperreatividade brônquica após infecção por VSR⁵³.

O Rinovírus (RV) pertence à família *Picornaviridae* e está associado às infecções de vias aéreas superiores em crianças mais velhas e adultas, causando cerca de 2/3 dos resfriados comuns e exacerbação de asma. Com a utilização de técnicas moleculares, o RV vem sendo identificado também como importante agente nos quadros pulmonares em lactentes⁵⁴. Alguns autores sugerem que a frequência de infecções pelo RV é subestimada e que ele provoca quadros mais leves que o VSR. Estudo realizado em pacientes não internados com risco para desenvolver quadro de atopia, mostrou que o RV foi mais freqüente que o VSR quando estas crianças apresentavam sintomas respiratórios⁵⁴. Segundo outro estudo publicado em 2009, o RV foi o segundo vírus mais freqüente em crianças menores de um ano internadas por bronquiolite⁵⁵. Não é infreqüente a detecção de mais de um vírus quando o RV é identificado em pacientes com alterações de vias aéreas inferiores⁵⁴⁻⁵⁵.

O metapneumovírus humano (MPVh) assim como os vírus parainfluenza e VSR, pertence à família *Paramyxoviridae* e foi identificado, pela primeira vez em 2001 em amostras de aspirado de nasofaringe de crianças com infecção respiratória aguda. O MPVh é o segundo ou terceiro agente mais frequentemente identificado na bronquiolite em alguns estudos⁵⁶⁻⁵⁷. A distribuição sazonal é muito semelhante à do VSR o que facilita a ocorrência de codetecção VSR e MPVh, porem estudos são controversos quanto a gravidade desses casos^{46-47,55-57}.

O Bocavírus humano (BoVh) foi isolado em 2005 de amostras de secreções respiratórias de crianças suecas com infecção de vias aéreas inferiores e desde então têm sido relacionados a infecções em vários países. O BoVh também foi detectado em indivíduos assintomáticos. É freqüente a detecção do BoVh associado a outros vírus respiratórios nos pacientes sintomáticos, o que também dificulta o estabelecimento de sua patogênese⁵⁸.

Os vírus parainfluenza são *Paramyxoviridae* sendo descritos três tipos virais, numerados de 1 a 3, causando de 4 a 14% das infecções respiratórias. Todos os três tipos podem ser implicados na patogênese da bronquiolite em lactentes^{9,54,59}.

Os adenovírus são vírus DNA pertencentes à família *Adenoviridae*. Podem estar associados a quadros graves de bronquiolite, mesmo em crianças sem fatores de risco para doença grave e ao desenvolvimento da bronquiolite obliterante^{9,54}.

Os vírus influenza, são vírus RNA, pertencem à família *Orthomyxoviridae* e os tipos mais descritos como causadores de infecções respiratórias são o A e o B. São responsáveis pelo quadros gripais e menos frequentemente relacionam-se a bronquiolite⁵⁹.

Outros agentes virais como os coronavírus, também podem ser implicados na etiologia da BA de maneira muito menos freqüente. Muitos estudos mostram a codetecção de mais de um vírus nos pacientes com clínica de BA, com papéis patogênicos ainda não esclarecidos⁴⁶⁻⁴⁷.

1.3.3.2 Testes laboratoriais para diagnóstico etiológico

A identificação etiológica da infecção pode ser realizada por meio de métodos sorológicos, cultura de vírus e detecção de antígenos virais^{45,60-61}.

Os testes sorológicos (imunofluorescência indireta) são úteis quando processados em amostras pareadas de sangue (fase aguda e convalescença), o que restringe a utilidade clínica do diagnóstico por sorologia^{9,61}.

A cultura de vírus foi considerada durante muito tempo padrão ouro para identificação de vírus respiratório em crianças com BA. Para infecção pelo VSR apresenta uma sensibilidade de 60-90% com especificidade próxima a 100%, mas a identificação do vírus ou de seu efeito citopático só pode ser realizada em 4 a 14 dias, dificultando sua utilização na prática clínica. A utilização de técnicas de imunofluorescência no material cultivado pode reduzir um pouco o tempo para se obter o resultado⁶¹.

Os métodos de identificação de antígenos virais, em secreção respiratória, são mais rápidos, tendo mais utilidade na prática clínica e podem ser realizados por técnica de imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI). A imunofluorescência apresenta uma sensibilidade de 80% e especificidade de 90% em relação à identificação do VSR, podendo ter sensibilidade inferior para identificação de outros vírus. Os métodos moleculares, que utilizam as técnicas de reação de cadeia de polimerase (PCR) para identificação de vírus respiratório, têm aparecido em diversos estudos como mais sensíveis que os métodos de imunofluorescência e cultura. A técnica de RT_PCR (*reverse transcriptase_PCR*), que utiliza a enzima transcriptase reversa para produção de um DNA complementar, seguida de reação de cadeia de polimerase, é atualmente considerada padrão ouro para identificação do VSR, por ter alta sensibilidade e especificidade próxima a 100%. A técnica de PCR em tempo real determina resultados mais rápidos e associa o método de PCR a um sistema de detecção e quantificação de fluorescência, produzida durante os ciclos de amplificação. O método permite a amplificação, detecção e quantificação de DNA em uma única etapa, agilizando a obtenção dos resultados⁶¹⁻⁶².

Em pacientes hospitalizados a identificação de vírus é útil para determinar medidas de isolamento do paciente e reduzir o risco de transmissão intra-hospitalar destes agentes. O VSR pode ser responsável por quadros graves em pacientes internados, principalmente nos que pertencem a grupo de risco para infecção grave^{9,63}.

A utilização de antivirais como ribavirina e oseltamivir, também podem ser guiadas por meio da identificação de vírus^{9,63}.

1.4 Terapêutica

O tratamento da BA permanece controverso e somente as medidas de suporte têm indicação rotineira, segundo as diretrizes internacionais. Estas medidas de suporte consistem em manter o paciente hidratado, com boa oxigenação, reduzir o risco de aspirações e garantir suporte ventilatório quando necessário^{9,64-65}.

Apesar de muito utilizadas para os pacientes hospitalizados as medidas terapêuticas farmacológicas não encontram base científica para serem utilizadas rotineiramente na BA⁹⁻¹⁰. Este tratamento consiste, frequentemente, na utilização de: broncodilatadores inalatórios, adrenalina inalatória, inalação com solução salina hipertônica, corticosteroide sistêmico, associação de broncodilatadores e corticosteroides sistêmico e antibióticos sistêmicos^{9,65-68}.

Na maioria dos estudos o uso de broncodilatadores inalatórios (fenoterol, albuterol e terbutalina) não tem se mostrado eficaz na bronquiolite, porém continua sendo uma prática muito comum. Cerca de 80% dos pacientes internados com BA recebem broncodilatadores inalatório^{9,69}. Alguns estudos sugerem um efeito benéfico do uso do broncodilatadores nos pacientes internados com BA em lactentes menores de 24 meses, porém estes estudos incluíram lactentes com episódios recorrentes de chiado^{9,69}. Revisão sistemática, recentemente publicada, que incluiu 28 estudos, com total de 1.912 lactentes menores de 24 meses com bronquiolite (primeira crise de chiado), o uso de broncodilatador inalatório mostrou não haver melhora na saturação de oxihemoglobina periférica (SaO₂), não haver redução na taxa de internação, no tempo de internação para pacientes internados ou no tempo de resolução dos sintomas em domicílio. Houve alguma melhora nos escores clínicos para pacientes não internados, porém de curta duração⁶⁹. O uso de brometo de ipratrópio inalatório também não é recomendado na BA, pois os trabalhos não mostraram benefício com a sua utilização^{9,70}.

Várias são as explicações que tentam justificar a não efetividade dos broncodilatadores na BA. Incapacidade das medicações em atingirem as vias aéreas inferiores onde agiriam, presença de receptores imaturos que não são capazes de responder adequadamente às medicações e ausência de musculatura que responda ao beta 2 ou que os mecanismos mais importantes para o desenvolvimento do quadro obstrutivo sejam outros que não o broncoespasmo^{10,70}.

É recomendada a realização de teste terapêutico monitorado com broncodilatador, que pode ser mantido quando houver resposta favorável⁹.

Muitos autores recomendam o uso da adrenalina inalatória nos pacientes com BA, pois além do possível efeito broncodilatador por ação em receptor beta 2,

também tem ação alfa adrenérgica que pode induzir à vasoconstrição levando à redução de edema e secreção nas vias aéreas⁹.

Revisão sistemática que analisou 14 estudos que compararam o uso de adrenalina inalatória a placebo ou outros broncodilatadores, em crianças com bronquiolite menores de 24 meses, mostrou que a adrenalina inalatória foi mais eficaz que os demais broncodilatadores para as crianças não internadas (doença leve), reduzindo os escores clínicos de gravidade. Porém o efeito produzido é leve e de curta duração. Para pacientes internados não houve qualquer benefício, não houve redução do tempo de internação, ou dos escores de gravidade⁷¹⁻⁷².

Não há evidências científicas que sustentem a prescrição rotineira de corticosteroides na BA⁹. Revisão sistemática que comparou o uso de corticosteroide sistêmico a placebo na BA (primeiro episódio de sibilância) incluiu 17 estudos, com total de 2596 participantes e mostrou que não houve redução da taxa de internação para os pacientes atendidos e não houve redução do tempo de internação para os pacientes internados^{73,74}. O uso de corticoide inalatório na fase aguda da bronquiolite para prevenir episódios recorrentes de chiado também foi avaliado em uma revisão sistemática e não mostrou benefício significativo⁷⁵.

O sinergismo clínico entre esteroides e broncodilatadores é um tópico estudado nos pacientes asmáticos e com doença pulmonar obstrutiva crônica e mais recentemente em lactentes com BA. Estudos em asmáticos e portadores de DPOC, mostraram duas vias moleculares de interação entre estas medicações, incluindo estimulação beta 2 agonista transcrição gene esteroide mediada e um aumento esteroide induzido na transcrição gênica de receptor beta 2. O real efeito benéfico desta associação na bronquiolite permanece desconhecido⁷⁶.

Estudo duplo cego randomizado, placebo controlado, publicado em 2009, com 800 lactentes entre seis semanas e 12 meses com bronquiolite, mostrou que o grupo tratado com dexametasona sistêmica e inalação com adrenalina apresentou taxa de internação de 17,1%, nos primeiros sete dias após a primeira consulta por bronquiolite, sendo significativamente menor que os grupos que receberam somente adrenalina inalatória (23,7%), dexametasona (25,6%) e o grupo placebo (26,4%)⁷⁷.

Revisão sistemática recente (2011) concluiu que a associação de dexametasona e adrenalina inalatória pode ser benéfica. Nesta revisão foram incluídos 19 estudos com um total de 2256 crianças que fizeram uso de adrenalina inalatória. Quando comparado adrenalina com placebo, não houve diferença quanto ao tempo de internação, porém há indicação que a adrenalina inalatória pode reduzir a taxa de admissão hospitalar. Não há dados suficientes que sustentem o uso rotineiro de adrenalina inalatória para pacientes internados por BA⁷⁶.

Considerando as características patológicas da bronquiolite, a inalação com solução salina hipertônica (SSH) poderia ter benefícios. Inalação com (SSH), realizada com NaCl a 6% melhora o *clearance* mucociliar de vias aéreas em muitas condições, provavelmente por induzir osmose para o interior destas vias, o que altera a reologia do muco favorecendo este *clearance*⁷⁸. A melhora no *clearance* mucociliar é possível com inalação de NaCl nas concentrações de 3 a 12% para pacientes portadores de doença pulmonar crônica⁷⁹⁻⁸⁰. Recente revisão sistemática, publicada em 2008, que analisou quatro estudos com a utilização de SSH (NaCl a 3%) comparada a solução fisiológica (NaCl a 0,9%) isolada ou combinada com broncodilatadores em crianças menores de 24 meses com BA, mostrou efeitos promissores, com redução do tempo de internação e melhora dos escores clínicos, sem serem observados efeitos adversos⁸¹. Mais estudos são necessários para confirmar estes efeitos benéficos, assim ainda não há recomendação para seu uso rotineiro na BA.

Antibióticos não são recomendados para o tratamento da BA, exceto quando houver evidência de infecção bacteriana, que não é frequente^{9,40}. Revisão sistemática, publicada em 2011, encontrou cinco estudos com um total de 543 crianças menores de dois anos que compararam placebo e antibióticos no tratamento da BA. Dois destes estudos também comparam antibióticos por via oral e intravenosa. Os estudos não mostraram redução no tempo de hospitalização ou no tempo de sintomas. Apenas um estudo com casuística reduzida (n = 21) mostrou algum benefício do uso de claritromicina em relação a placebo, porém esse estudo, também, apresenta vários problemas de métodos e análises⁸². Recentemente o uso de macrolídeos tem sido avaliado em pacientes com BA. Além da atividade

antimicrobiana, os macrolídeos possuem efeito anti-inflamatório por meio de inibição da produção de citocinas⁸³. Hipoteticamente, o efeito anti-inflamatório dos macrolídeos poderia ter algum efeito na bronquiolite, visto que atuaria diminuindo o recrutamento de neutrófilos aos bronquíolos e a hipersecreção de muco^{83,84}. A utilização de macrolídeos nas doenças respiratórias teve início a partir de estudos japoneses na década de 90 em doentes com panbronquiolite difusa onde a sobrevida em cinco anos aumentou de 8 para 92% naqueles pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosas*. Isso motivou uma série de estudos com a utilização de macrolídeos nas afecções pulmonares como a asma, doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC), fibrose cística e bronquiectasias. Porém os efeitos benéficos não foram comprovados para todas as doenças de maneira tão evidente quanto na panbronquiolite difusa⁸⁴. O papel dos macrolídeos como anti-inflamatório ainda necessita ser estabelecido⁸⁴. Atualmente, não há evidências que justifiquem o uso rotineiro de macrolídeos na BA⁹.

Apesar da falta de evidências para seu uso, estudos mostram que, ainda assim, os antibióticos são prescritos entre 34-99% dos casos de BA. A introdução de antibióticos baseia-se, frequentemente, em parâmetros clínicos e laboratoriais que não são fidedignos para indicar ou não essa conduta³⁰. Alguns estudos mostraram que a prescrição de antibiótico reduz a ansiedade do médico em relação a evolução do paciente^{9,30}. Por outro lado, o uso de antibióticos pode estar associado a aumento do tempo de internação e custos^{30,66-68}.

Outras intervenções terapêuticas são controversas e não indicadas como tratamento rotineiro da BA. A ribavirina é um análogo sintético da guanosina, com atividade antiviral de amplo espectro e é o único tratamento específico disponível para BA causada pelo VSR. Os resultados dos estudos com o uso da ribavirina foram inconclusivos e sua eficácia é controversa⁸⁵. Seu uso é limitado pela dúvida quanto à eficácia, custo, dificuldade técnica para a administração inalatória e por prováveis efeitos teratogênicos em exposição ocupacional (equipe médica e enfermagem)^{9,85}. A Academia America de Pediatria (AAP) considera o uso nas crianças com doença grave pelo VSR ou com risco para desenvolver quadros graves,

como os imunodeprimidos, portadores de doença pulmonar grave e/ou cardiopatias com comprometimento hemodinâmico significativo⁹.

É freqüente a realização de fisioterapia respiratória nos pacientes internados por BA, com o intuito de auxiliar na eliminação de secreção e melhora na clínica destes pacientes, porém os estudos não têm demonstrado eficácia. Revisão sistemática analisou três estudos, que avaliaram a eficácia e segurança da fisioterapia respiratória em menores de 24 meses internados por BA e que não estavam em ventilação pulmonar mecânica e concluiu que as técnicas de percussão e vibração não reduzem a duração da internação, necessidade de oxigênio ou melhora dos escores clínicos desses pacientes⁸⁶. Não é recomendada a utilização rotineira de fisioterapia respiratória durante a internação de pacientes com BA⁹.

São diversas as intervenções em estudo. Heliox é uma mistura de hélio e oxigênio que pode ser administrada durante a ventilação mecânica e produz um fluxo com menor turbulência e resistência, melhorando a ventilação e reduzindo o trabalho respiratório. Alguns trabalhos sugerem um efeito benéfico em pacientes com bronquiolite, reduzindo o tempo de permanência em UTI⁸⁷. O uso de imunoglobulina com atividade neutralizante contra VSR ou anticorpo monoclonal específico humanizado (palivizumab) não tem mostrado eficácia terapêutica em pacientes hospitalizados com bronquiolite, tanto para crianças com fatores de risco para infecção grave como para crianças sem fatores de risco⁸⁸. Alguns trabalhos mostraram redução do tempo de ventilação pulmonar mecânica com o uso de surfactante, porém mais trabalhos são necessários para comprovar sua eficácia⁸⁹.

1.5 Prevenção

A transmissão da infecção pelo VSR ocorre por contato com material infectado por secreção respiratória. Medidas padrões de precaução de contato reduzem de maneira significativa a transmissão destes agentes infecciosos, assim como evitar o contato com pessoas com sintomas de infecção de vias aéreas⁹.

É reconhecido o poder de proteção da amamentação contra as infecções de vias aéreas inferiores e recomenda-se a amamentação como medida de prevenção da BA⁹⁰, assim como orienta-se evitar exposição à fumaça do tabaco^{9,25}.

A imunoglobulina policlonal, VSR-IGIV (RespiGam®) foi inicialmente usada para profilaxia das infecções pelo VSR com bons resultados, porém possui a desvantagem de ser um preparado para infusões intravenosas. É contra indicada em pacientes cardiopatas. A imunização passiva contra o VSR, com anticorpo monoclonal humanizado anti-RSV (palivizumabe), mostrou-se eficaz na prevenção de infecções graves pelo VSR em pacientes de risco para infecções graves⁹. Estudo controlado mostrou que a aplicação mensal de palivizumabe, nos meses que correspondem à estação do VSR, reduziu em mais de 50% a admissão hospitalar por VSR nesses pacientes⁹¹. A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), assim como a AAP, orienta a administração Palivizumabe em populações de risco.

2 IMPORTÂNCIA DA PESQUISA ETIOLÓGICA PARA O TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE AGUDA

Na prática clínica não há necessidade da pesquisa etiológica viral para estabelecer o diagnóstico de BA, uma vez que esse deve ser baseado na história e exame clínico^{9,63,68}. No entanto, alguns aspectos em relação à utilidade dos testes etiológicos permanecem controversos.

Não está claro se os testes para diagnóstico viral podem contribuir para reduzir a realização de outros exames subsidiários como radiografia de tórax, hemograma e proteína c reativa, frequentemente solicitados para diferenciar a etiologia viral da bacteriana^{29-30,41-43}. Também há controvérsias quanto a utilidade da pesquisa de agente etiológico viral para a adequação da conduta terapêutica em pacientes com bronquiolite^{9,30,92-94}. Diretrizes internacionais sugerem que os testes virológicos raramente alteram a conduta ou a evolução para a maioria das crianças com diagnóstico clínico de bronquiolite⁹. No entanto, alguns estudos mostraram que a identificação de vírus pode ser associada a uma redução na prescrição de antibióticos^{30,94-95}. Segundo o *Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America*, a redução do uso de antibióticos é um dos itens que justificam a identificação viral na BA⁶³. Trabalho publicado em 2002, realizado com crianças menores de três anos, internadas com diagnóstico de doença respiratória grave de aquisição em comunidade, mostrou que a detecção de vírus não reduziu a prescrição de antibióticos parenterais no primeiro ano de estudo, porém reduziu de maneira estatisticamente significativa o tempo da utilização do mesmo ($p = 0,02$). No segundo ano de estudo mostrou uma redução na prescrição de antibiótico parenteral para os pacientes com pesquisa viral positiva ($p = 0,008$)⁹⁴. Revisão sistemática de 2009, que avaliou quatro estudos, mostrou que para crianças com doença respiratória febril, atendidas em departamentos de emergência, a realização de teste rápido para detecção de etiologia viral não reduziu de forma significativa a prescrição de antibióticos⁹⁵. Há necessidade de estudos que esclareçam o impacto do diagnóstico etiológico da bronquiolite sobre a terapêutica e realização de exames laboratoriais, em lactentes hospitalizados^{9,30,66-68}.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A Bronquiolite aguda é uma doença prevalente e representa o diagnóstico mais frequente em crianças menores de um ano, hospitalizadas com doença do aparelho respiratório inferior. Apesar de ser uma doença predominantemente viral, sem indicações para o uso rotineiro de broncodilatadores, corticosteroides e antibióticos, essas medicações são frequentemente prescritas na prática clínica. São necessários estudos que contribuam para a elucidação da importância de parâmetros laboratoriais para a adequação da conduta em lactentes portadores de bronquiolite. O presente estudo procura contribuir para esclarecer o papel da pesquisa viral na abordagem desses pacientes.

4 HIPÓTESE

- O resultado da pesquisa etiológica viral interfere na conduta terapêutica em lactentes hospitalizados com diagnóstico clínico de bronquiolite. Este resultado reduz a utilização de medicações de eficácia não comprovada na bronquiolite.

5 OBJETIVOS

- Analisar a conduta terapêutica inicial em lactentes hospitalizados, com diagnóstico clínico de bronquiolite.
- Analisar as alterações na conduta terapêutica, durante a hospitalização destes lactentes, após o diagnóstico etiológico da BA e os fatores que influenciaram esta mudança

6 MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional de uma coorte histórica de lactentes internados na Enfermaria de Pediatria e Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital Universitário da USP, de janeiro de 2006 a dezembro de 2007.

O serviço prestado pelo Hospital Universitário da USP é regionalizado com atendimento de nível secundário à comunidade local e a funcionários da Universidade e seus familiares, sendo esta população de aproximadamente 400.000 habitantes. A Divisão de Clínica Pediátrica (DCP) é responsável pela assistência aos pacientes menores de 15 anos, sendo que na Enfermaria de Pediatria são internadas aproximadamente 1.500 crianças por ano. Durante os meses de outono-inverno os quadros respiratórios, são responsáveis por cerca de 70% das internações em menores de um ano (dados não publicados).

A equipe é composta por médicos assistentes e residentes que atendem as crianças no departamento de emergência e enfermaria. Parte da equipe que presta atendimento no departamento de emergência é composta pelos mesmos membros que atendem as crianças na enfermaria, havendo uma continuidade das condutas e uniformidade das mesmas devido à homogeneidade das equipes e aos protocolos clínicos de atendimento.

Segundo a rotina de atendimento na DCP, durante o período do estudo, os pacientes com idade abaixo de dois anos e diagnóstico de infecção de vias aéreas inferiores foram submetidos à coleta de aspirado de secreção de nasofaringe para pesquisa de vírus respiratórios à admissão, realizada por imunofluorescência indireta (IFI) no laboratório de análises clínicas do HU. Para esse teste laboratorial foi utilizado o *Kit (Biotrin International Ltda)* para IFI padronizado para identificação de sete vírus respiratórios (VSR, adenovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3). Segundo esse método, as amostras de aspirado de nasofaringe são fixadas e incubadas com anticorpo monoclonal antiviral de rato, em lâmina de vidro. Na presença do antígeno viral específico é formado um complexo estável com anticorpo. Após a etapa de lavagem o conjugado anti-IgG de rato (ligado a isocianato de fluoresceína) é adicionado ligando-se ao complexo antígeno-anticorpo. Qualquer reagente não ligado é removido por lavagens e a amostra é visualizada através de um microscópio de fluorescência. Uma reação positiva é caracterizada

por uma fluorescência verde brilhante, observada em pelo menos cinco células. As células não infectadas apresentam-se vermelhas devido ao corante do contraste azul de Evans.

6.1 Delineamento do estudo

Foram selecionados para o estudo os lactentes com idade menor ou igual a 12 meses, diagnóstico de bronquiolite por ocasião da alta, associado ou não a outros diagnósticos e que tiveram aspirado de nasofaringe para pesquisa viral coletado nas primeiras 24 horas de internação, com resultado anotado em prontuário. O levantamento foi realizado através do banco de dados do Hospital Universitário pelo CID principal de alta (CID = J. 21).

Com a finalidade de elaborar uma amostra uniforme, foram excluídos do estudo os lactentes que apresentaram: histórico de episódio prévio de sibilância (definido por uso anterior de broncodilatadores ou episódio de chiado no peito ou diagnóstico prévio de bronquiolite), neuropatia crônica, cardiopatia, antecedente de prematuridade (idade gestacional ao nascimento inferior a 37 semanas), síndrome genética, imunodeficiência confirmada, malformações de vias aéreas e pneumopatia crônica.

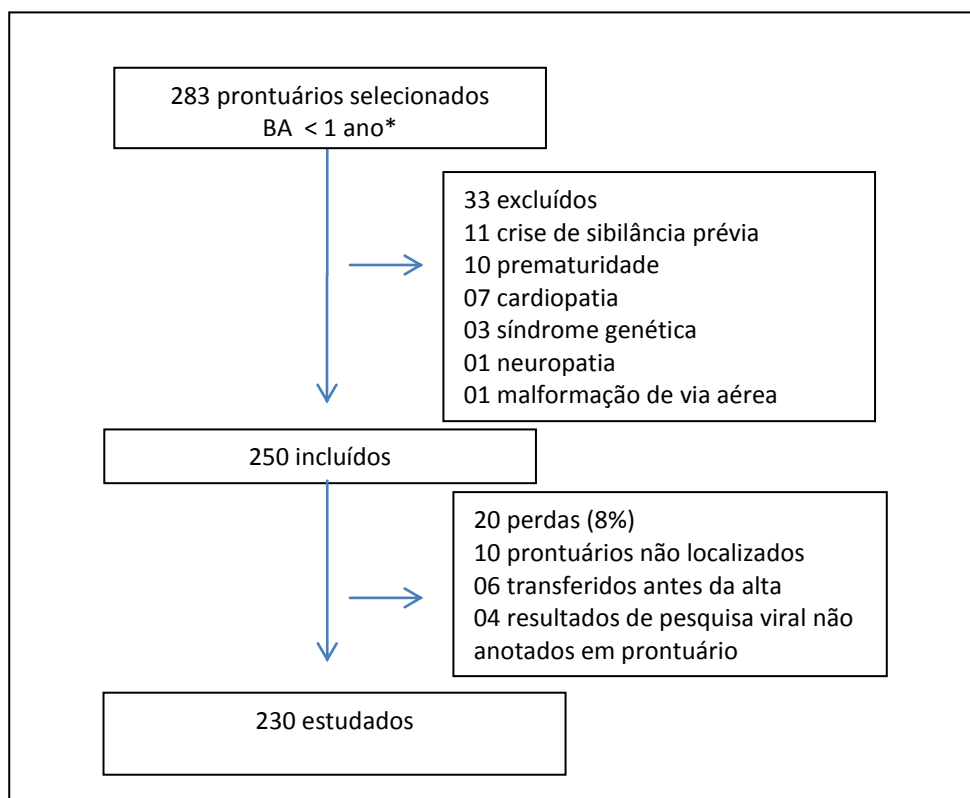
O estudo foi realizado por meio de levantamento de dados contidos nos prontuários dos pacientes com utilização de protocolo padronizado (em anexo). As alterações de conduta, anotadas em prontuário nas 24 horas seguintes após a anotação do resultado da pesquisa viral, foram consideradas associadas ao resultado da pesquisa viral.

6.2 Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas em proporções; as variáveis contínuas paramétricas foram descritas em média e desvio padrão e as não paramétricas em mediana e intervalo interquartil. Para o estudo da associação entre as variáveis categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado. Para o cálculo do risco relativo (RR) foram realizadas regressões de Poisson univariadas e com as variáveis clínicas que se mostraram relevantes com $p < 0,10$ construiu-se um modelo multivariado. Foi fixado $p = 0,05$ para se rejeitar a hipótese de nulidade. Foi utilizado o software estatístico STATA 10.0®.

7 RESULTADOS

Durante o período estudado, 3675 crianças foram internadas na enfermaria de pediatria e UTI pediátrica, sendo 1199 menores de 12 meses, das quais 852 (71%) com diagnóstico de doença aguda do aparelho respiratório (DARI). Dentre essas, 283 (33,2%) apresentaram bronquiolite como diagnóstico principal de alta hospitalar. Outros diagnósticos mais frequentes foram: pneumonia (associada ou não a crise de sibilância) em 347 (40,7%) e crise de sibilância sem pneumonia em 125 (14,7%). Do total de 283 crianças selecionadas, 33 foram excluídas, segundo critérios previamente descritos. Dentre as 250 crianças incluídas, 20 (8%) não puderam permanecer na análise, sendo consideradas perdas. Assim 230 prontuários foram estudados, conforme mostra a Figura 1.



* bronquiolite aguda em menores de um ano de idade

Figura 1. Fluxograma dos pacientes selecionados

7.1 Caracterização da população estudada

A idade média das crianças foi de 4,0 meses ($\pm 2,7$), com discreto predomínio do sexo masculino (56%).

Bronquiolite viral aguda foi o diagnóstico de admissão em 165 casos (72%), enquanto em 65 casos foram levantadas inicialmente outras hipóteses diagnósticas, sendo que a mais frequente foi pneumonia. Outros diagnósticos admissionais foram: crise de sibilância, otite média aguda, coqueluche e pneumonia afebril do lactente. As características clínicas e exames laboratoriais solicitados à admissão, dos pacientes selecionados, estão relatados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Características clínicas à admissão, dos 230 pacientes que receberam alta com diagnóstico de BA

Características clínicas	Prevalência (%)
Tosse	224 (97)
Dispneia	181 (79)
Coriza	177 (77)
Febre	147 (64)
Chiado no peito	129 (56)
Presença de sibilos à ausculta pulmonar	157 (66)

Tabela 2. Descrição dos exames laboratoriais admissionais dos 230 pacientes estudados

Exames admissionais	N (%)	Prontuários com informação presente N (%)
Radiografia de tórax com opacificação	118 (54)	217 (94)
Hemoculturas positivas	03 (02)	149 (65)
Exames admissionais	Mediana (p25-p75)	
Oximetria de pulso [#]	89 (87-93)	195(85)
Proteína C-reativa *	11 (5-27,25)	112 (49)
Leucócitos **	11.100 (7.900-15.150)	149(65)

[#] valores em %; * valores em microgramas/dL, ** contagem de leucócitos periféricos por mililitro;

As bactérias identificadas foram: *Staphilococcus* dnase negativo, *Pseudomonas sp* e *Streptococcus viridans*.

Foi elevado o número de pacientes que receberam, à admissão, beta agonista inalatório, corticosteroide sistêmico e antibiótico sistêmico. As frequências das prescrições das principais medicações à admissão estão mostradas na Tabela 3.

Tabela 3. Principais medidas terapêuticas, prescritas à admissão, para os 230 pacientes que receberam alta com diagnóstico de BA

Medicações prescritas à admissão	n° (%)
Beta adrenérgico inalatório	185 (80)
Corticosteroide sistêmico	119 (52)
Antibiótico sistêmico	126 (55)

Os beta adrenérgicos inalatórios prescritos foram salbutamol e fenoterol, sendo o fenoterol prescrito em mais de 95% dos pacientes. Os corticosteroides sistêmicos prescritos foram a metilprednisolona quando a medicação foi administrada por via parenteral e prednisolona ou prednisona, quando por via oral. Os antibióticos mais frequentemente prescritos foram penicilina cristalina intravenosa em 51 (40,5%) e amoxicilina oral em 29 (23%). Macrolídeos foram prescritos em 17 pacientes (13,5%), sendo claritromicina em nove e eritromicina em oito pacientes. As características evolutivas dos 230 pacientes com BA, durante a internação, estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Características evolutivas dos 230 pacientes que receberam alta com diagnóstico de BA

Características evolutivas	Mediana em dias (p25-p75)
Tempo total de internação	06(4-8)
Tempo total de oxigenoterapia	04(2-6)
Pacientes que necessitaram de internação em UTI*	
	Número (%)
Internação em UTI	39 (17%)
Necessitaram de VPM#	16 (7%)
	Mediana em dias (p25-p75)
Tempo de internação em UTI	04 (3-6)
Tempo de VPM	3,5 (2,25-5,75)

* UTI- Unidade de Terapia Intensiva
VPM- Ventilação Pulmonar Mecânica

Durante os dois anos de estudo, foi observado que a distribuição dos casos de bronquiolite seguiu um padrão de sazonalidade, com maiores incidências entre os meses de fevereiro e julho, como mostra a Figura 2.

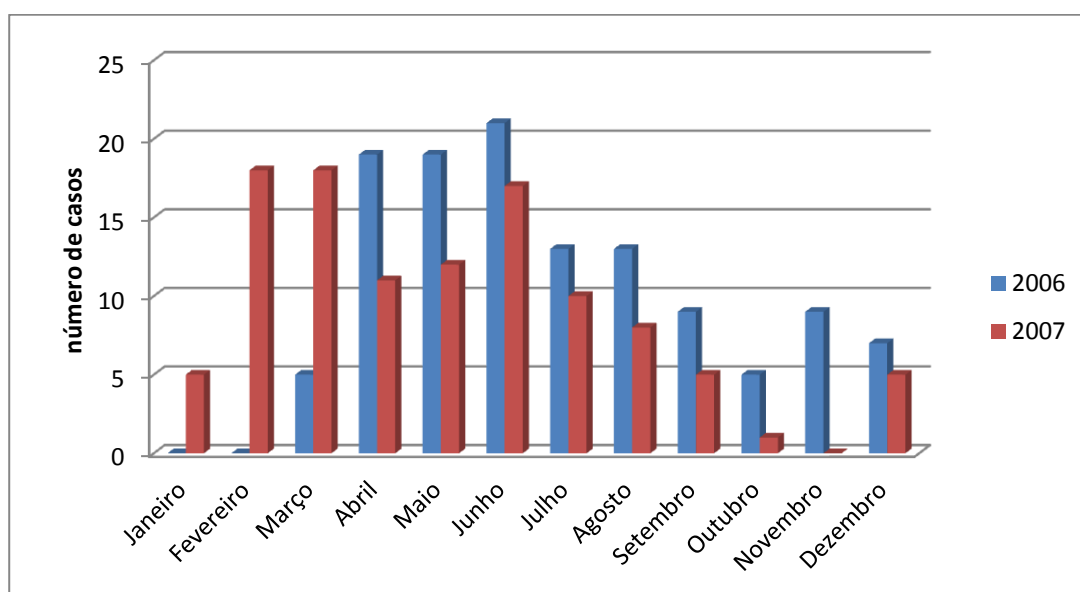
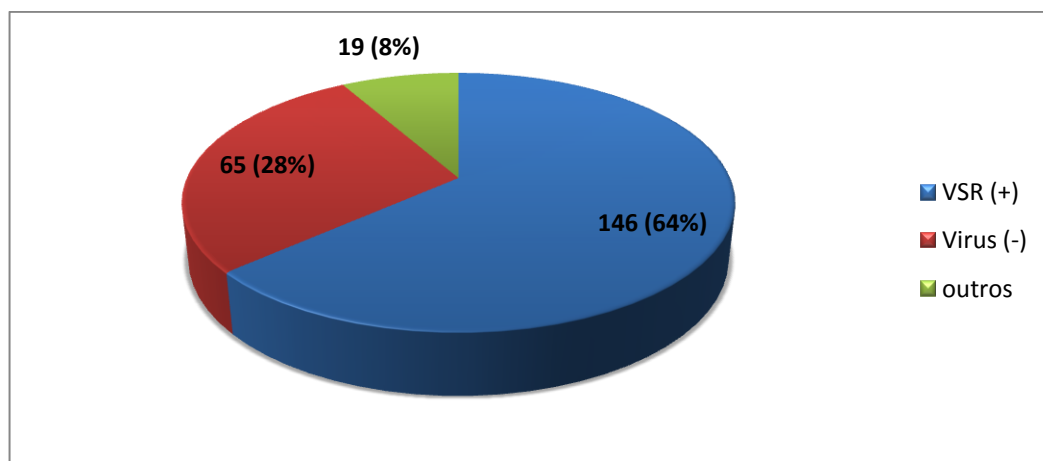


Figura 2. Distribuição sazonal dos 230 pacientes que receberam alta com diagnóstico de BA, segundo o mês de ocorrência

7.2 Resultado da pesquisa viral

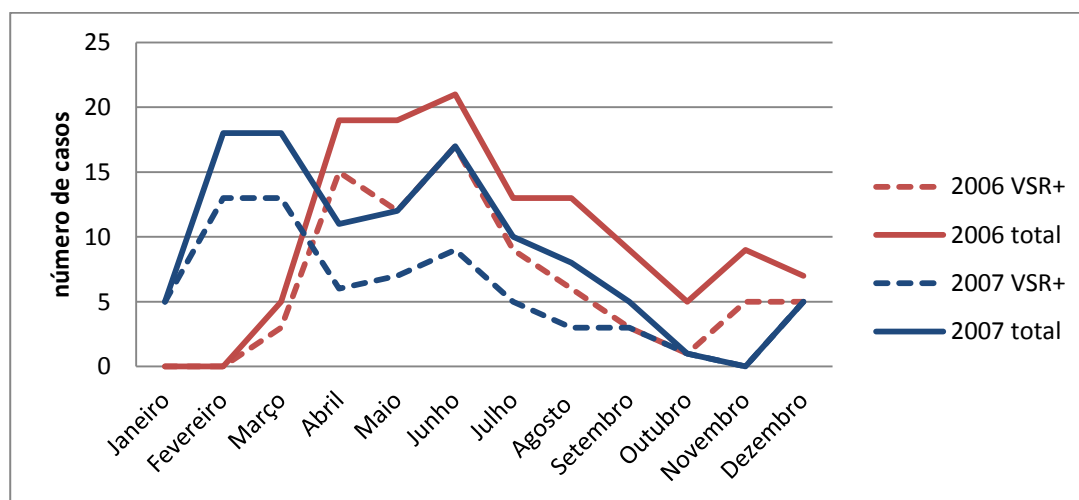
A pesquisa viral, por imunofluorescência indireta (IFI), foi negativa em 65 (28%) casos e positiva em 165 (72%). O VSR foi o vírus mais frequentemente identificado, sendo positivo em 146 pacientes, representando 88,5% dos resultados positivos e 64% dos pacientes incluídos no estudo. O resultado da pesquisa viral está representado na Figura 3.



VSR(+) = pesquisa viral positiva para VSR
 Vírus (-) = pesquisa viral negativa
 Outros = pesquisa viral positiva para outros vírus

Figura 3. Distribuição dos 230 casos, segundo resultado da pesquisa viral

A Figura 4 mostra as curvas de distribuição mês a mês dos casos de bronquiolite e os casos com pesquisa viral positiva para VSR.



2006 VSR(+) = pacientes com pesquisa viral positiva para VSR em 2006; 2007 VSR(+) = pacientes com pesquisa viral positiva para VSR em 2007; 2006 total = total de casos com diagnóstico de alta de bronquiolite no ano de 2006; 2007 total = total de casos com diagnóstico de alta de bronquiolite no ano de 2007.

Figura 4. Distribuição dos casos com diagnóstico de bronquiolite e daqueles com pesquisa viral positiva para VSR, segundo o mês de ocorrência

O grupo com resultado de pesquisa viral positiva para outros vírus mostrou número restrito de casos, sendo identificados vários vírus em infecção única ou em coinfeção. O resultado da pesquisa viral para este grupo esta representado na Tabela 5.

Tabela 5. Agentes etiológicos identificados no grupo com resultado da pesquisa viral positiva para outros vírus diferentes de VSR

Vírus identificado	N
Parainfluenza 3	8
Parainfluenza 1	2
Adenovírus	3
Influenza A	1
Influenza B	1
Codeteccção	
VSR e parainfluenza 3	1
Influenza A e parainfluenza 3	1
Parainfluenza 1 e parainfluenza 3	1
Parainfluenza 1 e parainfluenza 2	1
Total	19

7.3 Impacto da pesquisa viral positiva

Os 230 pacientes estudados foram inicialmente categorizados em grupo com pesquisa viral negativa (VÍRUS (-)) e com pesquisa viral positiva (VÍRUS (+)). Os resultados da comparação das medicações, prescritas à admissão, não mostrou diferenças entre os grupos e está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6: Medicções prescritas à admissão, nos 230 pacientes dos grupos VÍRUS (-) e VÍRUS (+)

Medicções	VÍRUS (-) n (%)	VÍRUS (+) n (%)	Valor de p*
Antibióticos	34 (52%)	92 (56 %)	0,636
Corticosteroides	27 (42%)	92 (56 %)	0,052
Beta adrenérgico inalatório	48 (74%)	137 (83 %)	0,114
TOTAL	65 (100%)	165 (100%)	-

* Teste de qui quadrado

VÍRUS (-) = pesquisa viral negativa; VÍRUS (+) = pesquisa viral positiva

As alterações de conduta, após a divulgação do resultado da pesquisa viral, foram mais frequentes no grupo com pesquisa viral positiva, com significância estatística. A análise específica destas alterações mostra que as mesmas constaram de suspensões de antibioticoterapia, conforme mostra a Tabela 7.

Tabela 7: Alterações de conduta após divulgação do resultado da pesquisa viral nos 230 pacientes dos grupos VÍRUS (-) e VÍRUS (+)

Alterações de condutas	VIRUS (-) n=65 (100%)	VIRUS (+) n=165 (100%)	Valor de p*
Alguma alteração de conduta	11 (17,0)	66 (42,3)	p=0,001
Suspensão de antibiótico	06 (9,2)	59(35,6)	p<0,001
Suspensão de corticosteroide	06 (9,2)	10(6,1)	p=0,395
Suspensão de beta adrenérgico inalatório	00 (00)	02(1,2)	p=0,373

* Teste do qui quadrado

VÍRUS (-) = pesquisa viral negativa; VÍRUS (+) = pesquisa viral positiva

Frente a esses resultados foram analisados os possíveis fatores associados à introdução e à suspensão de antibióticos nesses pacientes. Os diagnósticos de OMA e Pneumonia à admissão mostraram-se associados à introdução de antibióticos nos 230 pacientes estudados, após ajuste para fatores de confusão. Os resultados das análises univariada e multivariada dos possíveis fatores determinantes da introdução de antibioticoterapia à admissão nesses pacientes estão apresentados na Tabela 8. Os antibióticos foram prescritos antes do resultado da pesquisa viral.

Tabela 8. Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes de introdução de antibioticoterapia, à admissão, nos 230 pacientes estudados

Categoria	Antibióticoterapia não introduzida	Antibióticoterapia introduzida	Análise univariada		Análise multivariada	
	N=104 (45,2%)	N=126 (54,8%)	RR	Valor de <i>p</i>	RR	Valor de <i>p</i>
VÍRUS (+)*	73 (44,2)	92 (55,8)	1,07	0,750	-	-
Idade > 6 meses	08 (20,5)	31 (79,5)	1,60	0,023	0,95	0,808
Sexo masculino	56 (43,4)	73 (56,6)	0,93	0,676	-	-
Febre à admissão	56 (37,3)	94 (62,7)	1,57	0,028	0,93	0,745
Radiografia de tórax com opacificação	18 (18,2)	81 (81,8)	2,41	<0,001	1,48	0,091
UTI	14 (35,9)	25 (64,1)	1,21	0,389	-	-
VM	02 (12,5)	14 (87,5)	1,67	0,070	1,30	0,370
OMA	00 (00,0)	12 (100)	1,91	0,033	4,66	<0,001
Pneumonia	01 (1,1)	94 (98,9)	4,17	<0,001	4,16	<0,001
Leucometria #						
< 9000	15 (31,3)	33 (68,7)	1,02 ^{#†}	0,890	-	-
9-13000	15 (32,6)	31 (67,4)				
>13000	16 (29,1)	39 (70,9)				
Oximetria (%) ^{##}	media (dp) 91 (0,4)	media (dp) 89 (0,4)	0,96	0,101	-	-

VÍRUS(+)= diagnóstico etiológico de infecção por algum vírus respiratório; * resultado não disponível no momento da introdução de antibióticos; UTI=internação em unidade de terapia intensiva; VM= ventilação mecânica; OMA= diagnóstico de otite média aguda; # número de células/mL; ## A variável oximetria foi analisada de forma contínua enquanto as demais foram categorizadas; † aumento de risco para cada mudança de categoria

A análise dos fatores possivelmente determinantes da suspensão de antibioticoterapia entre os 126 pacientes dos grupos VÍRUS (-) e VÍRUS (+) que receberam antibiótico à admissão, mostrou que somente a presença de vírus positivo foi fator determinante na suspensão de antibióticos, como apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes de suspensão de antibioticoterapia, nos 126 pacientes dos grupos VÍRUS (-) e VÍRUS (+) que receberam antibiótico à admissão

Categoria	n° total de casos	Antibiótico-terapia suspensa n° (%)	Antibiótico-terapia mantida n° (%)	Análise univariada		Análise multivariada	
				RR **	Valor de p	RR **	Valor de p
VÍRUS (+)	92	59 (64,1)	33 (35,9)	3,63	0,003	3,37	0,005
Idade > 6 meses	31	14 (45,2)	17 (54,8)	0,84	0,567		
Sexo masculino	53	28 (52,8)	25 (47,2)	1,04	0,869		
Febre à admissão	94	46 (48,9)	48 (51,1)	0,82	0,478		
Radiografia de tórax com opacificação	81	43 (53,1)	38 (46,9)	1,06	0,825		
UTI	25	12 (48)	13 (52)	0,91	0,780		
VM	14	6 (42,9)	8 (57,1)	0,81	0,630		
OMA	14	1 (7,1)	13 (92,9)	0,30	0,095	0,38	0,185
Pneumonia	52	5 (9,6)	47 (90,4)	1,36	0,319		
Leucometria *							
<9000	103	18 (54,6)	15 (45,4)	0,97 ^{#t}	0,858		
9-13000		15 (48,4)	16 (51,6)				
>13000		20 (51,3)	19 (48,7)				
Oximetria (%)	126	média (dp) 88,8 (4,2)	média (dp) 89,5 (4,2)	0,98	0,547		

VSR(+)= diagnóstico etiológico de infecção por vírus sincicial respiratório; UTI=internação em unidade de terapia intensiva; VM= ventilação mecânica; OMA= diagnóstico de otite média aguda; * número de células/mL; ** RR= risco relativo; ^{#t} redução de risco para cada mudança de categoria

7.4 Impacto da pesquisa positiva para VSR

A comparação entre os 211 pacientes dos grupos VÍRUS (-) e com pesquisa positiva para VSR (VSR (+)) também não mostrou diferença significativa, em relação às medicações prescritas à admissão, como mostra a Tabela 10.

Tabela 10: Medicções prescritas à admissão para os 211 pacientes dos grupos VÍRUS (-) e VSR (+)

Medicções	VÍRUS (-) n (%)	VSR (+) n (%)	Valor de p^*
Antibióticos	34 (52%)	75 (52%)	0,90
Corticosteroides	27 (42%)	81 (55%)	0,61
Beta adrenérgico inalatório	48 (74%)	124 (85%)	0,06
TOTAL	65 (100%)	146 (100%)	-

* Teste de qui quadrado

VÍRUS (-) = pesquisa viral negativa; VSR (+) = pesquisa positiva para VSR

A comparação entre os 211 pacientes dos grupos VÍRUS(-) e VSR(+) também mostra diferença significativa, em relação à suspensão de antibióticos sistêmicos, sendo mais freqüente no grupo VSR (+), como mostra a Tabela 11.

Tabela 11: Alterações de conduta após divulgação do resultado da pesquisa viral

Alterações de condutas	VÍRUS (-) n=65 (100%)	VSR (+) n=146 (100%)	Valor de p^*
Alguma alteração de conduta	11 (17,0)	54 (36,9)	p=0,004
Suspensão de antibiótico	6 (9,2)	47(32,2)	p<0,001
Suspensão de corticosteroide	6 (9,2)	10(6,8)	p=0,546
Suspensão de beta adrenérgico inalatório	00 (00)	02(1,4)	p=0,343

* Teste do qui quadrado

VÍRUS (-) = pesquisa viral negativa; VSR (+) = pesquisa positiva para VSR

Frente a esse resultado foi realizada a análise dos fatores associados à introdução e à suspensão de antibióticos nesses pacientes, como mostram as Tabelas 12 e 13.

Após o ajuste para fatores de confusão, de maneira semelhante à análise dos pacientes com pesquisa viral positiva para qualquer vírus a análise do grupo VSR(+) também mostrou que o fator determinante na introdução de antibiótico foi a presença do diagnóstico de OMA e de pneumonia à admissão.

As análises univariada e multivariada dos possíveis fatores determinantes da introdução de antibioticoterapia à admissão dos 211 pacientes dos grupos VÍRUS(-) e VSR(+), estão apresentados na tabela 12.

Tabela 12. Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes da introdução de antibioticoterapia durante a hospitalização em 211 pacientes, dos grupos Vírus (-) e VSR(+)

Categoria	n° total de casos	Antibiotico-terapia introd. n° (%)	Antibiotico-terapia não introd. n° (%)	Análise univariada		Análise multivariada	
				RR**	Valor de p	RR**	Valor de p
VSR (+)	146	75 (51,4)	71 (48,6)	0,98	0,930		
Idade > 6 meses	34	26 (76,5)	8 (23,5)	1,63	0,03	0,88	0,623
Sexo masculino	92	46 (49,5)	47 (50,5)	0,92	0,694		
Febre à admissão	136	83 (60,6)	54 (39,4)	1,72	0,015	0,91	0,729
Radiografia de tórax com opacificação	88	70 (79,6)	18 (20,4)	2,57	<0,001	1,46	0,163
UTI	37	23 (62,2)	14 (37,8)	1,25	0,329		
VM	14	12 (85,7)	2 (14,3)	1,74	0,070	1,33	0,432
OMA	19	14 (73,7)	5 (26,3)	2,05	0,019	5,06	<0,001
Pneumonia	58	46 (79,3)	12 (20,7)	4,68	<0,001	4,51	<0,001
Leucometria*							
<9000	131	28 (65,1)	15 (34,9)	1,01 ^{#t}	0,928		
9-13000		28 (65,1)	15 (34,9)				
>13000		30 (66,7)	15 (33,3)				
Oximetria (%)	211	média (dp) 89,1 (4,2)	média (dp) 90,6 (4,0)	0,96	0,125	1,00	0,918

VSR(+) = diagnóstico etiológico de infecção por vírus sincicial respiratório; UTI=internação em unidade de terapia intensiva; VM= ventilação mecânica; OMA= diagnóstico de otite média aguda; * numero de células/mL; ** RR= risco relativo; ^{#t} aumento de risco para cada mudança de categoria

A análise dos fatores possivelmente determinantes da suspensão de antibioticoterapia entre os 109 pacientes dos grupos VÍRUS (-) e VSR (+), que receberam antibiótico à admissão, mostra que a presença de VSR foi o único fator significativamente associado à suspensão de antibióticos, após ajuste para fatores de confusão, como mostra a Tabela 13.

Tabela 13. Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes da suspensão de antibioticoterapia, durante a hospitalização em 109 pacientes, dos grupos VÍRUS (-) e VSR(+) que receberam prescrição inicial de antibioticoterapia

Categoria	n° total de casos	Antibiótico-terapia suspensa n° (%)	Antibiótico-terapia mantida n° (%)	Análise univariada		Análise multivariada	
				RR**	Valor de p	RR**	Valor de p
VSR (+)	75	47 (62,7)	28(37,3)	3,55	0,003	3,33	0,006
Idade > 6 meses	83	43 (51,8)	40 (48,2)	0,74	0,396		
Sexo masculino	63	29(46,0)	34(54,0)	1,13	0,650		
Febre à admissão	80	39 (48,7)	41(51,3)	0,87	0,662		
Radiografia de tórax com opacificação	70	36(51,4)	34(49,6)	1,17	0,618		
UTI	23	11(47,8)	12(52,2)	0,98	0,951		
VM	12	5(41,7)	7(58,3)	0,84	0,714		
OMA	12	2(16,7)	10(83,3)	0,32	0,111	0,39	0,192
Pneumonia	82	43(52,4)	39(47,6)	1,42	0,322		
Leucometria *							
<9000	28	14(50,0)	14(50,0)	0,97 [#]	0,856		
9-13000	28	13(46,4)	15(53,6)				
>13000	30	14(46,7)	16(53,3)				
Oximetria (%)	93	média (dp) 89 (0,6)	média (dp) 90 (0,6)	0,98	0,522		

VSR(+)= diagnóstico etiológico de infecção por vírus sincicial respiratório; UTI=internação em unidade de terapia intensiva; VM= ventilação mecânica; OMA= diagnóstico de otite média aguda; * numero de células/mL; ** RR= risco relativo; [#] redução de risco para cada mudança de categoria

8 DISCUSSÃO

Na população estudada composta por lactentes hospitalizados com diagnóstico de bronquiolite aguda, a detecção viral foi frequente e também o principal fator associado à suspensão de antibioticoterapia, prescrita à admissão. Tanto a detecção de qualquer vírus, por IFI, quanto a detecção de VSR, o agente etiológico mais frequente, foi associada à suspensão de antibióticos, mas não às alterações de prescrições de broncodilatadores e corticosteroides.

Os resultados deste estudo apontaram para uma probabilidade três vezes maior de suspensão de antibióticos, quando o VSR foi detectado (RR=3.33) e um aumento absoluto da probabilidade de 25% (de 37% para 62%). Esses achados são relevantes, frente ao grande interesse atual pelo papel dos exames laboratoriais para identificação viral na prática clínica.

Apesar das altas taxas de introdução de antibióticos à admissão, a pesquisa viral contribuiu para sua suspensão em grande parte dos casos, atuando como um bom instrumento para adequação da conduta. As altas frequências encontradas de prescrições de antibióticos (55%), broncodilatadores (80%) e corticosteroides (52%), para o tratamento inicial da bronquiolite, mostram a dificuldade clínica para uma abordagem terapêutica baseada nas evidências científicas, que não indicam o uso rotineiro dessas medicações para esses pacientes. Como no presente estudo, essa prática é também relatada em países desenvolvidos e em desenvolvimento, mesmo à luz de diretrizes, já não recentes, que discutem a eficácia e orientam o uso dessas medicações^{9,66-68}.

A BA é uma doença que foi descrita há vários anos e mesmo assim seu tratamento continua controverso⁹. Devido à semelhança clínica com outras doenças, que também promovem quadros obstrutivos respiratórios em criança, muitas das medicações que têm eficácia nestas doenças são prescritas para o tratamento da BA, principalmente para pacientes hospitalizados^{9,10}. Em estudo retrospectivo que avaliou mais de 17 mil crianças menores de um ano hospitalizadas com bronquiolite, 45% receberam antibioticoterapia e as prescrições de antibióticos, assim como de broncodilatadores e de corticosteroides foram associadas a maior tempo de hospitalização⁶⁸. Em pacientes internados em UTI pediátrica com bronquiolite, a utilização de antibióticos sistêmicos é elevada mesmo frente às baixas taxas de

infecção bacteriana confirmada. Segundo Dutweiler e colaboradores o uso indevido de antibióticos chega a mais de 45% dos casos³⁹. Essa dissonância entre as evidências científicas e a prática real no tratamento da bronquiolite, ressalta a necessidade de parâmetros objetivos que orientem a sua terapêutica, como o presente estudo propõe-se a analisar.

No presente estudo, os fatores associados à introdução de antibioticoterapia à admissão foram aqueles que poderiam sugerir etiologia bacteriana (diagnósticos de otite e de pneumonia). No entanto esses fatores não influenciaram na suspensão de antibioticoterapia, frente ao resultado positivo da pesquisa de VSR, o que sugere que a presença do vírus fortaleceu a hipótese diagnóstica de infecção viral.

Apesar de imagem de pneumonia à radiografia de tórax, assim como a OMA poderem ser frequentemente causadas por VSR^{37,41,96}, esses diagnósticos foram fortes indutores de prescrição de antibióticos, possivelmente devido à dúvida quanto à etiologia bacteriana e suas complicações. No entanto, outros estudos sugerem que a ocorrência de infecção bacteriana em lactentes com bronquiolite não seja frequente, assim como mostram os presentes resultados⁹⁷. Nesta população estudada, os critérios de inclusão foram seletivos para bronquiolite, o que explica a baixa positividade das hemoculturas, coletadas em 149 (65%) casos e positivas em apenas três (2%) deles, o que minimiza a possibilidade de viés por infecção bacteriana. A análise dos resultados aqui apresentados sugere que a confirmação da etiologia da bronquiolite por VSR, nesses casos, facilitou a suspensão da antibioticoterapia, durante a internação.

A antibioticoterapia prescrita mais frequentemente em pacientes com idade acima de seis meses pode sugerir que os pediatras tiveram mais segurança em fazer a hipótese diagnóstica inicial de bronquiolite viral em lactentes no primeiro semestre de vida. No entanto, mesmo acima desta faixa etária, o diagnóstico etiológico de VSR permitiu a revisão da conduta e a suspensão de antibióticos. A febre pode estar presente nos casos de DARI causados tanto por vírus como por bactérias⁹⁸. É possível que sua presença em lactentes, como os avaliados no presente estudo, tenha sido interpretada como um parâmetro sugestivo de etiologia bacteriana ou de maior gravidade à admissão. Os resultados deste estudo sugerem que frente à certeza

diagnóstica da presença de VSR os pediatras tiveram maior segurança em associar a febre à etiologia viral.

O uso indevido de antibióticos para lactentes com bronquiolite pode ser secundário à dúvida quanto ao diagnóstico etiológico, em um quadro respiratório que acomete crianças nos primeiros meses de vida. Interessantemente, no presente estudo, a forte influência do diagnóstico de VSR sobre a suspensão de antibióticos ocorreu tanto em crianças com quadro moderado, hospitalizadas em uma enfermaria geral, como nos casos mais graves que necessitaram de atendimento em unidade de terapia intensiva.

O conhecimento sobre a incidência crescente de infecções por bactérias com resistência antimicrobiana de aquisição comunitária pode, também, estar associado à utilização desnecessária de antibióticos, em pacientes com infecção viral⁹⁸⁻¹⁰⁰. No entanto, esse uso indevido de antibióticos eleva os riscos de efeitos colaterais das medicações, de prolongado tempo de internação e de desenvolvimento de resistência microbiana aos antibióticos mais prescritos⁹⁹. Por outro lado, segundo a literatura atualmente disponível, a evolução de pacientes com bronquiolite não parece ser favorecida pelo uso de antibióticos^{9,82}.

A realização de exames subsidiários não é recomendada para o diagnóstico de casos típicos de bronquiolite⁹. Alguns estudos sugerem que esses exames possam aumentar custos e prolongar o tempo de internação. Estudo anterior mostrou, por exemplo, que a radiografia de tórax, aumentou o risco de prescrição de antibióticos em lactentes com diagnóstico clínico de bronquiolite^{30,41,68}. Por outro lado, o uso de terapêuticas ineficazes ou com eficácia controversa, expõe o paciente aos efeitos colaterais, além dos riscos de resistência bacteriana devido ao uso indevido de antibioticoterapia e também aumenta o custo da internação^{9,63,99}.

Interessantemente, no presente estudo, não foi encontrada associação entre os resultados dos exames laboratoriais e a prescrição de antibióticos. Esse aspecto salienta que exames que são supostamente solicitados para investigar possível etiologia bacteriana, como hemograma e proteína c-reativa, não influenciaram na prescrição de antimicrobianos e, portanto, não foram úteis. De fato, os exames laboratoriais são frequentemente solicitados de forma geral em vários países, mas

estudos anteriormente realizados, também mostram que não há correlação clara entre as alterações encontradas e a presença de infecção bacteriana^{36,41-43}.

Dentre os exames laboratoriais, frequentemente considerados para a abordagem do paciente com bronquiolite, os testes para diagnóstico etiológico das infecções por vírus respiratórios são cada vez mais acurados e acessíveis, embora em geral, ainda pouco econômicos. Os testes de imunofluorescência estão disponíveis, atualmente, em número crescente de serviços clínicos, como no Hospital onde o estudo foi realizado.

São poucas as informações sobre o impacto da pesquisa etiológica sobre a conduta em pacientes hospitalizados com BA, embora no ambiente intra-hospitalar a pesquisa viral possa ser útil para orientar medidas de precaução e reduzir as taxas de infecção nosocomial⁹. Revisão sistemática concluiu que as atuais evidências são insuficientes, porém promissoras, quanto à utilidade dos testes virais para reduzir o uso de antibióticos em serviço de emergência pediátrica⁹⁴.

Neste estudo, a análise comparativa entre os pacientes com resultado positivo para qualquer vírus, à IFI, e os pacientes com pesquisa viral negativa mostrou resultados semelhantes a análise que considerou apenas a comparação dos portadores de infecção por VSR e os com IFI negativa. Essa semelhança é um achado esperado, dada à forte predominância do VSR sobre os outros agentes, detectáveis por meio do teste utilizado. Também, as semelhantes distribuições temporais entre os casos de bronquiolite e a ocorrência de infecções por VSR, como mostra o gráfico 4, indicam a importância desse agente nos casos estudados. A sensibilidade do exame de IFI para o VSR é de 80% com especificidade de até 90%⁶¹⁻⁶² e apesar do teste de IFI possibilitar o diagnóstico de outros vírus respiratórios, a frequência baixa da ocorrência desses agentes etiológicos, na presente casuística, não permitiu a análise estatística desses casos.

É possível que a conduta seja habitualmente diferente para os casos de BA por outros vírus que não o VSR, uma vez que esse agente é caracteristicamente associado às manifestações clínicas típicas no lactente, o que pode ser mais duvidoso para outros vírus menos frequentes. Novos estudos com casuística e métodos adequados são necessários para essa análise.

É freqüente a identificação de mais de um vírus nos pacientes com BA, dados de literatura sugerem que até 1/3 dos pacientes com BA apresentem codeteccção viral⁴⁶⁻⁴⁷. No presente estudo, quatro pacientes apresentaram mais de um vírus identificado pela IFI. Os dados de codeteccção foram limitados pelo método utilizado para identificação de vírus. A IFI é menos sensível para outros vírus que para o VSR e o *Kit* adotado não detecta agentes como o rinovírus, metapneumovírus humano e o bocavírus humano, que também são vírus possivelmente detectáveis nas afecções respiratórias pediátricas. No entanto, isso não limita a análise destes resultados uma vez que o objetivo foi avaliar o impacto da pesquisa viral sobre a prática clínica e não a comparação de impacto, segundo a etiologia do quadro.

É possível que o resultado da IFI traga contribuições para redução do uso de antibióticos, com repercussões clínicas e econômicas no tratamento da bronquiolite. Neste estudo, em 66% dos pacientes com pesquisa viral positiva houve alteração de conduta, em comparação com apenas 17% dos com pesquisa viral negativa. A conduta mais alterada foi a prescrição de antibióticos, que ocorreu mais frequentemente e de maneira estatisticamente significativa no grupo com resultado de pesquisa viral positiva, tanto para VSR como para qualquer vírus, mostrando que a pesquisa viral foi fortemente associada à suspensão de antibióticos.

8.1 Limitações do estudo

Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível avaliar o impacto da pesquisa viral positiva sobre a solicitação de exames laboratoriais ou radiológicos. Os exames de análises séricas não foram solicitados de modo padronizado e as descrições das alterações radiológicas em prontuários não foram previamente sistematizadas. O aleitamento materno, descrito como um fator protetor para os quadros graves de bronquiolite, não pode ser avaliado, devido à falta de dados nos prontuários, assim como não conseguimos avaliar a influência do tabagismo materno.

Não foi possível avaliar a influência do tempo de formação e graduação do médico responsável pelas condutas. 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.

Os resultados encontrados neste estudo não podem ser extrapolados para pacientes não hospitalizados, no entanto, revisão sistemática encontrou resultados inconclusivos, porém sugestivos, de que a realização de testes virais em crianças com infecções respiratórias em serviços de emergência pode ser promissora no que diz respeito à adequação da conduta e redução da utilização desnecessária de antibióticos⁹⁵.

9 CONCLUSÃO

- As frequências das prescrições de beta agonista inalatório, corticosteroides e antibióticos, à admissão de lactentes com diagnóstico clínico de bronquiolite, foram elevadas.

- O diagnóstico etiológico de infecção viral e principalmente de infecção por VSR foi associado à alteração de conduta inicial, especialmente quanto à suspensão de antibioticoterapia, independentemente de outros fatores de confusão como idade e outros diagnósticos associados.

10 ANEXO

Protocolo do levantamento

Nome: _____

RH _____

D. Nasc. __/__/__ sexo: _____ cor: _____

Procedência _____

D. Inter. __/__/__ idade: _____

Local da internação inicial/ Tempo de permanência

- Pronto socorro _____
- Enfermaria _____
- UTI _____

Diagnóstico admissional: _____

Diagnóstico de alta: _____

História clínica	Duração
Tosse <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Coriza <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Febre <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Obstrução nasal <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Espirros <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Chiado no peito <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Cansaço <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Conjuntivite <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Cianose <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Apneia <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Peito cheio <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Aceitação alimentar <input type="checkbox"/> boa <input type="checkbox"/> reg <input type="checkbox"/> ruim	
Vômitos pós tosse <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n	
Contato com rinofaringite viral <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n grau de parentesco:	
Imunização completa <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n Vacinação p/ influenzae <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> n Palivizumabe	
Outros;	

Fatores para exclusão:

- prematuridade
- doença pulmonar crônica
- cardiopatia
- anomalias congênitas de vias aéreas
- doença neuromuscular
- neuropatia crônica

Fatores de agravo

- refluxo gastresofágico
- freqüentador de creche
- tabagismo passivo
- desmame precoce

Quadro clínico inicial:	
FR	
FC	
Perfusão Periférica	
Dispneia	
Cor	
Nível de consciência	
Saturação de O2	
Ausculta pulmonar	
Outros	

Exames laboratoriais

Data	Exame	Resultado

Pesquisa viral em aspirado de nasofaringe

Data	Resultado

Exames radiológicos

Data	Exame	Resultado

Tratamento

	Quais	Via	Tempo	Motivo da suspensão	Tempo após resultado da pesquisa viral
Antibiótico					
Broncodilatador					
Corticoide					
Outros					

Complicações infecciosas / data do diagnóstico (dias após internação)

- Otite média aguda / _____
- Pneumonia intra-hospitalar / _____
- Pneumonia aspirativa / _____
- Outras _____ / _____

Tempo de O2

- Nebulização _____
- Tenda _____
- Venturi _____
- CPAP _____
- BIPAP _____
- Ventilação mecânica _____

Nutrição (dias)

- Pausa _____
- Sonda _____
- VO _____
- NPP _____

Alta (dias após internação): _____

Medicações de alta: _____

Encaminhamentos: _____

11 REFERÊNCIAS

1. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ.* 2004;82(12):895-903.
2. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(1):25-32.
3. Gardner PS. Virus infections and respiratory disease of childhood. *Arch Dis Child.* 1968;43(232):629-45.
4. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2001;43(3):125-31.
5. Miyao CR, Gilio AE, Vieira SE, Hein N, Pahl MM, Betta SL, et al. Viral infections in hospitalized children affected by acute lower respiratory tract disease. *J Pediatr (Rio J).* 1999;5(5)334-44.
6. Vieira SE. Características do lactente hospitalizado com infecção do aparelho respiratório inferior por vírus sincicial respiratório: tipos e genótipos do vírus e anticorpos séricos específicos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2004.
7. Chanock R, Roizman B, Myeres R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to Chimpanzee Coryza Agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg.* 1957;66(3):281-90.
8. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to Chimpanzee Coryza Agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg.* 1957;66(3):291-300.
9. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006;118 (4):1774-93.

10. Calogero CMD, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat – that is the question. *J Pediatr*. 2007;151(3):235-7.
11. 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.
12. Ngai P, Bye MR. Bronchiolitis. *Pediatr Ann*. 2002;31(2):90-7.
13. Rosychuk RJ, Klassen TP, Voaklander DC, Sentthilselvan A, Rowe BH. Presentation of infants to emergency departments in Alberta, Canada, for bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(3):189-95.
14. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl)S13-20.
15. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatr Respir Rev*. 2000;1(3):210-4.
16. 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.
17. Avendaño LF, Parra J, Padilla C, Palomino MA. The influence of winter 2002 in pediatric health: dissociation between environmental factors and respiratory syncytial viruses, in Santiago. *Rev Med Chile*. 2003;131(8):902-8.
18. Baumeister EG, Hunicken DS, Savy LS. RSV molecular characterization and specific antibody response in young children with acute lower respiratory infection. *J Clin Virol*. 2003;27(1):44-51.
19. www.tabnet.datasus.gov.br. Citado em jun. 2011.
20. Stralioto SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(2):155-8.

21. Moura FEA, Borges LC, Portes SAR, Ramos EAG, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus infections during an epidemic period in Salvador, Brazil. Viral antigenic group analysis and description of clinical and epidemiological aspects. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(6):739-43.
22. Sudbrack S, Ponzi D, Massuco L, Coral C, Stein RT, Pitrez PMC. Prevalência de vírus respiratórios em lactentes com bronquiolite aguda e sibilância recorrente no sul do Brasil. *Scientia Med (Porto Alegre)*. 2007;17(3):124-9.
23. Carlsen K, Larsen S, Bjereve O, Leegard J. Predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol*. 1987;3(3):153-60.
24. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6330):1665-9.
25. Albernaz EP, Maria A, Menezes B, César JA, Victora CG, Halpern R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. *Rev saude publica*. 2003;37(4):485-93.
26. Guinea AL, Flores JC, Sobrinho MAM, Docio BE, Cabrera TC, Serrano A, et al. Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients. *An Pediatr (Barc.)* 2007;67(2),116-22.
27. Leung AKC, Klellner JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Nat Med Assoc*. 2005;97(12):1708-13.
28. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simões EAF. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S21-32.
29. Willson DF, Horn SD, Hendley JO, Smout R, Gassaway J. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. *Pediatrics*. 2001;108(4):851-5.
30. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):119-26.

31. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(10):997-1000.
32. Pinnigton LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infant with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr.* 2000;137(4):523-6.
33. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *An Emerg Med.* 2006;48(4):441-7.
34. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995;126(2):212-9.
35. Conway E, Schoettker PJ, Moore A, Brito MT, Kotagal UR, Rich K. Empowering respiratory therapists to take a more active role in delivering quality care for infants with bronchiolitis. *Respir Care.* 2004;49(6):589-99.
36. Tarini B, Garrison MM, Christakis D. Institutional variation in ordering complete blood counts for children hospitalized with bronchiolitis. *J Hosp Med.* 2007;2(2):69-73.
37. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klair A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child.* 2000;83(4):317-9.
38. Thorburn K, Harigopa S, Reddy V, Taylor N, van Saene HKF. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax.* 2006;61(7):611-5.
39. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2004;89(12):1155-7.

40. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr*. 1988;113(2):266-71.
41. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150(4):429-33.
42. Costa S, Rocha R, Tavares M, Bonito-Vítor A, Guedes-Vaz LC. Reactive protein and disease severity in bronchiolitis. *Rev Port Pneumol*. 2009;115(1):55-65.
43. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukine-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(7):598-602.
44. van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory virus. *Arch Dis Child*. 1990;65(11):1237-9.
45. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(2):111-8.
46. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009;98(1):123-6.
47. Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, Sacramento PR, Botosso VF, et al. Gravidade das coinfeções virais em lactentes hospitalizados com infecção por vírus sincicial respiratório. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):307-13.
48. Cane PA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol*. 2001;11(2):103-16.
49. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(Suppl A):S119-26.

50. Hall CB, Douglas RG Jr. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. 1981;99(1):100-3.
51. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care*. 2003;48(3):209-33.
52. Aherne W, Bird T, Court SDM, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol*. 1970;23(1):7-18.
53. Durbin JE, Johnson TR, Durbin RK, Mertz SE, Morotti RA, Peebles RS, et al. The role of IFN in respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Immunol*. 2002;168(6):2944-52.
54. Kusel MMH, Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(8),680-6.
55. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PloS One*. 2009;4(2):e4596.
56. Bouscambert-duchamp M, Lina B, Motte J, Andre L. Detection of Human Metapneumovirus RNA Sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(3),1411-4.
57. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):546-57.
58. Pilger DA, Cantarelli W, Amantea SL, Leistner-Sega S. Detection of human bocavirus and human metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(1):56-60.

59. Iwane M K, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*. 2004;113(6):1758-64.
60. Solomon HE, Grandien M, Avilla MM, Peterson CA, Weissenbacher MC. Comparison of three techniques for detection of respiratory viruses in nasopharyngeal aspirates from children with lower acute respiratory infections. *J Med Virol*. 1989;28(3):159-62.
61. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(11 Suppl):S36-40.
62. Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma M FC, Kroes ACM, Claas ECJ. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. *J Clin Microbiol*. 2004;42(4):1564-9.
63. Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD. Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Pediatrics*. 2007;120(4):890-2.
64. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. Acute bronchiolitis, an updated review. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(2):182-8.
65. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):127-37.
66. Mansbach JM, Emond JA, Camargo CA. Bronchiolitis in US Emergency departments 1992 to 2000: epidemiology and practice variation. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21(4):241-7.

67. Dios JG, Sangrador CO, Grupo Investigador del Provento Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad. Idoneidad y adecuación. Study of variability in the management of acute bronchiolitis in Spain in relation to age of patients. *An Pediatr (Barc.)*. 2010;72(1):4-18.
68. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM, et al. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2005;115(4):878-84.
69. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8(12):CD001266.
70. Everard M, Bara A, Kurian M, N'Diaye T, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20(3):CD001279.
71. Hartling L, Bialy L, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;15(6):CD003123.
72. Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4):292-9.
73. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004878.
74. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6(10):CD004878.
75. Blom DJM, Ermes M, Bont L, van Woensel JBM, Van Aalderen WMC. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24(1):CD004881.

76. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342,d1714.
77. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant TR, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;360(20), 2079-89.
78. Middleton PG, Pollard KA, Wheatley JR. Hypertonic saline alters ion transport across the human airway epithelium. *Eur Respir J*. 2001;17(2):195-9.
79. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and health subjects. *Eur Resp J*. 1996;9(4):725-32.
80. Silva NLS, Piotto RF, Barboza MI, Croti U, Braile DM. Inhalation of hypertonic saline solution as coadjuvant in respiratory physiotherapy to reverse atelectasis in the postoperative of pediatric heart surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2006;21(4):468-71.
81. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8(4):CD006458.
82. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eiksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;15(6):CD005189.
83. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29(1):91-7.
84. Tamaoki J. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med*. 2004;S117(9):5-11.
85. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24(1):CD000181.

86. Perrota C, Ortiz Z, Roqué I Figuls M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;24(1):CD004873.
87. Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J, et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med.* 1998;26(10):1731-6.
88. Rodrigues WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics.* 1997;99(3):454-61.
89. Barreira ER, Precioso AR, Bousso A. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: the role in pathogenesis and clinical implications. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(5):415-20.
90. Bachrach VRG, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc.* 2003;157(3):237-43.
91. Grove, E. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998;102(3):531-7.
92. Vogel AM, Lennon DR, Harding JE, Pinnock RE, Graham DA, Grimwood K, et al. Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? *J Paediatr Child Health.* 2003;39(1):40-5.
93. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006;386(9532):312-22.
94. Byington CL, Castillo H, Gerber K, Daly JA, Brimley LA, Adams S, et al. The effect of rapid respiratory viral diagnostic testing on antibiotic use in a children's hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(12):1230-4.

95. Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;42(4):CD006452.
96. Patel JA, Nguyen DT, Revai K, Chonmaitree T. Role of respiratory syncytial virus in acute otitis media: implications for vaccine development. *Vaccine.* 2007;25(9):1683-9.
97. Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, Kesson A, Duncan G, Isaacs D. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Arch Dis Child.* 2004;89(4):363-7.
98. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18(4):CD004417.
99. Bennet J, St. Geme JW. Bacterial resistance and antibiotic use in the emergency department. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(6):1125-43.
100. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):155-60.