



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



CÍNTIA COSTA PEREIRA E SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA INTERNADOS NA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL DO
DISTRITO FEDERAL**

BRASÍLIA – DF

2018

Cíntia Costa Pereira e Silva

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA INTERNADOS NA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL DO
DISTRITO FEDERAL**

Monografia para conclusão da Residência Médica em
Terapia Intensiva Pediátrica.

Orientador^a: Dr^a Camila Solé Ferreira Magalhães
Lemes

Co-orientador: Dr. Felipe Teixeira de Mello Freitas

BRASÍLIA – DF

2018

Silva, Cíntia Costa Pereira e

Perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com diagnóstico de bronquiolite viral aguda internados na unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital do Distrito Federal Cíntia Costa Pereira e Silva. – Brasília, 2018, 42f.

Monografia (Pós graduação) – Hospital Materno Infantil de Brasília. Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica, 2018.

Epidemiologia; Bronquiolite Viral; Síndrome Da Angústia Respiratória Grave; Mortalidade; Unidades de Terapia Intensiva

CÍNTIA COSTA PEREIRA E SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA INTERNADOS NA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL DO
DISTRITO FEDERAL**

Monografia apresentada no Hospital Materno Infantil de Brasília como requisito para conclusão da Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica.

Data da aprovação: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

(Orientador)

(Co-orientador)

RESUMO

Introdução: A Bronquiolite Viral Aguda (BVA) é a principal causa de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em lactentes e a maior causa de hospitalização no primeiro ano de vida. Quadros graves são mais frequentes nos menores de 6 meses, prematuros e portadores de comorbidades. São estes considerados grupo de risco, com maior incidência de hospitalização e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva.

Objetivos: Descrever o perfil clínico-epidemiológico e o tratamento instituído nos casos de BVA confirmados por painel viral em lactentes, em uma unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP).

Métodos: Estudo descritivo. Coleta de dados indireta através do livro de registro da UTIP, banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e prontuários eletrônicos.

Resultados: No período entre janeiro de 2013 a junho de 2017, 22% das admissões na UTIP foram casos de SRAG em menores de 2 anos. Entre os 69 casos selecionados de BVA, 62% eram do sexo masculino, a mediana de idade foi 4 meses e 81% dos pacientes eram portadores de fator de risco para evolução desfavorável. O principal agente etiológico identificado foi o vírus sincicial respiratório (VSR) em 81% dos casos, seguido por influenza A em 11%. O período de maior incidência de infecção por VSR foi entre os meses de março e junho e por influenza entre fevereiro e junho. Foi necessária ventilação mecânica (VM) em 90% dos pacientes, 68% receberam diuréticos, 62% foram submetidos a restrição hídrica. Em 54% dos pacientes foi utilizado broncodilatador, em 36% corticoide sistêmico, em 58% fosfato de oseltamivir e em 43% bloqueador neuromuscular (BNM). Em 91% da amostra foram utilizados antibióticos (ATB), com mediana de tratamento de 9 dias. O resultado do painel viral influenciou na suspensão da antibioticoterapia em apenas 11% dos casos. A mediana do tempo de internação hospitalar foi de 13 dias e de permanência na UTIP de 5 dias. Foi identificado alto índice de complicações entre os pacientes.

Conclusão: O percentual de pesquisa viral entre os casos suspeitos de SRAG vem aumentando ao longo dos anos. A sazonalidade do VSR apresentou alteração nos últimos 2 anos. Corticóides e broncodilatadores são frequentemente utilizados apesar de não recomendados pela literatura. Na maioria dos casos o oseltamivir é utilizado sem necessidade. A demora para resultado do painel viral e a carência de recursos laboratoriais resultam na utilização indiscriminada de antimicrobianos nos casos de BVA. O tempo de internação hospitalar foi prolongado e foi identificado alto índice de complicações entre os pacientes. Estes achados podem estar associados a baixa idade da amostra e taxa elevada de necessidade de ventilação mecânica e de fatores de risco associados. A utilização de testes rápidos para VSR e processamento em tempo hábil de PCR multiplex para vírus respiratórios diminuiria consideravelmente o uso indiscriminado de ATB e antiviral nos pacientes.

Palavras chave: EPIDEMIOLOGIA, BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA, INFECÇÃO RESPIRATÓRIA BAIXA AGUDA, TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

SIGLAS E ABREVIATURAS

ATB: antibiótico(s)

BVA: bronquiolite viral aguda

DF: Distrito Federal

HMIB: Hospital Materno Infantil de Brasília

IFI: imunofluorescência indireta

IOT: intubação orotraqueal

IVAS: infecção de vias aéreas superiores

PCR: reação em cadeia de polimerase

LACEN-DF: laboratório central de saúde pública do Distrito Federal

SRAG: síndrome respiratória aguda grave

SG: síndrome gripal

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

UTI: unidade de terapia intensiva

UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica

VM: ventilação mecânica

VMI: ventilação mecânica invasiva

VNI: ventilação mecânica não invasiva

VSR: vírus sincicial respiratório

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	10
OBJETIVOS.....	11
GERAL.....	11
ESPECÍFICOS.....	11
HIPÓTESES.....	12
MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSSÃO.....	21
LIMITAÇÕES.....	36
CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias são as patologias mais comuns no contexto da terapia intensiva pediátrica, principalmente as de etiologia viral. Os vírus respiratórios causam síndromes clínicas diversas que podem evoluir para insuficiência respiratória, caracterizando o quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).⁽¹⁾ Esta é a evolução desfavorável de um quadro de síndrome gripal (SG) e pode ser definida clinicamente pela presença de sinais de falência respiratória como taquidispnéia, hipoxemia e alteração da homeostase de outros sistemas orgânicos.⁽²⁾

Em menores de 2 anos, a principal causa de SRAG é a bronquiolite viral aguda (BVA). Esta é definida classicamente como o primeiro episódio de sibilância em crianças até os 2 anos de vida. Trata-se de uma infecção respiratória sazonal de etiologia viral, que compromete as vias aéreas inferiores levando a um quadro respiratório com graus variáveis de intensidade. É considerada a principal causa de hospitalização no primeiro ano de vida, sendo mais frequente no sexo masculino.⁽³⁾⁽⁴⁾

A doença caracteriza-se inicialmente por sintomas gerais de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) evoluindo com tosse, taquidispnéia e sibilância. Ocorre produção excessiva de muco, edema e necrose do epitélio respiratório, resultando em obstrução bronquiolar com consequente hiperinsuflação e atelectasia. Estes mecanismos resultam em diminuição do volume corrente, hipoventilação, hipercapnia e hipoxemia. É uma doença de padrão ventilatório predominantemente obstrutivo.⁽³⁾

Os lactentes são mais predispostos a BVA devido ao diâmetro reduzidos das vias aéreas, incompleto desenvolvimento das estruturas pulmonares e ausência de imunidade ativa contra vírus respiratórios habituais. Os quadros graves com maior risco de

morbimortalidade são mais frequentes nos menores de 6 meses, prematuros e portadores de comorbidades como síndromes genéticas, cardiopatias e pneumopatias.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Cerca de 1% das crianças previamente híginas com quadro de BVA necessitam de hospitalização e destas, em torno de 1.5%, são admitidas em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Entre as portadoras de fatores de risco para evolução desfavorável, o percentual de hospitalização é em torno de 10-17% com taxa de internação em UTI de até 37%.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

O tratamento consiste basicamente em suporte clínico e ventilatório. Faltam evidências que indiquem rotineiramente a utilização de recursos terapêuticos específicos.⁽⁶⁾

Os agentes etiológicos mais frequentes são: vírus sincicial respiratório (VSR) em cerca de 70% dos casos; rinovírus em 18%; vírus influenza em 10%; metapneumovírus em 3%; coronavírus em 2%; parainfluenza em 1%.⁽⁸⁾

Infecções por VSR seguem um padrão sazonal, com aumento da incidência no período do outono-inverno e duração média de 4 a 6 meses⁽⁷⁾. No Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, a sazonalidade ocorre entre os meses de março e julho.⁽⁶⁾

A pesquisa etiológica viral no contexto da terapia intensiva é decisiva para limitar o uso inadvertido de antibióticos (ATB), estabelecer medidas de isolamento e para indicação racional de antivirais. Além disso, fornece dados para vigilância epidemiológica, ferramenta fundamental no planejamento de medidas de intervenção para prevenção e controle global.⁽⁵⁾

Com o objetivo de conhecer o comportamento epidemiológico dos vírus circulantes, o Ministério da Saúde no ano 2000 estabeleceu o modelo de vigilância baseado em sítios sentinelas para SG. Em 2011 a vigilância foi ampliada para casos de SRAG em UTIs.

Esta investigação é realizada pela Vigilância Sentinela da Gripe e pela Vigilância Universal das SRAG. Esta última ocorre pela notificação compulsória de todos casos de SRAG que resultaram em internação ou óbito. Todos os casos internados em UTI devem ser notificados e devem ser coletadas amostras clínicas dos pacientes para identificação viral.⁽⁹⁾

No Distrito Federal (DF), a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) foi credenciada como sítio de Vigilância Sentinela para SRAG em 2012, e desde então as crianças internadas com quadro respiratório grave têm amostras de nasofaringe e orofaringe coletadas e processadas para pesquisa de vírus respiratórios.

Este estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico e o tratamento instituído nos lactentes com diagnóstico confirmado de BVA internados na UTIP do HMIB entre o período de janeiro de 2013 a junho de 2017.

OBJETIVOS

GERAL:

Descrever o perfil clínico-epidemiológico e o tratamento instituído nos casos de BVA em menores de 2 anos, confirmados por painel viral, internados na UTIP do HMIB, no período entre janeiro de 2013 a junho de 2017.

ESPECÍFICOS:

- Identificar a presença de fatores de risco para evolução clínica desfavorável
- Identificar a sazonalidade anual dos casos de BVA por VSR e influenza
- Identificar a frequência de utilização de ventilação mecânica a admissão, as modalidades e o tempo de ventilação mecânica invasiva
- Analisar a frequência e o tempo de utilização de antimicrobianos
- Analisar o tempo para resultado dos painéis virais e a influência deste na suspensão da terapêutica antimicrobiana
- Descrever a frequência de complicações associadas a doença ou ao tratamento instituído diagnosticadas até a alta da UTIP

HIPÓTESES

- A implementação da estratégia de pesquisa viral nos casos de SRAG não tem sido efetiva no auxílio ao manejo clínico dos pacientes.
- Os antivirais são utilizados desnecessariamente na maioria dos casos de BVA.
- São utilizados com frequência nos casos de BVA corticosteróides, broncodilatadores e antimicrobianos.
- É alto o índice de complicações apresentadas pelos lactentes durante internação.

MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília, referência para todo o Distrito Federal. A unidade dispõe de 16 leitos de cuidados intensivos pediátricos, atendendo crianças na faixa etária de 1 mês a quatorze anos incompletos. A taxa de internação foi de 318 pacientes/ano nos últimos cinco anos.

Trata-se de um estudo descritivo. Inicialmente foi realizado o levantamento de todos os casos admitidos por SRAG na UTIP com até dois anos de vida, no período entre janeiro de 2013 a junho de 2017 através do livro de registro de admissões e altas. Os termos utilizados para seleção dos pacientes foram: insuficiência respiratória, síndrome respiratória aguda grave, pneumonia, sibilância e bronquiolite. Os casos identificados foram investigados quanto a coleta e resultado do painel viral através do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Entre os casos notificados com painel viral positivo, foram selecionados os suspeitos de BVA.

Os critérios de inclusão foram: pacientes pediátricos com idade entre 1 a 24 meses internados na UTIP do HMIB com diagnóstico clínico de BVA (definido como quadro de sibilância e disfunção respiratória precedidos de sintomas gripais), com amostra de secreção respiratória positiva para vírus, coletada por swab de orofaringe e nasofaringe, notificados no SINAN, internados no período de janeiro de 2013 a junho de 2017. Foi estabelecido o tempo mínimo de internação de 2 dias na tentativa de selecionar casos com real indicação de cuidados intensivos. Foram excluídos pacientes notificados no SINAN, com quadro compatível com BVA, porém com painel viral negativo.

As variáveis coletadas foram: sexo; idade; procedência; data de início dos sintomas, de internação e alta hospitalar e da UTIP; data da coleta de amostra de secreção respiratória e data do resultado do painel viral; necessidade, tempo de uso e modalidade de ventilação mecânica utilizada; presença de comorbidades; uso de corticóides, broncodilatadores, antiviral e ATB; complicações apresentadas pelos pacientes relacionadas a doença ou ao tratamento instituído e desfecho clínico (alta da UTIP ou óbito).

Após exclusão dos casos com tempo de internação na UTIP inferior a dois dias e as perdas por falta ou erro de registro, foram selecionados 69 pacientes. Destes foram coletados dados clínicos e epidemiológicos através do prontuário eletrônico do sistema hospitalar TrakCare.

O diagnóstico etiológico foi realizado pelo LACEN-DF(Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal) por meio do processamento das amostras de secreção respiratória colhidas por swab de nasofaringe e orofaringe. Entre os anos de 2013 a 2015, o LACEN-DF realizava apenas imunofluorescência indireta (IFI) e os casos positivos eram confirmados através de PCR (reação em cadeia de polimerase) pelo laboratório de referência Adolfo Lutz em SP. Após o ano de 2015 as amostras passaram a ser processadas unicamente por PCR no próprio LACEN-DF.

O projeto foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS.

RESULTADOS

Durante o período entre janeiro de 2013 a junho de 2017 houveram 1.412 internações na UTIP. Dentre estas, 314 casos foram admitidos por SRAG em lactentes com até 2 anos, correspondendo a 22% do total das admissões no período.

Dos pacientes admitidos por SRAG, foram coletadas amostras de secreção respiratória para pesquisa viral de 148 (47%). Destas, 69 (60%) foram positivas para vírus respiratórios. O número de internações, de casos de SRAG, índice de coleta e positividade dos exames de pesquisa viral a cada ano foram descritos na tabela abaixo:

Tabela 1: Percentual de coleta de amostras e positividade para vírus respiratórios nos casos de SRAG admitidos na UTIP entre janeiro de 2013 a junho de 2017.

<i>ANOS</i>	<i>Total de internações por ano</i>	<i>Total e percentual de casos de SRAG</i>	<i>Total e percentual de exames coletados</i>	<i>Total e percentual de exames positivos</i>
2013	332	66/20%	28/42%	12/43%
2014	331	60/18%	15/25%	8/53%
2015	259	68/26%	27/40%	11/41%
2016	293	68/23%	39/57%	28/72%
2017*	197	52/26%	39/75%	30/77%

*Período entre janeiro e junho de 2017

Entre os lactentes com diagnóstico confirmado de BVA, 43 (62%) eram do sexo masculino e 26 do sexo feminino (38%). A mediana de idade foi de 4 meses (1-20). Eram menores de 6 meses 42 (61%) pacientes.

Apenas 9 (13%) casos eram procedentes da área de abrangência da Regional Centro-Sul; 27 (39%) de outras Regionais de Saúde e 29 (42%) de outros Estados (Minas Gerais, Bahia e Goiás). Não havia registro de procedência de 4 pacientes.

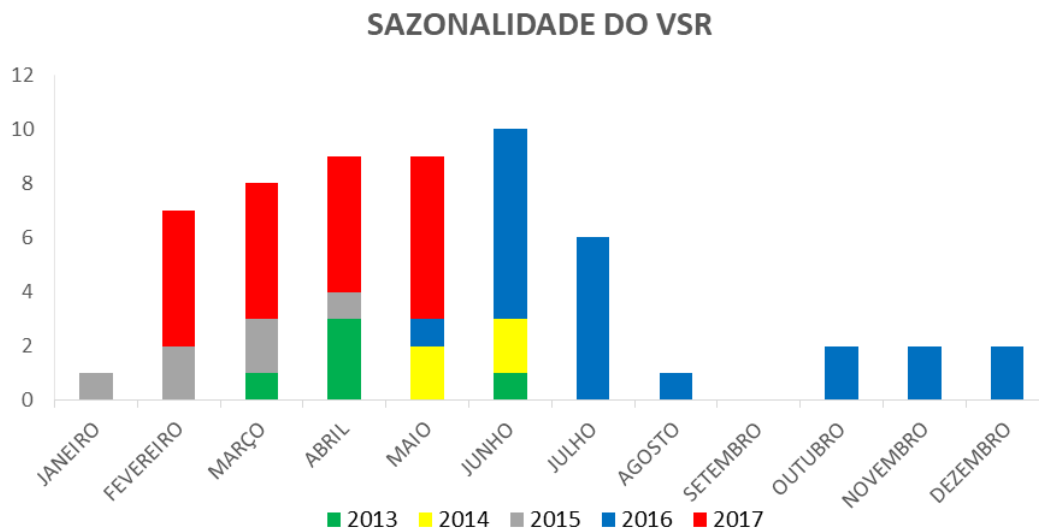
Em 56 pacientes (81%) foi identificada presença de fatores de risco: 21 (30%) eram prematuros; 16 (23%) com peso de nascimento inferior a 2.5kg e 19 (28%) portadores de comorbidades. No grupo com comorbidades, 10 (14.5%) apresentavam

cardiopatas congênitas; 7 (10%) eram broncodisplásicos; 5 (7%) portadores de síndromes genéticas; 4 (6%) com doenças do trato gastrintestinal (hepatopatia e malformações diversas); 2 (3%) com nefropatia; 2 (3%) portadores de má formação de vias aéreas superiores e 1 com imunodeficiência. Em 7 (10%) pacientes foram identificadas duas ou mais comorbidades associadas.

Foram identificados 5 vírus respiratórios causadores de BVA na população estudada. Entre os 69 casos houveram 72 identificações virais: 58 (81%) eram VSR; 8 (11%) influenza A; 4 (6%) adenovírus; 1 (1%) metapneumovírus e 1 (1%) parainfluenza 3. Ocorreram 3 casos de coinfeção viral: duas por VSR e Adenovírus, e uma por VRS e influenza A.

O período de maior incidência de infecção por VSR foi de março a junho.

Gráfico 1: sazonalidade do VSR de janeiro de 2013 a junho de 2017.



Foram identificados casos de infecção por vírus influenza A nos anos 2013, 2016 e 2017, concentrados entre os meses de fevereiro a junho. Não houve infecção diagnosticada por influenza B. Entre os casos de infecção por vírus influenza A, apenas um teve tempo de internação na UTIP maior que 5 dias, 90% destes foram intubados, todos receberam ATB e não houve nenhum óbito.

Em relação ao suporte ventilatório, 62 (90%) necessitaram de ventilação mecânica (VM) a admissão: 53 (85%) pacientes fizeram uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) e 9 (15%) de ventilação não invasiva (VNI). Dos 9 que utilizaram VNI inicialmente, 4 (40%) evoluíram com necessidade de VMI. A mediana do tempo necessário de VMI foi de 4 (0-29) dias.

Durante o período de internação na UTIP, 47 (68%) pacientes receberam diuréticos (furosemida) e 43 (62%) foram submetidos a restrição hídrica. Em 37 (54%) foi utilizado broncodilatador (salbutamol) e em 25 (36%) corticóide sistêmico (prednisolona, metilprednisolona ou hidrocortisona). O fosfato de oseltamivir foi utilizado por 40 (58%) pacientes e houve necessidade de bloqueador neuromuscular (BNM) em 30 (43%). Os BNM utilizados foram rocurônio e cisatracúrio.

Foi utilizada antibioticoterapia sistêmica em 63 (91%) crianças, com mediana de tempo de tratamento de 9 (0 – 81) dias. Receberam dois ou mais antimicrobianos de diferentes classes 35 (51%) pacientes. Os mais utilizados foram ampicilina-sulbactam em 50 (72%); azitromicina em 30 (43%) e cefepime em 8 (12%).

Tabela 2: Dados clínicos e assistenciais.

<i>Variáveis categóricas</i>		<i>Total</i>	<i>Percentual</i>
Grupos de risco	Prematuridade	21	30
	Baixo peso	16	23
	Cardiopatia	10	14,5
	Pneumopatia	7	10
	Outras comorbidades*	14	20
Necessidade de suporte ventilatório à admissão	Sim	62	90
	Não	7	10
Modalidade de suporte ventilatório	VMI	53	77
	VNI	9	13
Tratamento	BNM	30	43,5
	Diurético	47	68
	Corticóide	25	36
	Broncodilatador	37	54
	Oseltamivir	40	58
	Restrição hídrica	43	62
	Antibioticoterapia	63	91

*Outras comorbidades: nefropatia, síndromes genéticas, má formação de via aérea superior, doenças do trato gastrointestinal e imunodeficiência

No total dos anos estudados, o tempo para liberação do resultado do painel teve mediana de 12 dias (2-21) por IFI e de 7 dias (2-33) por PCR. A análise anual

identificou mediana de 13 para IFI e 32 para PCR em 2013; 9.5 para IFI e 19 para PCR em 2014; 13 para IFI e 11 para PCR em 2015; de 5 para PCR em 2016 e de 7 para PCR em 2017.

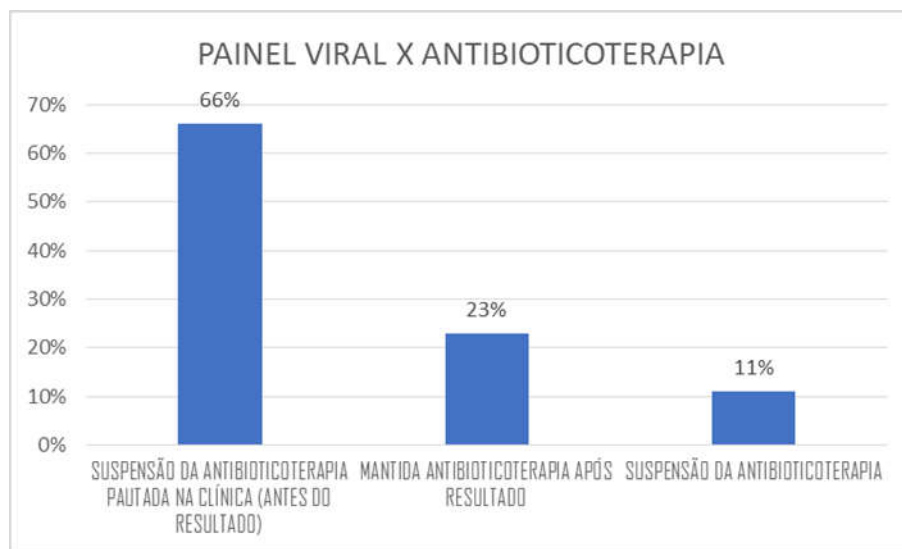
Tabela 3: Tempo para resultado dos painéis virais no decorrer dos anos

ANOS	Mediana em dias para resultado	
	IFI	PCR
2013	13 (7-21)	32 (20 -42)
2014	9.5 (5-14)	19 (16-33)
2015	13 (2-21)	11 (4-21)
2016		5 (2- 19)
2017*		7 (2-16)

*Período entre janeiro e junho de 2017

Em relação ao impacto do resultado da pesquisa viral sobre terapêutica com antimicrobianos, foi possível identificar que entre os 63 pacientes, 42(66%)concluíram ciclo de antibioticoterapia ou esta foi suspensa antes do resultado do exame. Em 14(23%) pacientes o tratamento com ATB foi mantido após o resultado do painel viral. Houve influência do resultado na suspensão da antibioticoterapia em 7(11%) pacientes.

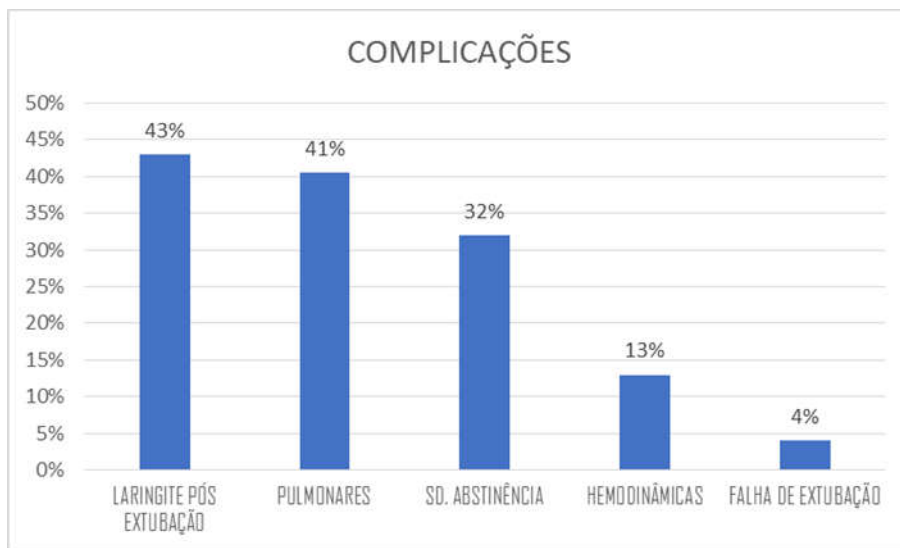
Gráfico 2: Influência do resultado do painel viral na suspensão da antibioticoterapia



Na população estudada foram observadas complicações relacionadas a doença aguda e/ou secundárias ao tratamento em 53 (77%) pacientes. Dentre estas, laringite

pós-extubação em 30 (43.5%); complicações pulmonares (atelectasia, pneumotórax e derrame pleural) em 28 (41%); síndrome de abstinência a opióides e/ou benzodiazepínicos em 22 (32%); instabilidade hemodinâmica em 9 (13%) e falha de extubação em 3 (4%). Em 10 (14.5%) crianças ocorreu mais de uma complicação.

Gráfico 3: Frequência das complicações relacionadas a doença ou ao tratamento



Em relação ao período total analisado, a mediana do tempo decorrido entre o início dos sintomas e a data de internação hospitalar foi de 3 dias (0-27) e a do tempo entre o início dos sintomas e internação na UTIP de 5 dias (0-30).

Em relação ao tempo total de internação hospitalar, a mediana foi de 13 dias (3-129) e a mediana de permanência na UTIP foi de 5 dias (2-30).

Tabela 4. Caracterização temporal das variáveis contínuas no período entre janeiro de 2013 a junho de 2017.

<i>Variáveis quantitativas</i>	<i>Mediana</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Tempo para resultado do painel viral	7	2	90
IFI	12	2	21
PCR	7	2	42
Tempo entre início dos sintomas e internação hospitalar	3	0	27
Tempo entre início dos sintomas e internação na UTIP	5	0	30
Tempo de internação hospitalar	13	3	129
Tempo de internação na UTIP	5	0	30
Tempo de ventilação mecânica invasiva	4	0	29
Tempo de antibioticoterapia	9	0	81

DISCUSSÃO

Analisando o índice de pesquisa viral entre casos suspeitos de SRAG no período entre janeiro de 2013 até o primeiro semestre de 2017, identificou-se uma média de apenas 47% de investigação entre os casos, com índice de positividade de 60%, o que demonstra baixo índice de investigação laboratorial e de positividade comparado a outros estudos.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

Observou-se baixo índice de coleta no ano de 2014 devido falta de insumos para coleta (swabs e tubos) neste ano. A partir de 2015 houve aumento do índice de coletas e apesar de o HMIB não ter alcançado a meta de vigilância, até a semana epidemiológica de 16/2017, foi a unidade que mais coletou amostras.⁽⁹⁾

Dentro do contexto da SRAG, a BVA corresponde à maioria dos casos em lactentes.⁽¹⁾ Nesta amostra mais de 60% dos pacientes eram do sexo masculino, concordando com o descrito na literatura sobre a maior incidência da BVA neste sexo.⁽¹³⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

A mediana de idade foi de 4 meses. Mais da metade dos pacientes eram menores de 6 meses, corroborando dados da literatura que indicam além de maior incidência de BVA nesta faixa etária, maior risco de admissão em UTI, maior necessidade de VMI e morbimortalidade.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Além da faixa etária menor que 6 meses, outros fatores de risco para admissão em UTIP são prematuridade, baixo peso ao nascer e presença de comorbidades como cardiopatias, paralisia cerebral, pneumopatias, imunodeficiências e má-formação de

vias aéreas. Estes são preditores de maior risco de morbimortalidade, necessidade de internação hospitalar e de cuidados intensivos. ⁽¹⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Desta forma, percentual significativo de comorbidades é identificado entre lactentes admitidos em UTIP. Neste estudo, identificou-se comorbidades em 28% dos casos e 10% deles apresentavam duas ou mais associadas, índice semelhante ao encontrado em outros estudos. ⁽¹⁹⁾⁽¹⁶⁾

Dentre os fatores de risco encontrados, a prematuridade (30%), baixo peso ao nascer (23%), cardiopatias (14.4%) e pneumopatias (10%) foram os mais frequentes e estão entre os principais descritos pela literatura. ⁽¹¹⁾⁽¹⁰⁾ É estimado que entre 10-40% das crianças que necessitam de cuidados intensivos são prematuros e dentre estes, de 8 a 27% necessitem de ventilação mecânica. ⁽²⁰⁾

A confirmação laboratorial da BVA através da identificação viral em amostras de secreção respiratória tem importância no contexto da terapia intensiva pela indicação de terapia antiviral em casos suspeitos de infecção por influenza, para utilização racional de antimicrobianos, estabelecimento de medidas de isolamento intrahospitalar e pelo conhecimento epidemiológico. ⁽²¹⁾

O método mais utilizado atualmente é a PCR pela elevada sensibilidade, especificidade e capacidade ampla de identificação viral. Outros métodos são a imunofluorescência (direta ou indireta) com sensibilidade e especificidade inferiores a PCR; os testes rápidos, úteis pela efetividade na detecção precoce e as culturas virais com tempo longo para resultado e acesso limitado. ⁽³⁾⁽⁶⁾

No Brasil, existe uma rede de laboratórios de referência para vírus respiratórios que fazem parte da rede global de vigilância da influenza: Fundação Oswaldo Cruz

(RJ); Instituto Adolfo Lutz (SP) e Instituto Evandro Chagas (PA). Estes são responsáveis pelo controle de qualidade das amostras encaminhadas pelos LACEN de cada Estado e por oferecer suporte laboratorial mais avançado as unidades estaduais.

A realização de painel viral no LACEN-DF iniciou no final de 2012. Era realizada IFI para VSR, adenovírus, parainfluenza 1,2 e 3 e influenza A e B. Em 2014 iniciou realização de PCR para influenza. Entre 2013 e 2015, as amostras positivas por IFI e 10% das negativas eram encaminhadas para o Instituto Adolfo Lutz para confirmação por PCR.

Desde o final de 2015, o LACEN-DF ampliou o espectro do painel viral por PCR que antes detectava apenas influenza A e B (e subtipos), e passou a identificar 8 novos vírus: metapneumovírus, rinovírus, bocavírus, adenovírus, VSR e parainfluenza 1, 2 e 3.⁽⁹⁾

Diversos vírus respiratórios podem causar quadro clínico semelhante. Dentre eles, o VSR é o principal agente da BVA em cerca de 70-85% dos casos,⁽⁸⁾⁽¹²⁾⁽¹⁵⁾ identificado em 81% dos casos neste estudo. O VSR é responsável pela maioria das infecções do trato respiratório inferior em lactentes e por parcela considerável das internações hospitalares nesta faixa etária.⁽¹⁷⁾ A maior incidência é em menores de 12 meses, assim como identificado na presente amostra, em que 84.5% dos casos de VSR ocorreram em menores de 1 ano.

Diferente de outros estudos sobre a etiologia da BVA que apontaram alta incidência de rinovírus,⁽²²⁾⁽²³⁾ não foi identificada nenhuma infecção por este vírus.

Outro vírus com incidência significativa é o influenza, relatado como causa de hospitalização por pneumonia e bronquiolite em até 13% das crianças menores de cinco

anos. Costuma ser mais grave em menores de 2 anos, principalmente em menores de seis meses e portadores de comorbidades. A mortalidade varia entre 1 a 8% e o quadro clínico é semelhante a outras infecções virais, podendo acometer o trato respiratório inferior em até 50% dos casos.⁽²⁴⁾

Os vírus influenza A e B têm maior importância clínica e as cepas A são responsáveis pela maioria das infecções. De acordo com recente Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, no Centro-Oeste predomina a circulação de VSR e Influenza A (H3N2) entre os menores de 10 anos.⁽²⁵⁾

O vírus influenza A foi o segundo agente mais frequente, identificado em 11% (8) dos casos e apenas nos anos 2013, 2016 e 2017. A incidência encontrada foi maior que em outras séries e diferente destas não foi identificado influenza B.⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾ Em relação a clínica dos casos por influenza, apenas um apresentou tempo de internação na UTIP maior que 5 dias, 90% deles necessitou de ventilação mecânica invasiva, todos receberam ATB e não houve nenhum óbito.

Adenovírus (6%), metapneumovirus (1%) e parainfluenza 3 (1%) foram responsáveis pelas demais infecções, com percentual baixo de incidência semelhante a outros estudos.⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾ Entre as 4 infecções por adenovírus, sabidamente com maior risco de morbimortalidade⁽¹⁾, não houve nenhum óbito. Porém o tempo de internação hospitalar de duas crianças foi significativamente mais longo: 53 e 129 dias.

A incidência de coinfeção viral nas crianças com BVA tem grande variação na literatura.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ A associação mais frequente relatada é de VSR e rinovírus.⁽²³⁾ Apesar de não ser bem estabelecido que infecções respiratórias por mais de um vírus levem a pior evolução clínica ou maior necessidade de suporte ventilatório⁽⁵⁾, existem evidências de que podem ser fator de risco para internação em UTI⁽²³⁾ e que em casos de coinfeção

viral com presença de VSR o tempo de internação hospitalar pode ser mais prolongado.⁽¹²⁾⁽²⁸⁾

Houveram apenas 3 (4%) casos de coinfeção viral nesta amostra, todas associadas ao VSR. Refletindo um percentual baixo quando comparado a séries maiores, que relatam cerca de 30%.⁽⁶⁾⁽¹²⁾ Nesta amostra apenas uma das crianças com coinfeção (adenovírus e VSR) teve tempo de internação consideravelmente mais prolongado que a mediana (53 dias).

Apesar de existirem evidências de diferenças na evolução clínica de crianças infectadas por diferentes agentes,⁽¹²⁾ não foram realizadas análises comparativas neste aspecto devido o número reduzido da amostra.

A sazonalidade do VSR costuma ser no período de outono e inverno.⁽⁷⁾⁽¹⁶⁾ No Centro Oeste a maior incidência ocorre habitualmente de março a julho. Nos anos de 2013 a 2015 entre março e junho ocorreram 80% das internações anuais por VSR. A partir de 2016 houve alteração do padrão de sazonalidade, iniciando em maio e estendendo-se até dezembro. Em 2017, os meses entre fevereiro e maio concentraram a maior incidência de internações por este agente, até o fim do período estudado (junho/2017).

Em relação a sazonalidade do vírus influenza, o pico de incidência no Centro-Oeste ocorre entre os meses de fevereiro a julho, coincidindo com a sazonalidade do VSR.⁽²⁵⁾ Foram identificados casos de infecção por influenza nos anos 2013, 2016 e 2017, concentrados entre os meses de fevereiro a junho.

O tratamento da BVA baseia-se em medidas de suporte respiratório e manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico. Não são indicados rotineiramente terapia antiviral (ribavirina), broncodilatadores, corticosteróides e ATB.⁽⁶⁾⁽⁴⁾

A bronquiolite pode levar à falência respiratória por apnéia, obstrução de vias aéreas, fadiga da musculatura respiratória e pelo acometimento parenquimatoso devido pneumonia e/ou atelectasia.⁽¹⁾ Estima-se que entre 7 a 21% das crianças hospitalizadas por BVA necessitam de VM.⁽²⁹⁾

Idade menor que 1 ano, presença de comorbidades, história de baixo peso ao nascer, dispnéia iniciada há menos de 1 dia da admissão hospitalar e hipoxemia são fatores de risco para necessidade de VM.⁽²⁸⁾ Esta foi associada com aumento do tempo de internação hospitalar.⁽¹³⁾⁽³⁰⁾

Na vigência de falência respiratória, a estratégia inicial após fornecimento de oxigênio suplementar por cateter nasal, máscara ou cateter de alto fluxo é melhorar a oxigenação pelo recrutamento de volume pulmonar por VNI (CPAP/BIPAP). Pressão positiva contínua nas vias aéreas ajuda a manter as vias patentes, melhora o clearance de secreção e reduz o trabalho respiratório para troca gasosa. Havendo falha desta estratégia é necessária VMI.⁽³¹⁾⁽³²⁾

Séries semelhantes apontam para predominância de VNI sobre VMI em pacientes submetidos a VM.⁽¹⁰⁾⁽²⁸⁾ Na amostra estudada, a maioria dos pacientes que necessitaram de VM fizeram uso de VMI.

Talvez a principal justificativa para este achado seja o fato de na Unidade de Pronto Atendimento do HMIB existirem leitos com suporte semi-intensivo, onde há possibilidade de realização de VNI. Desta forma, devido escassez de vagas de UTIP, a maioria dos casos quando procedentes do próprio serviço, sejam os mais críticos.

Perfil semelhante de necessidade e tempo de VMI foi encontrado por K Thorburn et al, que relatou necessidade de ventilação em 100% das crianças com mediana de 5 dias.⁽³³⁾

Em VM, a sedoanalgesia contínua pode não ser suficiente para acoplamento do paciente e estabelecimento de adequada ventilação e oxigenação. Em casos mais graves, pode ser necessário uso de BNM por curto prazo durante a fase aguda. O uso de tal estratégia ocorreu em 43% da amostra estudada.⁽³⁰⁾⁽³⁴⁾

O uso de BNM tem como consequências: risco aumentado de atelectasia, pneumonia, desenvolvimento de neuromiopia (principalmente quando associada ao uso de corticosteroides) e aumento do tempo de permanência em UTI.⁽³⁵⁾

Pacientes com BVA em suporte ventilatório tendem a apresentar retenção hídrica, hipernatremia e redução da diurese devido a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Associado a isto, o uso de sedoanalgesia pode ocasionar diminuição do retorno venoso, vasoplegia periférica e piora do edema. O balanço hídrico positivo está relacionado a pior prognóstico em pacientes graves, com maior tempo de VM e de internação na UTI e maior mortalidade.⁽³⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

Tais fatores motivaram uso de furosemida em 47(68%)e restrição hídrica em 43(62%) pacientes. Quando indicada, a restrição hídrica é, em média, de 70% da taxa hídrica basal.⁽¹⁾ Não foi possível analisar o volume administrado por frequente ausência de registro e divergências entre registro e prescrição.

O uso de broncodilatadores não é recomendado na BVA. Além do risco de efeitos adversos, não há evidência de redução do tempo de doença ou do tempo de permanência hospitalar.⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾ Apesar da eficácia não estabelecida, a maioria dos pacientes nesta amostra (58%) fez uso de salbutamol durante internação na

UTIP. Foi relatado em série semelhante uso de broncodilatador em quase 100% dos casos internados.⁽¹¹⁾

Apesar de não haver recomendação para uso rotineiro, existem evidências fracas de que os broncodilatadores poderiam ocasionar alguma melhora clínica transitória principalmente em pacientes com história de sibilância prévia e em quadros de desconforto respiratório grave,⁽⁴⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾ o que poderia ainda estar motivando a permanência desta prática.

Também não existe evidência de benefício no uso de corticosteróides. Estes não demonstraram melhora da oxigenação e redução no tempo de internação hospitalar,⁽⁴⁾⁽⁴⁵⁾ além de poderem prolongar o tempo de excreção viral.⁽¹⁸⁾

Nesta amostra, 36% dos pacientes recebeu tratamento com corticoide, taxa superior a relatada por estudo semelhante.⁽¹⁰⁾

O tratamento com antiviral, preferencialmente nas primeiras 48h, pode reduzir a duração dos sintomas e a ocorrência de complicações da infecção por influenza. O fosfato de oseltamivir é recomendado para todos os casos de SG e SRAG que tenham fatores de risco para complicações, incluindo menores de 5 anos e presença de comorbidades.⁽²⁾

O fosfato de oseltamivir foi utilizado por 40(58%) pacientes durante todos os meses do ano, sendo que em apenas 6 (15%) dos que receberam foi identificado influenza. Desta forma, 85% dos pacientes fez uso sem real necessidade. Apesar da recomendação do Ministério da Saúde, questiona-se a necessidade do uso rotineiro do antiviral fora do período da sazonalidade na população pediátrica, já que nesta o principal agente etiológico da BVA é o VSR.

Em crianças internadas em UTIP, o julgamento quanto ao uso de ATB é influenciado pela gravidade do quadro clínico, presença de complicações, baixa idade dos pacientes e a dificuldade de diferenciação entre pneumonia viral e bacteriana.⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ Infecção viral do trato respiratório inferior é fator de risco para infecção bacteriana secundária, com incidência proporcional a severidade do quadro clínico.⁽³³⁾

Variando conforme a coorte estudada, é relatado índice de infecção bacteriana concomitante de 4% a 29%, maior em estudos que avaliaram secreções respiratórias, considerando principalmente o diagnóstico de pneumonia, mas também relatada com frequência a associação de otite média aguda. O risco de infecção secundária pode variar de acordo com o vírus causador da primo-infecção. Sabidamente o influenza predispõem a maior risco de infecção bacteriana secundária, principalmente na presença de comorbidades. Já nos casos de infecção por VSR, onde é mais comum a coinfeção viral, a incidência de pneumonia bacteriana é mais baixa, em torno de 8% em casos graves, não justificando o uso rotineiro de antimicrobianos.⁽¹³⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

Neste estudo não foi realizado levantamento dos casos de pneumonia bacteriana devido ausência de critérios fidedignos para definição dos casos, uma vez que o serviço carece regularmente de recursos laboratoriais como proteína C reativa, pró-calcitonina e material para culturas bacterianas. Na grande maioria dos casos, os supostos diagnósticos de pneumonia foram realizados com base na clínica, hemograma e radiografia de tórax.

Foi utilizada antibioticoterapia sistêmica em 63 (91%) crianças, semelhante ao relatado por Dall'Onder et al.⁽¹⁰⁾ A mediana do tempo de tratamento

antimicrobiano foi de 9 dias, consideravelmente prolongado quando comparado a estudo realizado por Thorburn et al, cuja mediana do tempo de antibioticoterapia foi de 5 dias.⁽³³⁾

Em 35 (51%) pacientes foram utilizados dois ou mais antimicrobianos de diferentes classes. Destacando-se entre eles penicilina com inibidor da betalactamase (ampicilina com sulbactam) em 50 (72%) casos e macrolídeos (azitromicina) em 30 (43%).

Apesar ter sido apontado como benéfico por propriedades anti-inflamatórias e anti-virais nas doenças pulmonares na infância, atualmente não existem evidências que recomendem o uso de macrolídeos na BVA.⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾

A incidência de infecção por *Chlamydia trachomatis* torna-se mais significativa na faixa etária até os 3 meses e a partir de 4 anos, com achados clínicos e radiográficos que podem assemelhar-se aos de infecções virais.⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾ Para esta, o tratamento de primeira escolha são os macrolídeos. *C. trachomatis* pode ser o agente causador de até 10% dos casos de pneumonia grave em menores de 6 meses de acordo com estudo realizado em São Paulo.⁽⁵³⁾

Outra indicação para uso de macrolídeos é a infecção por *Bordetella Pertussis*, ainda que o mesmo iniciado após a fase gripal, não modifique o curso da doença. No serviço sede deste estudo, ocorreram 16 casos entre os anos de 2011 a 2014.⁽⁵⁴⁾ Este histórico pode ter motivado a equipe, ao longo dos anos, a utilizar este antimicrobiano com frequência considerável, não justificado pela incidência real de coqueluche ou de pneumonia atípica entre os casos.

Os dados encontrados em relação a frequência e tempo de uso de ATB são preocupantes, pois sabidamente estão relacionados a maior risco de

desenvolvimento de infecção bacteriana secundária e aumento do risco de resistência ao antimicrobianos.⁽⁵⁷⁾ Apesar do diagnóstico etiológico de infecção viral ser o fator mais importante na descontinuidade do uso de antimicrobianos, o presente estudo não identificou este resultado.

O tempo para resultado da PCR viral reduziu progressivamente até 2016, porém, ainda é prolongado para atuar como adjuvante na decisão clínica de suspensão da terapêutica antimicrobiana em tempo hábil.

O resultado dos painéis levou a suspensão do tratamento antimicrobiano empírico em apenas 11% dos casos, e mesmo nestes foi utilizado em média 5 dias de antibioticoterapia. Na maioria dos pacientes se completou tratamento antibiótico ou o mesmo foi suspenso precocemente baseado na evolução clínica antes da confirmação da etiologia viral.

A demora para liberação dos resultados ocorre pelos seguintes motivos: há kits de painel viral para 16 ou 32 amostras. É aguardado o recebimento do número total para abertura do kit e processamento das amostras. Também colaboram para o atraso baixo número de coletas e quantitativo insuficiente de pessoal para testar as amostras.

Pacientes hospitalizados graves estão sujeitos a riscos de complicações relacionadas a doença e/ou aos efeitos adversos do tratamento. Em lactentes portadores de fatores de risco com BVA, há incidência significativamente maior de complicações.⁽¹³⁾

Em crianças que evoluem para insuficiência respiratória são necessárias intervenções para reversão do quadro agudo que podem ter efeitos adversos importantes. As principais intervenções são intubação orotraqueal, ventilação mecânica e uso de opióides e benzodiazepínicos.⁽¹⁾

Nesta série foram encontradas complicações em 77% dos pacientes, sendo que 14.5% deles apresentaram duas ou mais. As respiratórias foram as mais frequentes: laringite pós-extubação em 43.5%; atelectasia, pneumotórax ou derrame pleural em 41% e falha de extubação em 4%.

Dados semelhantes foram encontrados por Willson et al, com incidência de 79% de complicações, sendo as respiratórias também mais frequentes.⁽¹³⁾ Complicações imediatas pós extubação como a laringite são comuns em casos de bronquiolite. A intubação orotraqueal (IOT) pode levar a lesão de laringe e/ou mucosa traqueal. Os fatores que predispõem a isso são: dificuldade de intubação, cânula endotraqueal de tamanho inadequado, nível de sedação durante o tempo de ventilação e necessidade de reintubação.⁽⁵⁸⁾

Em estudo realizado no Kansas sobre fatores de risco para complicações relacionadas a via aérea após IOT em pacientes com bronquiolite, houve incidência de laringite em 40% dos pacientes e taxa de reintubação de 18%. A laringite pós extubação é mais frequente em lactentes jovens e prematuros pelo menor tamanho das vias aéreas.⁽⁵⁸⁾

Outras complicações identificadas foram síndrome de abstinência a opióides e /ou benzodiazepínicos em 32% dos casos e instabilidade hemodinâmica com necessidade de drogas vasoativas (DVA) em 13%.

O número elevado de pacientes com síndrome de abstinência pode justificar-se pela alta taxa de necessidade de ventilação mecânica.

A necessidade de suporte hemodinâmico nestes casos ocorreu devido as altas pressões ventilatórias, choque séptico e descompensação de cardiopatias de base. Taxa semelhante de utilização de DVA também foi relatada por Willson et al.⁽¹³⁾

A mediana de 3 dias do início dos sintomas até internação hospitalar tem correlação com o período de progressão para acometimento de vias aéreas inferiores descrito na história natural da doença, assim como a mediana entre o início dos sintomas e admissão na UTIP.⁽⁵⁾

Internação em UTIP, idade menor de 6 meses, presença de comorbidades e história de prematuridade são fatores de risco para internação hospitalar prolongada.⁽¹²⁾⁽³⁰⁾⁽⁵⁹⁾ O alto índice de suporte ventilatório com consequente necessidade de outras medidas de suporte levam a aumento do tempo de internação hospitalar, assim como encontrado nesta série.⁽¹³⁾

O tempo de internação em UTIP foi semelhante ao encontrado em outros estudos sobre BVA grave⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾ com mediana de 5 dias. Mesmo tratando-se de casos de BVA grave com alta incidência de comorbidades, necessidade de ventilação mecânica e tempo prolongado de internação, a taxa de mortalidade foi 4%, compatível com o encontrado em estudos semelhantes, relatando índices inferiores a 10%.⁽¹⁹⁾⁽³³⁾

LIMITAÇÕES DO TRABALHO

O presente estudo apresenta limitações. Por ser um estudo retrospectivo, existe a possibilidade de perda de informações por ausência e/ou erro de registros.

O baixo número de coleta de amostras no decorrer dos anos, assim como a realização de IFI(exame com menor sensibilidade e maior possibilidade de falso-negativos) entre 2013 e 2015, pode ter subestimado o número de casos de SRAG de etiologia viral resultando em viés de seleção.

CONCLUSÃO

As doenças respiratórias estão entre as causas mais frequentes de admissão em UTIP e o percentual de pesquisa viral entre os casos suspeitos de SRAG vem aumentando ao longo dos anos.

Entre os casos de BVA confirmados predominou o sexo masculino e os menores de 6 meses de vida. A maioria dos casos (81%) eram portadores de fator de risco para evolução desfavorável, principalmente prematuros e lactentes com baixo peso ao nascer. As principais comorbidades encontradas foram cardiopatias e displasia broncopulmonar.

A sazonalidade do VSR apresentou alteração nos últimos 2 anos.

Houve necessidade de suporte ventilatório em 90% dos casos, provavelmente por se tratar de amostra com alta incidência de fatores de risco e a maioria menor que 6 meses de vida.

Foi encontrada taxa significativa de uso de BNM.

A despeito de não haver recomendação, corticóides e broncodilatadores são frequentemente utilizados. Na maioria dos casos o oseltamivir é utilizado sem necessidade, visto que em crianças o VSR é o agente etiológico mais frequente e o

antiviral é utilizado fora do período de sazonalidade.

A demora para resultado do painel viral e a carência de recursos laboratoriais resultam na utilização indiscriminada de antimicrobianos nos casos de BVA.

A coleta de amostras para pesquisa viral em todos os casos suspeitos de SRAG deve ser incentivada pela importância do diagnóstico e conhecimento epidemiológico. O maior índice de coletas pode colaborar para reduzir o tempo de realização dos exames devido a questão operacional relacionada ao número mínimo de amostras para processamento.

A realização de PCR multiplex para vírus em tempo hábil e a utilização de testes rápidos admissionais para VSR diminuiria consideravelmente o uso indiscriminado de ATB e antiviral nos pacientes, assim como ajudaria no estabelecimento de medidas de isolamento direcionadas, com utilização mais racional de insumos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roe M, O'Donnell DR, Tasker RC. Respiratory viruses in the intensive care unit Michael. *Paediatr Respir Rev.* 2003;4(4):334–9.
2. Protocolo de Tratamento de Influenza Protocolo de Tratamento de Influenza. 2015.
3. Piva, Jefferson Pedro Garcia PCR. *Medicina Intensiva em Pediatria.* 2 ed. Revinter, editor. Rio de Janeiro: Revinter; 2015. 521-523 p.
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474–502.
5. DE CARVALHO WB, JOHNSTON C, FONSECA MC. BRONQUIOLITE AGUDA, UMA REVISÃO ATUALIZADA. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(2):182–8.
6. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes para o Manejo da Infecção Causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR). 2017;33.
7. Oliveira TFM, Freitas GRO, Ribeiro LZG, Yokosawa J, Siqueira MM, Portes SAR, et al. Prevalence and clinical aspects of respiratory syncytial virus A and B groups in children seen at Hospital de Clínicas of Uberlândia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103(5):417–22.
8. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Ehipont WD, Mohamed YA, Morin LL, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(9):950–5.
9. Martins na CT, Grisoto ALS, Canuto FVDS. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO GRIPE. 2017. Available from: https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/wp-content/uploads/2017/05/boletim_epidemiologico_gripe_DF_2017_-SE-_17.pdf
10. Onder JD, Lopes CLS, Sechi FL, Sander MB, Eckert GU. Perfil dos pacientes internados por bronquiolite viral aguda em uma Unidade de Terapia Intensiva em hospital infantil do sul do Brasil. *130 Rev da AMRIGS.* 2014;58(2):130–4.
11. Nascimento SMN. Características epidemiológicas de pacientes com bronquiolite viral aguda internados em UTI pediátrica de hospital privado em Salvador (Bahia, Brasil). 2014;35.

12. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective Multicenter Study of Viral Etiology and Hospital Length of Stay in Children With Severe Bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(8):700.
13. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr.* 2003;143(5):142–9.
14. Ferlini R, Pinheiro FO, Andreollo C, Carvalho PRA, Piva JP. Características e evolução de crianças com bronquiolite viral aguda submetidas à ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(1):55–61.
15. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946–58.
16. Chi H, Chang IS, Tsai FY, Huang LM, Shao PL, Chiu NC, et al. Epidemiological study of hospitalization associated with respiratory syncytial virus infection in taiwanese children between 2004 and 2007. *J Formos Med Assoc. Formosan Medical Association & Elsevier;* 2011;110(6):388–96.
17. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2).
18. Caroline A, Hall B, Geoffrey a. Respiratory Syncytial Virus – Associated Hospitalizations Among Children Less Than 24 Months of Age. *Pediatrics.* 2013;132(2):e341-8.
19. Vizcarra-Ugalde S, Rico-Hernández M, Monjarás-Ávila C, Bernal-Silva S, Garrocho-Rangel ME, Ochoa-Pérez UR, et al. Intensive Care Unit Admission and Death Rates of Infants Admitted With Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(11):1199–203.
20. Law BJ, Wang EE, MacDonald N, McDonald J, Dobson S, Boucher F, et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database. *Pediatrics.* 1997;99(3):E7.
21. Thorburn K, Kerr S, Taylor N, van Saene HKF. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2004;57(3):194–201.
22. Ghani ASA, Morrow BM, Hardie DR, Argent AC. An investigation into the prevalence and outcome of patients admitted to a pediatric intensive care unit with viral respiratory tract infections in Cape Town, South Africa. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5).
23. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud

- A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):213–7.
24. Almeida FJ, Berezin EN, Farhat CK, Cintra OA, Stein RT, Burns DAR, et al. Consenso para o Tratamento e Profilaxia da Influenza (Gripe) no Brasil. *Soc Bras Pediatr*. 2008;58(May 2014).
 25. Martins CA, Grisoto AL. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO INFLUENZA. SE15/2013- 32/2017.
 26. Woensel JBM, Bos a P, Lutter R, Rossen JW a, Schuurman R. Absence of human metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(9):872–4.
 27. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(3):372–5.
 28. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, et al. Prospective Multicenter Study of Children With Bronchiolitis Requiring Mechanical Ventilation. *Pediatrics*. 2012;130(3):e492–500.
 29. Frankel LR, Lewiston NJ, Smith DW, Stevenson DK. Clinical observations on mechanical ventilation for respiratory failure in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 1986;2(5):307–11.
 30. LEBEL MH, GAUTHIER M, LACROIX J, ROUSSEAU E, M B. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1989;(64):1431–7.
 31. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1(1):CD009609.
 32. Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Paediatr Respir Rev*. Elsevier Ltd; 2009;10(SUPPL. 1):26–8.
 33. Thorburn K, Harigopal 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.
 34. Rotta AT, Piva JP, Andreolio C, De Carvalho WB, Garcia PCR. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(3):266–73.
 35. Bartolomé SM, Cid JL-H, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(7):71–82.
 36. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive Fluid Balance Is Associated with Higher Mortality and Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients with Acute Lung Injury. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:1–5.

37. Poddar U, Singhi S, Ganguli NK, Sialy R. Water electrolyte homeostasis in acute bronchiolitis. *Indian Pediatr.* 1995;32:59–65.
38. Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, L Hackeng WH, van Steensel-Moll Herman J Neijens HA, et al. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch of Disease Child.* 1990;65:1237–9.
39. Kellner D, Ohlsson A, Gadomski AM, Mdcem EELW. Efficacy of Bronchodilator Therapy in Bronchiolitis A Meta-analysis. 2015;
40. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(1):39–45.
41. Am G, Brower M, Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis (Review) Bronchodilators for bronchiolitis. *Respiration.* 2008;(76):283–7.
42. Chavasse RJ, Seddon P, Bara A, McKean MC. Short acting beta2-agonists for recurrent wheeze in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2).
43. Totapally BR, Demirci C, Nolan B, Zureikat G. Tidal breathing flow-volume (tbfv) loops in infants with bronchiolitis: effect of albuterol. *Pediatr Res.* 1996;39(2):391–391.
44. Levin DL, Garg A, Hall LJ, Slogic S, Jarvis JD, Leiter JC. A prospective randomized controlled blinded study of three bronchodilators in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(6):598.
45. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Jama.* 2014;311(1):87–8.
46. Antonow JA, Hansen K, Mckinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(3):231–6.
47. Spurling GKP, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1).
48. Zollar LM, Krause HE, Mufson MA. Microbiologic studies on young infants with lower respiratory tract disease. *Am J Dis Child.* 1973;126(1):56–60.
49. Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, Glode MP, Schachter J, Rumack C. Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis.* 1984;3(1):14–9.
50. Paisley. Pathogens Associated with Acute. *Pediatr Infect Dis.* 1984;3.
51. Darville T. Recognition and Treatment of Chlamydial Infections from Birth to to Adolescence. 2013; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-4726-9>
52. Rodrigues JC, Silva Filho LVF da, Bush A. Diagnóstico etiológico das

- pneumonias: uma visão crítica. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:129–40.
53. Ejzenberg B, Melles H, Melles C, Dias R, Baldacci ER, Okay Y. Aerobic bacteria, *Chlamydia trachomatis*, *pneumocystis carinii* and cytomegalovirus as agents of severe pneumonia in small infants. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1996;38(1):9–14.
 54. Lopes Deckers FA, Serafim A. COQUELUCHE MALIGNA EM LACTENTES ATENDIDOS EM UTI PEDIÁTRICA. <http://www.forumsepse.com.br/2015/temaslivres/pdf/postercl%C3%ADnico/TL4.pdf>
 55. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr*. 2012;161:1104–8.
 56. Luisi F, Gandolfi TD, Daudt AD, Sanvitto JPZ, Pitrez PM, Pinto LA. Efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em doenças pulmonares da infância. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):786–96.
 57. Breese Hall C, 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.
 58. Jorgensen J, Wei JL, Sykes KJ, Klem SA, Weatherly RA, Bruegger DE, et al. Incidence of and risk factors for airway complications following endotracheal intubation for bronchiolitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2007;137(3):394–9.
 59. Tasker RC, Gordon I, Kiff K. Time course of severe respiratory syncytial virus infection in mechanically ventilated infants. *Acta Paediatr*. 2000;89(8):938–41.