

Luciano Garcia Lourenção

**Infeções Respiratórias por Vírus Sincicial**

**Respiratório em crianças de creche**

São José do Rio Preto

2006

Luciano Garcia Lourenção

## **Infecções Respiratórias por Vírus Sincicial**

### **Respiratório em crianças de creche**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

**Eixo Temático:** Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dirce Maria Trevisan

Zanetta

São José do Rio Preto

2006

Lourenção, Luciano Garcia

Vírus sincicial respiratório como causa de infecções respiratórias em crianças de creche / Luciano Garcia Lourenção. São José do Rio Preto, 2006.  
77 p.; 33 cm

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dirce Maria Trevisan Zanetta

1. Vírus Sincicial Respiratório; 2. Infecções Respiratórias; 3. Criança; 4. Creches.

## SUMÁRIO

Dedicatória .....	i
Agradecimentos .....	ii
Agradecimento Especial .....	v
Epígrafe .....	vi
Lista de Figuras .....	vii
Lista de Tabelas .....	viii
Lista de Abreviaturas .....	ix
Resumo .....	x
Abstract .....	xii
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1. Infecções Respiratórias em crianças de creche .....	4
1.2. As infecções respiratórias e os agente virais .....	8
1.3. O Vírus Sincicial Respiratório .....	10
1.3.1. Epidemiologia .....	11
1.3.2. Transmissão .....	16
1.3.3. Clínica e Patologia .....	17
1.3.4. Diagnóstico, Prevenção e Tratamento .....	19
1.3.5. Mortalidade .....	22
1.4. Objetivos .....	23

<b>2. Casuística e Método .....</b>	<b>24</b>
2.1. Tipo de estudo e questões éticas .....	25
2.2. Local do estudo .....	25
2.3. População do estudo .....	28
2.4. Procedimentos para coleta de dados .....	29
2.5. Procedimentos de coleta do material clínico .....	30
2.6. Processamento e análise laboratorial das amostras .....	34
2.7. Análise dos dados .....	35
<b>3. Resultados .....</b>	<b>36</b>
<b>4. Discussão .....</b>	<b>47</b>
<b>5. Conclusões .....</b>	<b>55</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Apêndices .....</b>	<b>72</b>

## *Dedicatória*

*A DEUS, minha razão de viver.*

*A meus pais, Narciso e Maria, responsáveis pela minha formação moral e profissional, sempre dedicados, sem medir esforços para me ensinar a verdadeira essência do amor. Sem o apoio e a confiança de vocês, nada seria possível.*

## *Agradecimentos*

A DEUS, pelo Dom da VIDA, pela presença constante e por todas as vezes que me carregou no colo e me iluminou nesta caminhada.

A meus pais, pelo carinho e confiança que sempre tiveram por mim.

Aos meus irmãos, Lucimar e Lucas, pelo carinho e compreensão. Apesar das discussões, amo vocês.

Ao Luis Fernando Paro, por sua amizade e companheirismo. Sua presença em minha vida foi um verdadeiro presente de Deus. Há pessoas que nos falam e nem escutamos; há pessoas que nos ferem e nem cicatrizes deixam, mas há pessoas que simplesmente passam em nossa vida e nos marcam para sempre e você é uma dessas pessoas. Espero que continuemos sempre juntos até o fim de nossas vidas.

Aos meus amigos que tanto me apoiaram ao longo do caminho, jamais esquecerei a paciência e o apoio recebidos nos momentos difíceis.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Paula Rahal, Dr<sup>a</sup>. Fátima, Luciana, Cíntia, Gustavo e Juliana. Essa conquista não seria possível sem a presença e a dedicação de vocês.

Aos funcionários da pós-graduação da FAMERP: Rose, José Antônio, Fabiana, Guilherme e Rodrigo. Paciência, dedicação, competência e prontidão são qualidades que sempre serão lembradas.

À Marta Elisa, secretária do Laboratório de Pesquisa em Epidemiologia, pela atenção com que sempre me atendeu.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dorotéia, antes de professora, amiga. Obrigado por todas as oportunidades e pela confiança.

À Prof<sup>a</sup> Maria Cristina Pascutti pela correção gramatical deste trabalho e valiosas sugestões.

À Prof<sup>a</sup> Adília pela elaboração do *Abstract*.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Azoubel pela leitura do trabalho importantes sugestões.

À amiga Gisele Martins pelo apoio e incentivo nos momentos de dificuldade.

Aos colegas de caminhada na pós-graduação, especialmente Rose, Gislaíne, Jorge e Karoline pelo apoio, discussões, risos e lágrimas. Vencemos juntos... Sejam humildes e justos, trabalhem com dignidade.



Sonhem e lutem para que todos os sonhos se tornem realidade. Valeu por tudo!

Aos funcionários da Creche Maria Inês Arnal pela confiança e o apoio ao longo deste estudo. Vocês foram grandes cúmplices nessa trajetória.

Às crianças da Creche Maria Inês Arnal e seus responsáveis pelo carinho e confiança. Quanto carinho recebido em cada abraço das crianças. Que Deus abençoe a todos. Saúde e Paz a vocês e suas famílias.

À FAPESP, pelo suporte financeiro que permitiu a concretização desse projeto.

A todos aqueles que fizeram parte desta etapa de minha vida e, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste sonho. A todos, meu eterno ***OBRIGADO...***

## ***Agradecimento Especial***

À Prof.<sup>a</sup>Dr.<sup>a</sup> Dirce Maria Trevisan Zanetta, muito mais que uma orientadora, uma amiga, que com paciência, segurança, incentivo e competência, que lhe são peculiares, acreditou e investiu em meu potencial. Tive sorte por viver esta experiência a seu lado. Sua presença, confiança e o apoio ao longo desta caminhada foram de primordial importância na minha formação pessoal e profissional. Que Deus ilumine seus caminhos...

*“Se o Senhor não constrói a casa,  
em vão trabalham os  
construtores.”*

*Salmo 127, 1*

## ***LISTA DE FIGURAS***

<b>Figura 1:</b> Crianças do maternal II .....	27
<b>Figura 2:</b> Festa do dia das crianças em outubro de 2003 .....	28
<b>Figura 3:</b> Material utilizado na coleta do aspirado de nasofaringe.....	31
<b>Figura 4:</b> Fluidificação da secreção nasal .....	31
<b>Figura 5:</b> Coleta de secreção com <i>swab</i> nasal .....	32
<b>Figura 6:</b> Coleta do aspirado de nasofaringe .....	32
<b>Figura 7:</b> Material clínico acondicionado em caixa com isopor e gelo para transporte ao laboratório .....	33
<b>Figura 8:</b> Incidência das Infecções Respiratórias por 100 crianças/mês .....	40
<b>Figura 9:</b> Distribuição da freqüência de infecções por VSR, dentre os episódios de infecção respiratória .....	42

## ***LISTA DE TABELAS***

- Tabela 1:** Distribuição do número de crianças, segundo o número de episódios de IVAS durante o período de estudo para todas as crianças acompanhadas e para aquelas com acompanhamento completo de 12 meses..... 39
- Tabela 2:** Incidência das infecções respiratórias por 100 crianças/mês e os intervalos de confiança ..... 41
- Tabela 3:** Distribuição das crianças com infecção respiratória, segundo sexo, idade e infecção por VSR ..... 43
- Tabela 4:** Distribuição das crianças que tiveram o diagnóstico do VSR, dentre as que tiveram infecção respiratória e algumas características dos antecedentes. .... 44
- Tabela 5:** Distribuição dos sintomas observados durante os episódios de infecção respiratória, de acordo com presença ou não de VSR ..... 45

## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

**BOSTID:** *Board on Science and Technology for International Development*

**CDC:** *Centers for Disease Control and Prevention*

**IC95%:** Intervalo de Confiança de 95%

**IgG:** Imunoglobulina G

**IgM:** Imunoglobulina M

**IVAS:** Infecção das Vias Aeríferas Superiores

**≥:** igual ou maior

**PCR:** *Polimerase Chain Reaction*

**RT-PCR:** *Polimerase Chain Reaction Real Time*

**VSR:** Vírus Sincicial Respiratório

## Resumo

As infecções respiratórias são responsáveis por mais de 25% de todo o atendimento médico pediátrico, ambulatorial e hospitalar. Em torno de 90% dessas infecções estão relacionadas com agentes virais. O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é um importante agente identificado nessas afecções. Esse estudo objetivou estimar a frequência do VSR em crianças com idade entre 0 e 6 anos com infecção das vias aéreas superiores (IVAS), procedentes de uma creche e associar os dados clínicos e epidemiológicos da IVAS de grau leve com o agente viral. Foi realizado seguimento diário das crianças no período de julho de 2003 a julho de 2004 e investigação virológica para VSR através de *Polimerase Chain Reaction* (PCR), em secreções nasofaríngeas das crianças que apresentaram sinais de infecção respiratória. Ocorreram 259 episódios de IVAS em 173 crianças. Cento e vinte e duas (70,5%) crianças tinham mais de 2 anos de idade no início do segmento e 94 (54,3%) eram do sexo masculino. O número mensal de episódios variou de 0 a 53. O VSR foi diagnosticado em 27 (10,5%) amostras e foi mais frequente nos meses de julho a setembro. Os sinais observados nas crianças com infecção por VSR foram coriza em 26 (96,3%) episódios, obstrução nasal em 19 (70,4%), tosse em 15 (55,6%),

chiado em 3 (11,1%) e espirro e febre em 2 (7,4%) episódios. O uso de antibióticos ocorreu em 16 (6,2%) episódios de infecção respiratória. Um (3,7%) episódio de infecção por VSR recebeu tratamento com antibiótico. Houve 1 (0,4%) episódio grave que evoluiu para internação. Observou-se uma alta frequência de VSR entre as crianças com infecções respiratórias leves, principalmente do início do outono ao início da primavera; os sinais mais frequentes nas infecções por VSR foram tosse, coriza e obstrução nasal; houve associação entre obstrução nasal e infecções por VSR.

**Palavras-chave:** Vírus Sincicial Respiratório; Infecções Respiratórias; Criança; Creches.



## **Abstract**

Respiratory infections account for more than 25% of the whole medical, pediatric, outpatient and hospital services. Around 90% of those infections are related with viral agents. RSV is an important agent identified in those diseases. This study aimed at assessing the frequency of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in children aged from 0 to 6 years with upper respiratory infection diseases (URID) from a nursery school, and to associate the clinical and epidemic data of mild degree of URID with the viral agent. The children had a daily follow-up in the period from July 2003 to July 2004, and viral investigation for RSV by means of Polymerase Chain Reaction (PCR), in the children's nasopharyngeal secretions that presented signs of breathing infection. A total of 259 events of URID in 173 children have occurred. A hundred twenty-two (70.5%) children were over 2 years in the beginning of the follow-up and 94 (54.3%) were male. The monthly number of episodes ranged from 0 to 53. RSV was diagnosed in 27 (10.5%) samples, and it was more frequent between the months of July to September. The signs observed in the children with RSV infection were coryza in 26 (96.3%) episodes, nasal obstruction in 19 (70.4%), coughs in 15 (55.6%), wheezing in 3 (11.1%) and sneeze and fever in 2

(7.4%) episodes. Antibiotics were administered in 16 (6.2%) episodes of breathing infection. One (3.7%) infection episode by RSV received treatment with antibiotic. One (0.4%) serious episode had developed for hospitalization. A high frequency of RSV was observed among the children from nursery school with mild breathing infections, mainly from the beginning of the autumn to the spring; the most frequent signs in the infections for RSV were cough, coryza and nasal obstruction; there was association between nasal obstruction and infections by RSV.

**Key-words:** Respiratory Syncytial Virus; Breathing infections; Child; Nursery Schools.



## **1. Introdução**

As doenças infecciosas sofrem influência de fatores sociais, econômicos, climáticos, tecnológicos e ambientais, o que pode causar alterações em sua distribuição, gravidade e frequência.<sup>(1)</sup>

As infecções virais de importância clínica se distinguem de acordo com a replicação viral na célula infectada e pelo período de aparecimento das primeiras manifestações clínicas da doença, podendo ser classificadas em infecções agudas, crônicas ou latentes por vírus lento.<sup>(2,3)</sup>

As infecções respiratórias agudas são responsáveis por um elevado índice de atendimento médico pediátrico, ambulatorial e hospitalar no mundo. Sendo, em sua maioria de etiologia viral, representam uma importante causa de morbimortalidade, principalmente entre crianças menores de cinco anos de idade.<sup>(1,2-4)</sup> As doenças infecciosas representam, portanto, um problema de saúde pública.

Estima-se que morram anualmente de 4 a 5 milhões de crianças devido às infecções respiratórias agudas, que constituem hoje uma importante causa de morte entre crianças de países em desenvolvimento.<sup>(5)</sup>

Vários fatores de risco podem contribuir para o aumento da incidência e/ou da gravidade das infecções respiratórias em crianças como prematuridade, desnutrição, baixo nível sócio-econômico, tabagismo passivo e frequência a creches.<sup>(6-8)</sup> Além desses fatores, a presença de

irmãos e a aglomeração de várias crianças num mesmo ambiente são outras características identificadas como fatores de risco para o maior número de episódios de infecção respiratória.<sup>(9)</sup>

A idade também é de grande importância para o desenvolvimento e a evolução das infecções virais que, geralmente, são mais graves em recém-nascidos e idosos do que em crianças de mais idade e adultos jovens.<sup>(1-3)</sup>

A malnutrição, por diminuir a produção de imunoglobulinas e a atividade fagocítica e reduzir a integridade das membranas mucosas e da pele, favorece ocorrência de infecções mais graves.<sup>(1,2)</sup>

Doenças sistêmicas, especialmente as que afetam os sistemas cardiopulmonar, imunológico e neuromuscular também aumentam o risco para desenvolvimento de quadros clínicos mais graves.<sup>(6,10)</sup>

## 1.1. Infecções Respiratórias em crianças de creche

Há poucos trabalhos publicados sobre infecções respiratórias em creches.<sup>(11)</sup> Alguns estudos realizados têm mostrado que a permanência da criança na creche é um fator de risco para desenvolvimento de doença respiratória, principalmente, em crianças jovens.<sup>(12,13)</sup>

As infecções das vias aeríferas superiores (IVAS) podem variar de 6 a 12 episódios por ano, nos dois primeiros anos de vida, com decréscimo progressivo até a adolescência. Nos processos infecciosos virais sem complicações o número considerado normal chega a atingir de 7 a 13 episódios nos dois primeiros anos de vida.<sup>(7,8)</sup>

Collet *et al*<sup>(13)</sup> estudaram o risco de infecção das vias aeríferas superiores e otite média e apontaram que nas crianças de creche, o risco desses agravos é duas a três vezes maior do que nas crianças cuidadas em casa.

Segundo Carvalho<sup>(14)</sup>, o período médio de duração das infecções de vias aeríferas superiores varia de três a cinco dias, podendo haver sete a dez episódios por ano; de acordo com a faixa etária, a higiene pessoal e ambiental e, em particular, a nutrição, esses fatores apresentam peculiaridades que influenciam o aparecimento e a evolução da IVAS, podendo provocar bronquiolite em crianças de poucos meses, rinofaringite

em lactentes e apenas coriza em qualquer idade, dependendo das condições socioeconômicas das comunidades em que vivem as crianças.

Um estudo realizado sobre o absenteísmo de crianças em duas creches, durante o período de sete meses, em 1979/1980 e 1987/1988, abrangendo 82 e 87 crianças, respectivamente concluiu que a doença mais comum em ambos os períodos foi infecção do trato respiratório, não se evidenciando diferença para os grupos de idade mais jovens.<sup>(15)</sup>

Estudando, prospectivamente, frequência, natureza e gravidade de infecções em crianças do nascimento até os 36 meses de idade, atendidas em três tipos de ambiente: família, grupos de duas a seis crianças e creches de sete ou mais crianças, Wald *et al*<sup>(16)</sup> observaram que o grupo de duas a seis crianças apresentou maior número de infecções no segundo ano. As crianças da creche apresentaram mais infecções respiratórias em todos os anos, mas a diferença diminuiu no terceiro ano. Concluíram pela tendência a diminuir ou estabilizar os índices de infecções, duração da doença e risco de hospitalização para as crianças atendidas em creche por três anos.

Costa & Campos<sup>(17)</sup> relataram que em grande parte das crianças que passam de 4 a 12 horas do dia em berçário, creches e escolas, ocorre maior contágio de infecções respiratórias.

Schuwartz *et al*<sup>(18)</sup> afirmam que o trato respiratório é o local mais comum de infecções em crianças atendidas em creche, sendo 89% o índice de foco respiratório. Embora essas infecções sejam autolimitadas e associadas a pouca morbidade, apresentam um impacto sobre a criança, sua família e a sociedade. Na criança, as conseqüências dependem do local da infecção e do tipo de agente etiológico. Afirmam que as creches podem servir de foco epidemiológico onde as infecções são transmitidas primeiro entre as crianças, depois se espalham para as famílias e a comunidade.

Wald *et al*<sup>(19)</sup> mostraram que o risco de recorrência de infecções das vias aeríferas superiores ( $\geq 6$  episódios por ano) aumentou de 25 para 29 e 73%, respectivamente para crianças que ficam em casa, cuidadas em pequenos grupos e cuidadas em creches. Comparando com crianças que ficavam em casa, os autores concluíram que crianças atendidas em creche apresentaram em média 6 episódios infecciosos por ano, permanecendo doentes por aproximadamente 16 dias, sendo que pelos menos quatro episódios da doença foram mais graves.

Outro estudo conduzido por Wald *et al*<sup>(16)</sup> mostrou que 13% das crianças de 2 a 3 anos atendidas em uma creche apresentaram episódios de infecção respiratória leve com duração média de 15 dias.

Em dois estudos de caso-controle, Fonseca<sup>(20)</sup> concluiu que a permanência em creche aumentou cinco vezes o risco das crianças



desenvolverem pneumonia nas cidades de Fortaleza e Vitória e nove vezes na cidade de Porto Alegre.

Kvaerner *et al*<sup>(21)</sup>, avaliando 3754 crianças do nascimento aos 12 meses, procuraram estabelecer a relação de otite média aguda precoce, exposição a agentes patogênicos entre irmãos e crianças de creche. Verificaram que um ou mais episódios de otite média aguda ocorreram em 25% das crianças antes dos 12 meses. O atendimento em creche com grupos de mais de quatro crianças e o fato de ter irmãos também atendidos em creche são os maiores determinantes para otite média aguda no primeiro ano de vida.

Embora os estudos sobre etiologia viral das infecções respiratórias agudas em crianças de creche sejam poucos na literatura<sup>(12,22,23)</sup>, é importante considerar aqueles que apontam o ambiente como provável facilitador da transmissão de doenças respiratórias virais entre grande número de pessoas.<sup>(12)</sup>

## **1.2. As infecções respiratórias e os agentes virais**

Os vírus são a causa mais comum de doenças respiratórias em crianças, principalmente até os 5 anos de idade, sendo um dos maiores problemas de saúde pública nesta faixa etária.<sup>(24-26)</sup>

Há evidências de variação sazonal na incidência viral, com elevações durante os meses de inverno nos países de clima temperado. Nos países de clima tropical, a sazonalidade varia de acordo com a temperatura, umidade e pluviosidade local, sendo mais freqüente nos meses de temperaturas mais baixas, menor umidade e pluviosidade.<sup>(25)</sup>

Os vírus respiratórios causam quadros clínicos variados de doença em crianças, desde faringite, otite média, laringite subglótica, bronquite e traqueíte até bronquiolite e pneumonia. A bronquiolite e a pneumonia são as manifestações mais comuns nas infecções do trato respiratório inferior em crianças, sendo que a bronquiolite acomete principalmente crianças menores de 1 ano e a pneumonia é mais freqüente em crianças com idade entre 1 e 2 anos.<sup>(24,26,27)</sup>

É difícil distinguir clinicamente o agente causal. As infecções iniciam-se, geralmente com rinorréia, tosse e, não obrigatoriamente, febre.

Depois de 1 ou 2 dias, a infecção pode complicar com sinais de dor, taquipnéia, retrações torácicas e, em casos mais graves, cianose.<sup>(24,26,27)</sup>

Apesar da importância clínica das infecções respiratórias agudas virais, a maioria dos serviços de saúde não apresenta disponibilidade para diagnóstico em cultura de células e métodos sorológicos. Raros serviços dispõem das novas técnicas diagnósticas por imunofluorescência direta e indireta, imunoenaios enzimáticos e reação em cadeia da polimerase (PCR). O reconhecimento da infecção respiratória viral no esclarecimento etiológico das infecções do trato respiratório possibilita postura terapêutica mais adequada e redução dos gastos com tratamento.<sup>(5)</sup>

Sabe-se que mais de 200 sorotipos virais estão associados às doenças respiratórias em recém-nascidos e crianças menores de 5 anos, sendo o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), o Parainfluenza tipo 3, o Adenovírus, o Influenza e o Enterovírus encontrados com maior frequência.<sup>(25-27)</sup>

O VSR é um dos agentes mais importantes e freqüentes nas infecções virais em bebês e crianças pequenas, acometendo, principalmente, o trato respiratório inferior.<sup>(24,26,27)</sup>

### 1.3. O vírus sincicial respiratório (VSR)

O VSR está disseminado por todo o mundo e é freqüente nas infecções nosocomiais.<sup>(1,2)</sup>

O VSR foi isolado pela primeira vez de um chimpanzé, em 1956, durante uma epidemia de resfriado comum, sendo, em seguida, isolado de crianças com pneumonia e crupe.<sup>(2,28)</sup> Os hospedeiros naturais do VSR são o homem e os chimpanzés.<sup>(1,2)</sup>

O VSR está classificado dentro do gênero *Pneumovirus* da família *Paramyxoviridae*. São vírus com tamanho médio de 120 a 300nm, de simetria helicoidal e morfologia esférica, cujo envelope é composto de uma bicamada lipídica derivada de membrana plasmática.<sup>(1-3,29)</sup>

Os VSR são classificados de acordo com sua reatividade com anticorpos monoclonais em grupo A e grupo B. O genótipo A está associado a uma maior gravidade da doença.<sup>(30,31)</sup>

### 1.3.1. Epidemiologia

Carvalho & Carneiro<sup>(32)</sup> ressaltam que as infecções virais aumentam muito em número quando ocorre a diminuição da IgG materna, transferida durante a gestação e presente no lactente durante os primeiros seis meses de vida.

Muitas vezes, a introdução da criança em ambiente hostil é feita por volta dos quatro meses de idade, fase de hipogamaglobulinemia fisiológica, associada não raro à retirada do leite materno. Esses lactentes começam a apresentar infecções de repetição, principalmente das vias aeríferas superiores e do trato gastrointestinal, que são devido muito mais a um meio ambiente inadequado para eles do que, propriamente, à deficiência do sistema imune.<sup>(32)</sup>

Sabe-se que as infecções respiratórias são responsáveis por mais de 25% de todo o atendimento médico domiciliar e ambulatorial em crianças menores de 6 anos de idade, no mundo, sendo 90% a 95% dessas infecções relacionadas com agentes virais.<sup>(1,4,33-37)</sup>

Em estudo realizado com crianças de até 2 anos de idade numa creche em Salvador, Souza *et al*<sup>(12)</sup> observaram que a frequência do VSR foi de apenas 4%, sendo o Rinovírus o agente viral diagnosticado com maior frequência (52%). Esse estudo mostra um contraste com outros

estudos que encontraram alta frequência de VSR em crianças em diferentes partes do mundo que, no entanto, foram realizados com crianças hospitalizadas, abordando infecções mais severas.

Embora as infecções respiratórias virais sejam uma importante causa de morbidade e mortalidade infantil no Brasil, não há muitos estudos disponíveis sobre etiologia viral, principalmente com crianças de creches. Pouco se sabe sobre a incidência do VSR nessa população, pois a maioria dos estudos realizados inclui crianças hospitalizadas<sup>(5,38,39)</sup>, contemplando uma população com quadros clínicos graves.

De acordo com a literatura, em regiões tropicais, as epidemias pelo VSR iniciam-se no outono e vão até a primavera.<sup>(1,4,33-37)</sup>

Nos Estados Unidos, dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sugerem que as infecções pelo VSR causam cerca de 120.000 internações e aproximadamente 4.500 mortes por ano, sendo 60% em crianças menores de 1 ano.<sup>(40)</sup>

O VSR é responsável por cerca de 80% dos casos de bronquiolite em crianças menores de 6 meses de idade e 25% dos casos de pneumonia nessa mesma faixa etária. Entre 1% e 2% dessas crianças necessitam de hospitalização, sendo que quadros mais graves são mais comuns nas crianças mais jovens. Entretanto, o VSR não tem sido isolado em lactentes saudáveis.<sup>(1,4,33-37)</sup>

Vieira *et al*<sup>(38)</sup> observaram que crianças masculinas jovens apresentaram doenças mais severas que as crianças femininas na mesma idade, fatores ambientais como aglomerações e exposição passiva ao tabaco também estão associados com o desenvolvimento de doenças mais severas.

Outros estudos<sup>(38,39)</sup> mostraram que crianças que não tiveram aleitamento materno apresentaram maior risco para infecções graves pelo VSR. No entanto, ainda é incerto se o nível socioeconômico ou algum componente do leite materno tem alguma influência na gravidade da doença.

Crianças com doenças cardíacas, em especial as que cursam com hipertensão pulmonar, doenças pulmonares crônicas e crianças prematuras ou com imunodeficiências apresentam alto risco de infecção grave pelo VSR, evidenciado por altas taxas de admissão em unidades de tratamento intensivo e necessidade de ventilação mecânica. Em um estudo retrospectivo, Welliver *et al*<sup>(41)</sup> observaram que crianças com infecção pelo VSR associada à cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica apresentaram taxas de mortalidade significativamente maiores (3,4 e 3,5%, respectivamente), comparados com a taxa global de mortalidade de 1%. Além disso, a partir da análise dos subgrupos, foi constatado que, nas crianças com cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica, as médias de

suplementação de oxigênio e de dias de hospitalização (11 dias) foram significativamente maiores que em outras categorias de risco.

Existem poucos estudos prospectivos em crianças hospitalizadas para investigação etiológica de infecções agudas adquiridas na comunidade. Estudos realizados utilizando-se métodos de diagnósticos convencionais e sorológicos para diagnóstico de agentes etiológicos por aspirado de nasofaringe em crianças hospitalizadas mostraram a identificação do agente etiológico, em média, em 61,5% dos casos, sendo de 25% a 35% dos casos para um agente bacteriano, de 25 a 35% para um agente viral, e em 20% a 30% dos casos infecção mista. O agente viral encontrado com maior frequência foi o VSR, que ocorreu, em média, em 38,5% dos pacientes com infecção viral, principalmente em lactentes e crianças jovens.<sup>(25,38,42-49)</sup>

Os sinais mais comumente encontrados nas infecções pelo VSR são tosse, dificuldade respiratória e coriza. Menos da metade dos casos necessitam de oxigenoterapia e, em média, 7,3% necessitam de ventilação mecânica. O uso de antibióticos ocorre na maioria dos casos, sendo suspenso após o diagnóstico da infecção de etiologia viral. A evolução clínica geralmente é benigna, com um período médio de hospitalização de 13 dias e a letalidade de 0,67%.<sup>(25,38,42-49)</sup>



Um programa realizado pelo *Board on Science and Technology for International Development* (BOSTID) para estudar a etiologia das infecções respiratórias em 12 países em desenvolvimento constatou que a incidência de infecções respiratórias agudas e pneumonias e a taxa de mortalidade por essas causas são mais elevadas em crianças com idade inferior a 18 meses. Esse estudo concluiu que os vírus causam maior número de episódios de infecção respiratória aguda do que as bactérias e o VSR é o agente viral mais freqüente. A mortalidade entre as crianças hospitalizadas variou de 3,2% a 15,8% dos casos.<sup>(50)</sup>

Um dos estudos integrantes desse programa, realizado na Argentina<sup>(51)</sup>, analisou a etiologia de infecções do trato respiratório inferior em 1003 crianças com idade inferior a 5 anos, sendo 406 com pneumonia. Utilizando cultura e imunofluorescência de material da nasofaringe para vírus, houve identificação de vírus em 19,2% dos casos. O VSR foi o agente viral identificado com maior freqüência. A taxa de mortalidade foi de 3,8% nos pacientes hospitalizados com pneumonia ou bronquiolite. Os autores concluíram que o VSR é um agente importante em crianças hospitalizadas por doença respiratória grave, havendo um pico de ocorrência no outono que se estende até o inverno.

### **1.3.2. Transmissão**

O VSR é um agente consideravelmente resistente. Sua transmissão ocorre pelo contato direto com secreções eliminadas no ato da tosse e por secreções das narinas de pessoas infectadas ou por objetos contaminados.<sup>(3)</sup>

O VSR pode ser eliminado nas secreções respiratórias (nasofaríngea e salivar) por lactentes e imunodeprimidos infectados durante um longo período. Estudos mostram a detecção do VSR por mais de 21 dias em secreção de crianças hospitalizadas por doença do trato respiratório inferior; 7 a 10 dias em crianças previamente saudáveis que contraíram infecção pelo VSR e pacientes imunocomprometidos podem eliminar o vírus por semanas.<sup>(34)</sup> No entanto, adultos eliminam vírus por aproximadamente 4 a 5 dias.<sup>(33)</sup>

O VSR pode sobreviver bem nos fômites, como roupas e aventais por mais de 45 minutos; em conta-gotas, brinquedos, objetos sobre a mesa, estetoscópios e grade do berço por mais de 6 horas; em luvas cirúrgicas por 1 hora e meia; pijamas e lenços de papel por 45 minutos e na pele por mais de 20 minutos.<sup>(24,32)</sup> Assim, existem grandes chances dos profissionais da saúde se contaminarem durante a rotina diária, principalmente se não lavarem as mãos adequadamente. O vírus também

pode ser transmitido a outras crianças pelo contato indireto. Além disso, ao tocarem seus olhos e nariz com dedos contaminados, esses profissionais podem desenvolver uma infecção sintomática.<sup>(26)</sup>

Entre os comunicantes de lactentes com doença causada pelo VSR (membros da equipe hospitalar, os pais ou cuidadores) é freqüente o surgimento de infecções das vias aeríferas superiores (IVAS) com febre e/ou faringite.<sup>(3)</sup>

### **1.3.3. Clínica e Patologia**

O VSR penetra no corpo humano através das mucosas dos olhos, do nariz e da boca, atinge o trato respiratório e se multiplica nas células das vias aeríferas superiores, causando um processo inflamatório com destruição do epitélio, edema e aumento na produção de muco.<sup>(52)</sup>

Os sintomas surgem após o período de incubação de 3 a 5 dias.<sup>(24,52)</sup> As infecções se caracterizam por coriza, congestão nasal, tosse e febre.<sup>(52,53)</sup> Nos casos mais graves ocorre dispnéia, tiragem intercostal e sub-diafragmática, dificuldade em sugar e cianose. Na bronquiolite, os sibilos são audíveis com ou sem o estetoscópio e a expiração prolongada está presente. Entre os prematuros e os imunodeprimidos, esse quadro

clínico é ainda mais grave.<sup>(52,53)</sup> Quando a infecção acomete o trato respiratório inferior, é freqüente hiper-reatividade brônquica.<sup>(52)</sup>

Enquanto a maioria dos adolescentes e adultos apresenta doença leve com sintomas localizados nas vias aeríferas superiores, nas crianças menores de dois anos de idade as infecções leves e assintomáticas são raras.<sup>(52)</sup>

Em infecções pelo VSR, tem-se observado uma associação de bactérias, isoladas da orelha média, causando otite média aguda em um terço das crianças com doença pelo VSR. Também pode ocorrer laringite, mas as manifestações mais comuns são a bronquiolite em crianças menores de 1 ano e a pneumonia em crianças com idade entre 1 e 2 anos.<sup>(53)</sup>

Embora a superinfecção bacteriana seja rara em países desenvolvidos, ela é muito comum em países em desenvolvimento. A baixa condição social, a desnutrição, a aglomeração (dois ou mais indivíduos dividindo o mesmo quarto, crianças em creches), o baixo nível de escolaridade das mães e a exposição à fumaça de cigarro no domicílio predisõem à maior gravidade da doença. Esse fato pode explicar, pelo menos em parte, as altas taxas de mortalidade em nações em desenvolvimento.<sup>(53)</sup>

A reinfecção é comum tanto em crianças quanto em adultos. As reinfecções tendem a ser sintomáticas em todos os grupos etários limitando-se habitualmente às vias aeríferas superiores, lembrando um resfriado comum.<sup>(3)</sup>

#### **1.3.4. Diagnóstico, Prevenção e Tratamento**

Há três estratégias para o diagnóstico das doenças virais em amostras clínicas: identificação do vírus em cultura de células; identificação microscópica diretamente na amostra e procedimentos sorológicos para detectar uma elevação nos níveis de anticorpos IgG, ou pela presença de anticorpos IgM.<sup>(1-3)</sup>

Vários obstáculos impediram o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o VSR. Problemas como a insuficiente atenuação das cepas de VSR, sua termolabilidade e a necessidade da inclusão dos grupos A e B em cada vacina têm impedido os ensaios em crianças menores de 3 meses de idade.<sup>(53)</sup> Uma revisão sistemática recentemente publicada mostrou efeitos não significantes das vacinas na prevenção da doença pelo VSR. A revisão incluiu cinco ensaios controlados na avaliação de vacinas em crianças soropositivas para o VSR.<sup>(30)</sup>

Os resultados insatisfatórios no desenvolvimento de uma vacina eficaz levaram ao desenvolvimento de pesquisas na prevenção do VSR focadas em outras estratégias. A imunização passiva com globulinas hiperimunes intravenosas contra o VSR tem se mostrado benéfica na prevenção de doença severa em crianças de alto risco.<sup>(30,54-56)</sup>

A exposição ao fumo pode afetar a severidade da bronquiolite pelo VSR. Evitar a exposição ao fumo pode reduzir o risco de severidade em crianças.<sup>(24,54,55)</sup>

O uso de corticosteróides predispõe infecções mais severas por alguns vírus devido aos efeitos dessas drogas no organismo, como a lise de linfócitos, a diminuição do recrutamento de monócitos, a inibição da produção de intérféron e a estabilização de lisossomos, pertinentes ao agravo das infecções.<sup>(2,3,8,30,57,58)</sup>

As famílias com crianças de alto risco (portadoras de doenças cardíacas, em especial as que cursam com hipertensão pulmonar, crianças com doença pulmonar crônica e crianças prematuras ou com imunodeficiências) precisam ser instruídas quanto à importância da constante lavagem das mãos, proteção das crianças contra a exposição ao fumo, evitar grandes aglomerações crianças, bem como permanência em creches durante os meses de alta incidência de VSR e, ainda, limitar o

contato individual com pessoas com sintomas de infecção de vias aeríferas superiores.<sup>(24,55)</sup>

Os surtos nosocomiais podem ser limitados pelo uso de jalecos, luvas, máscaras e adequada lavagem das mãos pelos cuidadores e profissionais da saúde.<sup>(1,2,55,56)</sup>

As infecções do trato respiratório inferior são usualmente auto-limitadas. Não existe tratamento eficaz para as infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR. O manejo nestas infecções é, principalmente, de suporte, com cuidados em relação à alimentação, hidratação e assistência ventilatória.<sup>(30,40,53,57)</sup>

A maioria das crianças hospitalizadas com bronquiolite melhora rapidamente com a administração de oxigênio e a reposição de fluidos. O curso clínico da doença é variável, com resolução rápida de episódios agudos de angústia respiratória e taquipnéia, após fisioterapia respiratória ou espontaneamente. Muitas crianças estão aptas para receberem alta hospitalar após 48 – 72 horas, quando a inflamação provavelmente ainda está presente no pulmão. Todos estes achados sugerem que rolhas de muco têm uma grande importância na obstrução da via aérea. Portanto, os broncodilatadores e os corticóides que são muito efetivos na asma, não apresentam o mesmo grau de eficácia na bronquiolite.<sup>(40,57,59)</sup> A terapia com antivirais, broncodilatadores, corticóides, vitamina A e imunoglobulinas tem

vido objeto de um grande número de ensaios clínicos que mostram resultados conflitantes e inconsistentes em pacientes com infecção pelo VSR em todo o mundo.<sup>(40,57,59)</sup>

### **1.3.5. Mortalidade**

Quando associada com a infecção primária pelo VSR em crianças previamente saudáveis, a mortalidade é estimada em 0,005% a 0,020%. Nas crianças hospitalizadas com infecção pelo VSR, a taxa de mortalidade é estimada entre 1 a 3%. Entretanto, tem sido observada uma elevada incidência de mortes (superior a 50%) em crianças com anormalidades cardiopulmonares e imunodeprimidas.<sup>(25,37,38,40,43,44,46-48)</sup>



#### **1.4. Objetivos**

1. Estimar a frequência do VSR em crianças de 0 a 6 anos com IVAS de uma Creche Municipal de São José do Rio Preto.
2. Associar os dados clínicos e epidemiológicos com o agente viral.



## **2. Casuística e Método**

### **2.1. Tipo de estudo e questões éticas**

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo sobre a incidência do vírus sincicial respiratório nas infecções das vias aéreas superiores.

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, sob Processo N.º 3777/2001 e aprovado em 11 de Junho de 2001 com o Parecer N.º 062/2001 (Apêndice 1).

### **2.2. Local do estudo**

O estudo foi realizado na creche municipal Maria Inês Arnal, localizada na zona leste da cidade de São José do Rio Preto, em bairro de classe socioeconômica baixa e situada em uma avenida de grande movimentação.

A creche atendia as crianças das 7 às 17 horas, com exceção da pré-escola que funcionava das 12 horas e 30 minutos às 17 horas.

As salas eram arejadas e bem iluminadas, não se comunicavam e o único momento em que todas as crianças ficavam juntas era durante as refeições.

As medidas das salas eram: Berçário – 9,65 x 6,30 metros; Maternal I e Jardim I – 6,30 x 5,90 metros ; Maternal II e Jardim II – 5,90 x 4,90 metros.

O número de crianças por sala variou de 15 a 29 crianças de um semestre para outro.

As crianças brincavam num pátio concretado ou num pátio gramado com *playground* e “quadra” de areia, segundo escala da coordenadora pedagógica definindo meio período do dia para cada sala em cada pátio, ao longo da semana. As crianças do berçário não tinham contato nesses pátios, pois usufruíam espaço próprio na parte de trás da creche que se comunicava com a sala deles.

O pediatra visitava a creche uma vez por mês, atendendo às crianças que apresentavam algum problema de saúde. Os casos de urgência eram encaminhados para atendimento na Unidade Básica de Saúde que fica a 200 metros da creche.

As crianças que tinham problemas de saúde mais graves eram orientadas a permanecer em casa até a melhora.

**Figura 1:** Crianças do maternal II.



**Figura 2:** Festa do dia das crianças em 2003.



### **2.3. População de estudo**

Foram incluídas no estudo todas as crianças de 0 a 6 anos que estavam matriculadas na creche no início do estudo e as que foram matriculadas durante o período do estudo, de 21 julho de 2003 a 20 de julho de 2004.

Durante esse período, foi feito o seguimento das crianças diariamente, de segunda-feira a sexta-feira. No mês de dezembro, o

seguimento foi suspenso após 15 dias sem registro de episódio de infecção respiratória e voltou a ser feito a partir de fevereiro de 2004, após as férias das crianças no mês de janeiro, quando a creche permaneceu fechada.

#### **2.4. Procedimentos para coleta dos dados**

Durante o período do estudo, todos os pais ou responsáveis pelas crianças foram abordados para explicação do estudo, solicitação de consentimento (Apêndice 2) e preenchimento do questionário com o Histórico de Antecedentes Clínicos da criança (Apêndice 3). Essa abordagem foi realizada no início da manhã ou no final da tarde, quando os pais ou responsáveis iam levar ou buscar as crianças.

As visitas à creche foram realizadas no período da manhã, quando eram identificadas as crianças que apresentavam algum sintoma de doença respiratória.

Doença respiratória foi definida como a presença de um ou mais dos seguintes sinais respiratórios: tosse, coriza, febre, chiado, espirro, obstrução nasal, falta de ar.

As crianças que apresentavam esses sinais eram encaminhadas para a sala de coleta, onde cada criança era registrada com um número de

protocolo e era preenchido o instrumento de dados do quadro clínico atual (Apêndice 4). Em seguida era realizada a coleta do material clínico (aspirado de nasofaringe).

Após a coleta, a evolução do quadro clínico era acompanhada diariamente até o desaparecimento dos sinais, quando era registrado no questionário o tempo de duração dos sinais.

O reaparecimento dos sinais após 7 dias ou mais de interrupção foi considerado como um novo episódio de infecção respiratória.

## **2.5. Procedimentos de coleta do material clínico**

A coleta foi realizada por um aspirado, conforme os seguintes procedimentos: após a fluidificação da secreção nasal com 1 ml de Ringer-lactato, foi coletado material nasal com *swab* e sonda de aspiração neonatal número 6.



**Figura 3:** Material utilizado na coleta do aspirado de nasofaringe.



**Figura 4:** Fluidificação da secreção nasal.



**Figura 5:** Coleta de secreção com *swab* nasal.



**Figura 6:** Coleta do aspirado de nasofaringe.



O material foi armazenado em um frasco e no copo do equipo contendo uma solução tampão (PBS) de pH 7,2, com identificação da criança.

Para ser transportado até o laboratório, o material era acondicionado em isopor com gelo (4 °C).

**Figura 7:** Material clínico acondicionado em caixa com isopor e gelo para transporte ao laboratório.



As amostras foram processadas no Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Estadual Paulista (IBILCE/UNESP – São José do Rio Preto).

## **2.6. Processamento e análise laboratorial das amostras**

No laboratório, os aspirados foram diluídos em PBS pH 7,2, adicionado igual volume de Trizol-LS e armazenados adequadamente para análise pela técnica de RT-PCR.

Essa técnica parte de um preparado de RNAm. Separa-se o RNAm de uma solução de RNA total extraída do material biológico. Esta separação pode ser feita através de uma coluna de celulose ligada a um oligonucleotídeo constituído de várias timinas (oligo-dT) que é complementar à cauda poliadenilada presente no RNAm. Após a eluição desta coluna, tem-se uma solução enriquecida em RNAm. Em seguida, submete-se essa solução de RNAm a uma reação catalisada pela enzima transcriptase reversa que converterá o RNAm em cDNA. O cDNA, por ter sido sintetizado a partir de RNAm, é composto apenas pelas regiões exônicas do gene original do qual se transcreveu o RNAm. O cDNA pode, então, ser submetido à reação de PCR. A técnica de PCR é baseada na capacidade de uma enzima Taq polimerase não ser inativada por temperaturas elevadas que promovam normalmente a desnaturação do DNA. Os ingredientes dessa reação são uma solução contendo o DNA que se quer amplificar, a Taq polimerase, nucleotídeos contendo os 4 tipos de bases nitrogenadas (A, T, C, G), e dois oligonucleotídeos indicadores

(“primers” ou amplímeros). Esses oligonucleotídeos são complementares às duas extremidades (5’ e 3’) do fragmento de DNA que será amplificado.

O produto final da reação de PCR é submetido a uma separação eletroforética em um gel de agarose e esse gel é corado com um corante que se liga ao DNA como o brometo de etídio, obtendo-se uma banda, visível à luz ultravioleta, na região correspondente ao peso molecular do fragmento de DNA que foi amplificado.

## **2.7. Análise dos dados**

Os resultados do estudo foram armazenados numa planilha, utilizando o programa Excell.

A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS. A incidência de infecção viral foi calculada para 100 crianças/mês. Os resultados são expressos em porcentagem ou mediana, com faixa de variação. As comparações foram feitas pelos métodos de Fischer, qui-quadrado ou Mann-Whitney, conforme apropriado, considerando significativo valor-p menor ou igual a 0,05.



### **3. Resultados**

Não houve recusa dos pais ou responsáveis quanto à participação das crianças no estudo. Durante o estudo, foram acompanhadas 173 crianças por um período de 1,5 a 12 meses. Cinquenta e cinco crianças (31,8%) foram seguidas por um período de 5 meses e 64 (37%) crianças durante 12 meses. Isso ocorreu pela mudança do ano letivo no meio do período de seguimento, com algumas crianças saindo da creche no final do ano de 2003 e outras entrando no início de 2004.

Cento e vinte e duas (70,5%) crianças tinham mais de 2 anos de idade, no início do segmento. A idade mediana era de 39 meses, com idade mínima de 3 meses e máxima de 71 meses. Quanto ao sexo, 94 (54,3%) eram do sexo masculino.

O número de pessoas na família variou de 2 a 10 pessoas, com mediana de 5 pessoas. O número de irmãos variou de 0 a 5, com mediana de 1 irmão por criança. O número de pessoas que dormiam no mesmo quarto da criança teve mediana de 3 com faixa de variação de 1 a 7.

Noventa e duas (56,2%) crianças nasceram de parto normal. O peso mediano ao nascer foi de 3.200 gramas, com mínimo de 1.880 e máximo de 4.000 gramas. Havia 10 (5,8%) crianças que nasceram prematuras.

O tempo de aleitamento materno variou de 1 a 20 meses com mediana de 5 meses. Apenas 10 (5,8%) crianças não receberam aleitamento materno.

Cento e trinta e seis (78,6%) crianças eram de famílias de classe socioeconômica baixa, com renda de 1 a 3 salários mínimos.

Setenta e uma (41%) crianças conviviam com fumantes em casa.

Quanto aos antecedentes, 37 (21,4%) crianças tinham história de internações anteriores por doenças respiratórias, sendo que todas as internações ocorreram em enfermarias.

Cento e três (59,5%) crianças tinham história de resfriado recorrente e 86 (49,7%) de chiado recorrente. Resfriado e chiado recorrentes foram registrados para 76 (43,9%) crianças.

Entre as 86 crianças com história de chiado recorrente, 53 (61,6%) apresentaram mais de 3 episódios no último ano. Os fatores desencadeantes do chiado foram infecções das vias aéreas superiores em 35 (40,7%) crianças, fumaça de cigarro em 10 (11,6%) e poeira em 19 (22%) crianças.

Havia 4 (2,3%) crianças com antecedentes familiares de asma; 20 (11,6%) de rinite e 43 (24,9%) crianças com antecedentes familiares de outras alergias.



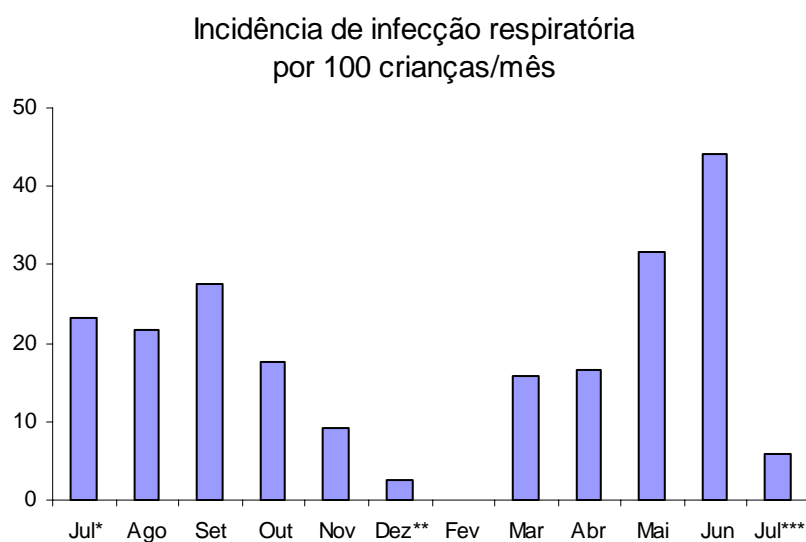
O número de episódios de infecções respiratórias por crianças durante o período de estudo variou de 0 a 6, sendo que 122 (70,5%) crianças apresentaram infecção respiratória e 51 (29,5%) crianças não apresentaram infecção respiratória, como pode ser observado na Tabela 1.

**Tabela 1:** Distribuição do número de crianças, segundo o número de episódios de IVAS durante o período de estudo para todas as crianças acompanhadas e para aquelas com acompanhamento completo de 12 meses.

Nº Episódios	Crianças acompanhadas por	
	Todas as crianças	12 meses
	Frequência N (%)	Frequência N (%)
0	51 (29,5)	13 (20,3)
1	49 (28,3)	4 (6,3)
2	33 (19,1)	13 (20,3)
3	21 (12,1)	17 (26,6)
4	15 (8,7)	13 (20,3)
5	3 (1,7)	3 (4,7)
6	1 (0,6)	1 (1,6)
<b>Total</b>	<b>173 (100)</b>	<b>64 (100)</b>

Destaca-se que todas as crianças que não apresentaram infecção respiratória eram maiores de 2 anos de idade.

Durante o período do estudo, foram registrados 259 episódios de infecção respiratória. O número mensal de episódios variou de 0 a 53, com mediana de 20,5 episódios/mês. Como mostrado na Figura 8, pode-se observar que os episódios de infecção respiratória foram mais incidentes nos meses de outono e inverno, com início dos episódios a partir de março e decaimento a partir de setembro.



\* O seguimento iniciou-se no dia 21 de julho de 2003. \*\* No mês de dezembro de 2003, foi realizado seguimento até o dia 21 de dezembro, sendo suspenso após um período de 15 dias sem registro de infecção respiratória. \*\*\* Em julho de 2004, o seguimento foi encerrado no dia 20, quando completou um ano de estudo.

**Figura 8:** Incidência das Infecções Respiratórias por 100 crianças/mês.

A Tabela 2 mostra a incidência das infecções respiratórias por 100 crianças/mês e os intervalos de confiança (IC95%).

**Tabela 2:** Incidência das infecções respiratórias por 100 crianças/mês e os intervalos de confiança.

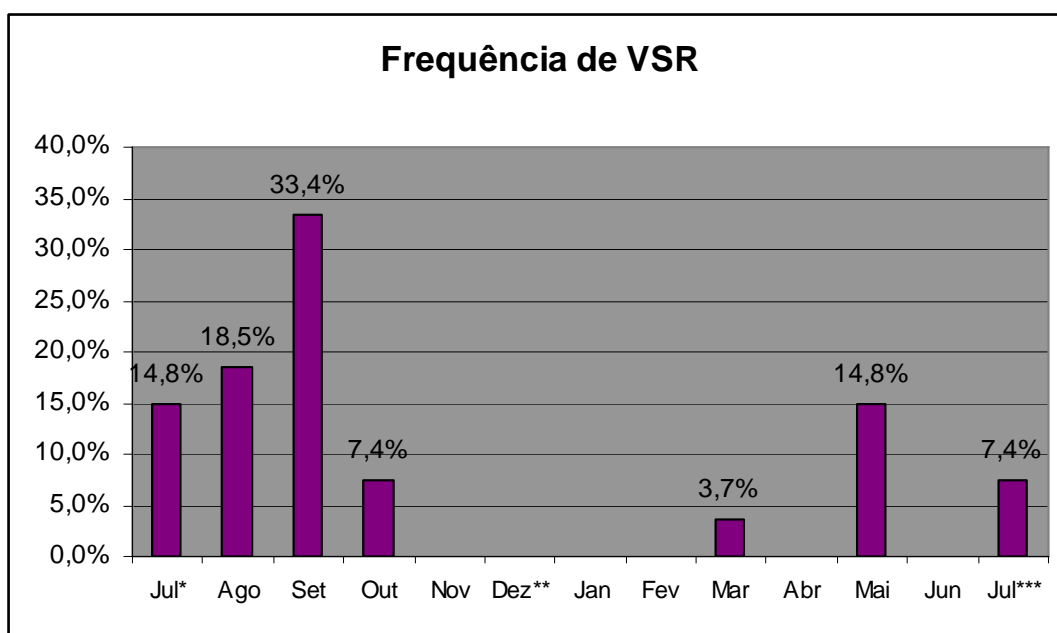
	Meses	Incidência por 100 crianças/mês	Intervalo de Confiança 95%
<b>2003</b>	Julho*	23,33	23,18 - 23,64
	Agosto	21,49	21,35 - 21,78
	Setembro	27,05	26,86 - 27,40
	Outubro	17,07	16,97 - 17,3
	Novembro	8,59	8,56 - 8,73
	Dezembro**	2,33	2,33 - 2,37
<b>2004</b>	Fevereiro	0	0 - 0
	Março	17,43	17,33 - 17,68
	Abril	17,70	17,59 - 17,95
	Maiο	33,04	32,80 - 33,46
	Junho	45,30	44,94 - 45,84
	Julho***	5,98	5,97 - 6,09

\* O seguimento iniciou-se no dia 21 de julho de 2003. \*\* No mês de dezembro de 2003, foi realizado seguimento até o dia 21 de dezembro, sendo suspenso após um período de 15 dias sem registro de infecção respiratória. \*\*\* Em julho de 2004, o seguimento foi encerrado no dia 20, quando completou um ano de estudo.

Os principais sintomas observados nas infecções respiratórias foram tosse, coriza e obstrução nasal. A mediana de duração dos sintomas foi de 11,82 dias com duração mínima de 2 dias e máxima de 70 dias.

Foram processadas 258 (99,6%) amostras coletadas de secreção de nasofaringe das crianças com sinais de infecção respiratória. Uma (0,4%) amostra se perdeu porque o frasco com o material clínico quebrou durante o transporte ao laboratório.

O VSR foi diagnosticado em 27 (10,5%) das 258 amostras processadas. O período de incidência do VSR neste estudo foi de março a outubro, com pico entre julho e setembro de 2003, como pode ser observado na Figura 9.



\* 10 dias de seguimento. \*\* 21 dias de seguimento. \*\*\* 20 dias de seguimento.

**Figura 9:** Distribuição da frequência de infecções por VSR, dentre os episódios de infecção respiratória.

Dentre as crianças com quadro de infecção respiratória, não houve diferença na frequência, quanto ao sexo e idade, daquelas com infecção por VSR ou não, conforme mostra a Tabela 3.

**Tabela 3:** Distribuição das crianças com infecção respiratória, segundo sexo, idade e infecção por VSR.

		<b>Crianças com VSR Positivo N = 23 n (%)</b>	<b>Crianças com VSR Negativo N = 99 n (%)</b>	<b>Valor – p</b>
<b>Sexo</b>	Feminino	8 (34,8)	48 (48,5)	0,23
	Masculino	15 (65,2)	51 (51,5)	
<b>Idade</b>	≤ 2 anos	13 (56,5)	38 (38,4)	0,11
	> 2 anos	10 (43,5)	61 (61,6)	

Nas crianças que apresentaram infecção respiratória, não houve associação entre ter tido quadro de infecção por VSR e os seus antecedentes, conforme observado na Tabela 4.

**Tabela 4:** Distribuição das crianças que tiveram o diagnóstico do VSR, dentre as que tiveram infecção respiratória e algumas características dos antecedentes.

Características por criança	Crianças	Crianças com	Valor - p
	com VSR	VSR Negativo	
	Positivo	N = 99	
	N = 23	n (%)	
	n (%)	n (%)	
Resfriado recorrente	12 (52,2)	54 (54,5)	0,84
Chiado recorrente	12 (52,2)	45 (45,5)	0,56
Prematuridade	2 (8,7)	6 (6,1)	0,64
Internações anteriores por doença respiratória	3 (13,0)	21 (21,2)	0,52
Fumantes em casa	10 (43,5)	38 (38,4)	0,65
Asma na família	0	1 (1,0)	0,81
Rinite na família	2 (8,7)	14 (14,1)	0,73

O número de pessoas na casa (mediana 5, mínimo de 3 e máximo de 8 e mediana 5, com mínimo de 2 e máximo de 10, valor - p = 0,57), de irmãos (mediana 1, mínimo de 0 e máximo de 5 e mediana 1, mínimo de 0 e máximo de 5, valor - p = 0,75) e de pessoas que dormem no mesmo quarto da criança (mediana 3, mínimo de 1 e máximo de 6 e mediana 3, mínimo de 1 e máximo de 7, valor - p = 0,99) não foram diferentes entre aquelas com infecção respiratória com VSR positivo ou negativo, respectivamente.

Os sintomas que predominaram nas infecções por VSR foram tosse, coriza e obstrução nasal, conforme mostra a Tabela 5. Presença de obstrução nasal foi o único sintoma que se associou à infecção por VSR.

**Tabela 5:** Distribuição dos sintomas observados durante os episódios de infecção respiratória, de acordo com presença ou não de VSR.

Características por episódio	VSR		Valor – p
	Positivo	Negativo	
	N = 27 N (%)	N = 231 N (%)	
Coriza	26 (96,3)	224 (96,9)	0,59
Obstrução nasal	19 (70,4)	107 (46,3)	0,02
Tosse	15 (55,6)	156 (67,5)	0,21
Chiado	3 (11,1)	10 (4,3)	0,14
Espirro	2 (7,4)	12 (5,2)	0,44
Febre	2 (7,4)	9 (3,9)	0,32

O uso de antibióticos para tratamento das infecções respiratórias foi pouco freqüente, ocorrendo em apenas 16 (6,2%) episódios. O principal antibiótico utilizado foi Amoxicilina. Apenas 1 (3,7%) episódio de infecção por VSR recebeu tratamento com antibiótico.

Duzentos e cinquenta e oito (99,6%) episódios de infecção respiratória foram de grau leve. Houve apenas 1 (0,4%) episódio grave que

evoluiu para internação em uma criança do sexo feminino, com 19 meses de idade. A internação ocorreu na enfermaria e o diagnóstico na internação foi de pneumonia. O diagnóstico da infecção foi negativo para VSR.





#### 4. Discussão

Embora alguns estudos realizados mostrem que a permanência da criança na creche é um fator de risco para desenvolvimento de doença respiratória,<sup>(12,13)</sup> há poucos trabalhos disponíveis na literatura sobre etiologia das infecções respiratórias nessa população.<sup>(11)</sup> O seguimento das crianças ao longo de um ano realizado neste estudo permitiu avaliar a incidência das infecções respiratórias comunitárias de grau leve nessa população nas diferentes estações do ano.

Estudos brasileiros mostram que a frequência mensal de infecções respiratórias em crianças na comunidade pode variar de 5% a 47%<sup>(42,60-63)</sup> e em crianças hospitalizadas de 18% a 54,6%<sup>(64,65)</sup>. As incidências por 100 crianças por mês observadas neste estudo de 0% a 45,30% são inferiores à faixa de incidência relatada por esses autores. Essa variação pode ter ocorrido devido ao comportamento sazonal dos agentes virais,<sup>(1,4,25,33-37)</sup> além das condições climáticas observadas durante o período do estudo, que foi caracterizado por um período chuvoso mais curto com temperaturas mais elevadas e inverno menos rigoroso.

A baixa frequência de episódios de IVAS durante o mês de dezembro e a ausência de ocorrências em fevereiro, observadas neste estudo, foram semelhantes às do estudo de Façanha & Pinheiro<sup>(66)</sup> que estudaram

doenças agudas notificadas pelos serviços de saúde em Fortaleza entre 1996 e 2001. Provavelmente essa semelhança foi influenciada pelas condições climáticas de São José do Rio Preto que são parecidas às do município de Fortaleza, com clima quente e inverno menos rigoroso. Esses autores observaram uma tendência crescente dos casos de infecção respiratória de março a junho e decrescente a partir daí, resultados semelhantes aos deste estudo que registrou uma maior ocorrência de infecções respiratórias entre maio e setembro, com pico em junho.

Entretanto, um estudo com crianças menores de 5 anos acompanhadas durante 1 ano por meio de entrevistas mensais no município de São Paulo, onde o clima é diferente de São José do Rio Preto, com temperaturas mais amenas e inverno mais rigoroso, encontrou incidências de infecções respiratórias significativamente mais altas em junho, agosto e outubro.<sup>(67)</sup>

A frequência de VSR entre as crianças de creche com infecções respiratórias leves encontrada neste estudo (10,5%) é menor que a que tem sido descrita em infecções mais severas.<sup>(43,68)</sup> Por outro lado, com relação a estudos que avaliaram infecções leves em crianças,<sup>(12,60,69)</sup> a estimativa observada neste estudo foi maior.

O estudo realizado em Fortaleza<sup>(60)</sup> acompanhou crianças no domicílio, o diagnóstico do VSR foi feito utilizando a técnica de

imunofluorescência indireta e não identificou ocorrências de VSR entre as crianças acompanhadas.

Os dois estudos realizados em Salvador abordaram crianças que freqüentavam creche em 1999 e 2003 e encontraram o VSR, respectivamente, em 2,5% e 4% das infecções. A metodologia de seguimento utilizada nesses estudos foi semelhante à deste estudo e o diagnóstico dos agentes virais foi realizado utilizando as técnicas de RT-PCR e imunofluorescência indireta. A faixa etária das crianças de Salvador acompanhadas em 1999 foi a mesma deste estudo. Entretanto, as crianças acompanhadas em 2003 tinham entre 0 a 24 meses. Considerando que o VSR é mais freqüente até os 2 anos de idade e as diferentes populações acompanhadas em Salvador, os resultados deste estudo mostram uma maior circulação do VSR na cidade de São José do Rio Preto, apontando esse vírus como importante agente etiológico nas infecções leves das crianças de creche. Esses resultados são ainda mais relevantes se considerarmos que Salvador e São José do Rio Preto apresentam condições climáticas semelhantes e o VSR tem comportamento sazonal.

As infecções por VSR observadas neste estudo ocorreram, principalmente, entre os meses de julho a setembro. Os resultados de estudos realizados nas cidades de São Paulo<sup>(62)</sup> e Rio de Janeiro<sup>(64)</sup> mostraram um período epidêmico do VSR desde o final de março ou início

de abril, durando cerca de cinco meses. Essa variação sugere um padrão diversificado de sazonalidade do VSR no Brasil. Em trabalhos realizados em algumas cidades da região Sudeste, o período do VSR ocorreu no primeiro semestre de cada ano, com uma pequena variação em sua extensão e no que se refere aos meses de pico destas infecções. Um estudo realizado durante treze meses consecutivos na cidade de Vitória<sup>(65)</sup>, mostrou que as infecções por VSR foram identificadas na maioria dos meses, com exceção de agosto e setembro, com pico de ocorrência nos meses de fevereiro a abril. Relatos sobre infecções respiratórias virais na região Sul do Brasil correlacionam o pico de incidência do VSR aos meses mais frios do ano (junho a agosto), um padrão que se mostra mais semelhante ao verificado em países do Cone Sul da América do Sul.<sup>(42,70-73)</sup> Assim, a dinâmica das infecções respiratórias e a ocorrência de infecções por VSR observadas neste estudo, embora apresente algumas variações, estão de acordo com outros estudos brasileiros.<sup>(42,62,64,65)</sup>

Embora apenas cerca de 40% das crianças deste estudo tenham sido acompanhadas por 12 meses, a ocorrência de 0 a 6 episódios observada por criança foi semelhante à encontrada em 36 crianças com idade entre 4 e 12 meses de um berçário maternal em Bauru,<sup>(8)</sup> acompanhadas, retrospectivamente, durante 12 meses. Apesar da diferença na faixa etária entre as crianças deste estudo e aquelas acompanhadas em Bauru, os resultados podem ser considerados semelhantes, pois neste

estudo, a ocorrência de maior número de episódios foi registrada em crianças de até 2 anos de idade. Além disso, há o fato de que todas as crianças que não apresentaram episódio de infecção respiratória neste estudo tinham idade superior a 2 anos.

A tendência observada neste estudo, dos casos de VSR predominarem entre crianças do sexo masculino e com idade menor ou igual a 2 anos, não foi significativa. Isso, provavelmente, se deve ao tamanho da amostra estudada e poderia ser diferente se a amostra fosse maior. Há um estudo com crianças e adolescentes de 0 a 15 anos atendidos em um hospital público de São Paulo<sup>(38)</sup> que encontrou predominância significativa do VSR entre crianças com até 4 anos de idade, principalmente naquelas com idade inferior a 1 ano.

Os sintomas observados nas crianças deste estudo condizem com os referidos por alguns autores que, estudando infecções respiratórias virais em crianças, observaram que as infecções iniciam-se, geralmente com rinorréia, tosse e, não obrigatoriamente, febre.<sup>(24,26,27)</sup>

Embora este estudo tenha encontrado associação entre infecção por VSR e obstrução nasal, não há relatos na literatura que referem associação de obstrução nasal e infecção por VSR.

A mediana de duração dos sintomas das infecções respiratórias encontrada neste estudo (11,82 dias) é menor que a que tem sido descrita em

outros estudos com crianças de creche.<sup>(16,19)</sup> Por outro lado, com relação a um estudo que avaliou infecções respiratórias leves em crianças da comunidade,<sup>(67)</sup> a estimativa observada neste estudo foi maior.

Entre os dois estudos com crianças de creche, um avaliou crianças com infecções respiratórias leves<sup>(16)</sup> e outro comparou crianças de creche com crianças que ficavam em casa.<sup>(19)</sup> Nesses estudos, o segmento realizado foi semelhante ao deste estudo e a média de duração dos sintomas foi de 15 a 16 dias.

O estudo com crianças da comunidade acompanhou crianças no domicílio por meio de entrevistas mensais, coletando informações das mães ou cuidadoras e encontrou uma média de duração de 5 a 6 dias.

Essa diferença pode ser explicada pela diferença metodológica dos estudos, uma vez que no estudo com crianças da comunidade, não foi realizado um acompanhamento diário das crianças como neste estudo.

Entretanto, os estudos com crianças de creche que encontrou média de duração dos sintomas semelhante a este, realizaram acompanhamento diário das crianças por um período de 36 meses, observando frequência, natureza e gravidade das infecções.

Contudo, os resultados deste estudo mostram que algumas crianças permaneceram sintomáticas por um longo período, o que pode

sugerir uma associação com processos alérgicos. Isso, no entanto, não foi investigado neste estudo.

O uso de antibióticos para tratamento das infecções respiratórias, observado neste estudo (6,2%), foi reduzido quando comparado a estudos que avaliaram infecções respiratórias agudas leves em crianças e registraram o uso de antibióticos em 33,4% e 30% dos episódios.<sup>(67,74)</sup> Embora esses estudos tenham avaliado infecções respiratórias agudas leves, os valores inferiores de uso de antibióticos encontrados neste estudo podem refletir uma característica peculiar dos profissionais da creche de São José do Rio Preto, que não automedicam as crianças ou, como as crianças passam maior parte do tempo na creche, não são levadas às unidades de saúde pelos pais.

A baixa ocorrência de internação neste estudo (0,4%) foi semelhante à relatada em um estudo<sup>(67)</sup> com crianças com infecção comunitária, confirmando que as infecções respiratórias em crianças da comunidade são, geralmente, leves. Em geral, evoluem para cura sem grandes complicações, quase sempre sem necessidade de tratamento.





## **5. Conclusões**

1. O VSR é um agente etiológico presente nas infecções respiratórias em crianças de creche na cidade de São José do Rio Preto, circulando do início do outono ao início da primavera, com pico durante o inverno;
2. Os principais sintomas nas infecções respiratórias foram tosse, coriza e obstrução nasal, havendo associação entre obstrução nasal e infecções por VSR;



## **6. Referências Bibliográficas**

1. Santos NTO, Ramanos MTV, Wigg MD. Introdução a virologia humana. Rio de Janeiro: Guanabara; 2002.
2. Levinson W, Jawetz E. Microbiologia médica e imunológica. 4nd ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.
3. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick & Adelberg: microbiologia médica. 21nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
4. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-37.
5. Rodrigues OG, Rozov T, Silva EMK, Kopelman BI. Infecções virais em crianças portadoras de doença respiratória aguda, atendidas em um centro de saúde escola, em Belém, Pará, Brasil. *Pediatr* 2004;26:13-20.

6. Ibiapina CC, Alvim CG, Rocha FG, Costa GA, Silva PCA. Pneumonias comunitárias na infância. *Rev Med Minas Gerais* 2004;14(1 Supl 1):S19-25.
7. Pastorino AG, Grumach AS. Infecções das vias aéreas superiores de repetição. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, coord. *Alergia e imunologia em pediatria*. São Paulo: Sarvier; 1988. p. 45-50.
8. Bachega MI, Zuliani A. Estudo retrospectivo das infecções das vias aéreas superiores em crianças de 4 a 12 meses que freqüentaram o berçário e maternal "Leite & Amor", USP, Bauru. *Pediatr Modern* 1999;35:948-58.
9. Fuchs SC, Maynard RC, Costa LF, Cardozo A, Schierholt R. Duration of day-care attendance and acute respiratory infection. *Cad Saude Pub* 1996;12:291-6.
10. Wubbell L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McGoig C, *et al.* Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infct Dis J* 1998;18:98-104.

11. Louhiala PK, Jaakkola N, Ruotsalainen R, Jaakkola JJK. Form of day-care and respiratory infections among Finnish children. *Am J Public Health* 1995;85:1109-12.
12. Souza LSF, Ramos EAG, Carvalho FM, Guedes VMCR, Souza LS, Rocha CM, *et al.* Viral respiratory infections in young children attending day care in urban northeast Brazil. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:184-91.
13. Collet JP, Burtin P, Gillet J, Bossard N, Ducruet T, Durr F. Risk of infectious diseases in children attending different types of day-care setting. *Respirat* 1994;61 Supl 1:16-9.
14. Carvalho AA. Infecções das vias aéreas superiores. In: Farhat CK, coordenador. *Infecções e parasitoses em pediatria*. São Paulo: Harba; 1988. p. 81-90.
15. Soderstrom M, Hovelius B, Schalen C. Decreased absence due to infectious diseases in children at two day-care centers over an eight year interval. *Acta Pediatr Scand* 1990;79:454-60.

16. Wald ER, Guerra N, Byers C. Frequency and severity of infections in day-care: three year follow-up. *J Pediatr* 1991;118:509-14.
17. Costa NP, Campos SO. Infecções recorrentes das vias aéreas superiores. *Pediatr Mod* 1993;29:779-90.
18. Schwartz B, Giebink GS, Henderson FW, Reichler MR, Jereb J, Collet JP. Respiratory infections in day-care. *Pediatr* 1994; 94:1018-20.
19. Wald ER, Dashefsky B, Byers C, Guerra N, Taylor F. frequency and severity of infections in day care. *J Paediatr* 1988;112:540-6.
20. Fonseca W. Risk factors for childhood Pneumonia among the Urban Poor in Fortaleza, Brazil: a case control study [tese]. Londres: Faculty of Medicine, University of London; 1993.
21. Kvaerner KJ, Nafstad P, Hagen J, Mair IW, Jaakola JJ. Early acute otitis media determined by exposure to respiratory pathogens. *Acta Otolaryngol* 1997;529:14-8.

22. Klein JD, Collier AM, Glezen WP. An Influenza B epidemic among children in day care. *Pediatr* 1976;58:340-5.
23. Loda FA, Glezen WP, Clyde WA Jr. Respiratory disease in group day care. *Pediatr* 1972;29:428-37.
24. Van Woensel JB, Kimpen JL, Van Aslderren. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ* 2003;7:336-40.
25. Stralioatto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha MLT, Nestor SM. Etiologia viral das infecções agudas em Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:283-91.
26. Kafetzis DA. Prophylaxis, therapy and prevention of viral respiratory infections. *Paediatr Resp Rev* 2004;5 Supl A:185-9.
27. Sinaniotis, CA. Viral pneumoniae in children: incidence and aetiology. *Paediatr Resp Rev* 2004;5 Supl A:197-200.
28. Bricks LF. Prevention of respiratory syncytial vírus infections. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 2000;56:79-90.



29. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus – viral biology and the host response. *J Infect* 2002;45:18-24.
30. Van Woensel JB, Kimpfen JL, Brand PL. Respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in children: diagnosis and treatment. *Minerva Pediatr* 2001;53:99-106.
31. Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol* 1998;79(Pt9):2221-9.
32. Carvalho BTC, Carneiro-Sampaio MMS. A criança com infecções recorrentes. *Pediatr Mod* 1996;32:344-46.
33. Collins CL, Pollard AJ. Respiratory syncytial virus in children and adults. *J Infect* 2002;45:10-7.
34. Paes BA. Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease. *Paediatr Resp Rev* 2003;4:21-7.

35. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:247-52.
36. Malhotra A, Krilov LR. Influenzae and respiratory syncytial virus. Update on infection, management, and prevention. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:353-72.
37. Ngai P, Bye MR. Bronchiolitis. *Pediatr Ann* 2002;31:90-7.
38. Vieira SE, Stewien KE, Quiroz DAO, Durigon EL, Torok 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;43:125-31.
39. Denny Jr FW. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S4-12.
40. Kneyber MCJ, Moll HA, Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000;159:399-411.

41. Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2Supl):6-12.
42. Stralioatto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha MLT, Nestor SM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96:155-8.
43. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivanen M, *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.
44. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003;131:867-72.
45. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, *et al.* Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.

46. Bancalari MA, Martínez AA, Casanueva PC, Véliz CF, Quinteros SchA, Walker CB, *et al.* Etiología viral en la infección respiratoria aguda baja em recién nacidos. *Rev Chil Pediatr* 1999;70:201-7.
47. Noyola DE, Rodríguez-Moreno G, Sánchez-Alvarado J, Martínez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in México. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:118-23.
48. Bdour S. Respiratory syncytial virus subgroup A in hospitalized children in Zarqa, Jordan. *Ann Trop Paediatr* 2001;21:253-61.
49. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, *et al.* Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113:1758-64.
50. Bale JR. Creation and research program to determine the etiology and e epidemiology of acute respiratory tract infection among children in developing countries. *Rev Infect Dis* 1990;12 Supl 18:861-6.

51. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomon H, Harisiadi J, Catalano M, *et al.* Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: an overview. *Rev Infect Dis* 1990;12 Supl 18:889-98.
52. Hall CB, Jr Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981;99:100-3.
53. Welliver RC. Respiratory syncytial virus immunoglobulin and monoclonal antibodies in the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Semin Perinatol* 1998;22:87-95.
54. Kimpen JL. Management of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:323-8.
55. Goldmann DA. Epidemiology and prevention of pediatric viral respiratory infections in health-care institutions. *Emerg Infect Dis* 2001;7:249-53.
56. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Supl A:119-26.

57. Welliver RC. Respiratory syncytial vírus infection: therapy and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Supl A:127-33.
58. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the “Cold War” has not ended. *Clin Infect Dis* 2000;31:590-6.
59. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;1205-7.
60. Arruda EN *et al.* Acute respiratory viral infections in ambulatory children of urban Northeast, Brazil. *J Infect Dis* 1991;164:252-8.
61. Cintra OAL, *et al.* Occurrence and severity of infections caused by subgroups A and B respiratory syncytial vírus in children in Southeast Brazil. *J Med Virol* 2001;65:408-12.
62. Miyao CR, *et al.* Infecções virais em crianças internadas por doença aguda do trato respiratório inferior. *J Ped* 1999;75:334-44.

63. Sutmoller F, *et al.* Etiology of acute respiratory tract infections among children in a combined community and hospital study in Rio de Janeiro. *Clin Infect Dis* 1995;20:854-60.
64. Nascimento JP, Siqueira MM, Sutmoller F, Krawczuk MM, Farias V, Ferreira V, *et al.* Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1991;33:287-96.
65. Silva RECF. Contribuição ao estudo epidemiológico do vírus sincicial respiratório na região metropolitana de Vitória, ES, Brasil [dissertação]. Vitória (ES): Universidade Federal do Espírito Santo; 1999.
66. Façanha MC, Pinheiro AC. Doenças respiratórias agudas em serviços de saúde entre 1996 e 2001, Fortaleza, CE. *Rev S Publ* 2004;38.

67. Barata RCB, Waldman JCM, Guibu IA, Rosov T, Takimoto S. Gastroenterites e infecções respiratórias agudas em crianças menores de 5 anos em área da região Sudeste do Brasil, 1986-1987. I – Infecções respiratórias agudas. *Rev S Publ* 1996;30
68. Salomón HE, *et al.* Clinical and epidemiological aspects of respiratory syncytial virus antigenic variants in Argentinean children. *J Infect Dis* 1991;163:1167.
69. Souza LSF. Infecções respiratórias virais em crianças de uma creche [tese]. Salvador (BA): Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia; 1999.
70. Avedaño LF, Larranaga C, Palomino MA. Community and hospital acquired respiratory syncytial virus infections in Chile. *Ped Infect Dis J* 1991;10:564-8.
71. Russi JC, *et al.* Antigenic characterization of respiratory syncytial vírus associated with acute respiratory infection in Uruguayan children from 1985 to 1987. *J Clin Microbiol* 1992;27:1464-6.



72. Stralioatto SM. Prevalência de vírus respiratórios em pacientes pediátricos [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade Federal de Ciências Médicas e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre; 1995.
73. Vazquez ML, Mosquera M, Cuevas LE, González ES, Veras ICL, Luz EO, *et al.* Incidência e fatores de risco de diarreia e infecções respiratórias agudas em comunidades urbanas de Pernambuco, Brasil. *Cad S Publ* 1999;15:163-71.
74. Nykyri E, Pönkä A, Nurmi T, Salminen E. Infections and other illnesses of children in day-care centers in Helsinki I: incidences and effects of home and day-care center variables. *Infect* 1991;19(4):230-36.



## 7. Apêndices

### Apêndice 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



#### **FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94  
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

Parecer n.º 062/2001

#### **COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O Protocolo n.º 3777/2001 sob a responsabilidade de Paula Rahal e Eloisa Helena Tajara da Silva, com o título "Rede de diversidade genética de vírus – Estudo sincicial respiratório como causa de infecções respiratórias, Hospital de Base de São José do Rio Preto - FAMERP", está de acordo com a Resolução CNS 196/96 do Ministério da Saúde e foi aprovado pelo CEP-FAMERP.

São José do Rio Preto, 11 de junho de 2001.

**PROF. DR. JOSÉ PAULO CIPULLO**  
**COORDENADOR DO CEP/FAMERP**

*Prof. Dr. Antonio Carlos Pires*  
Coordenador do CEP - FAMERP

## Apêndice 2: Termo de Consentimento

### ESTUDO DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO COMO CAUSA DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS, EM CRECHES DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO.

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_,  
responsável pelo menor \_\_\_\_\_,  
estou sendo informado(a) e esclarecido(a) sobre a importância dos micróbios  
que causam resfriados, gripes, infecção pulmonar e dificuldade respiratória nas  
crianças.

Esses micróbios podem ser bactérias ou vírus, que causam uma doença  
muito parecida, só que o tratamento é diferente. Para diferenciar estes 2  
micróbios, alguns exames ajudam, como o RX de tórax e o exame de sangue.

Um dos vírus mais frequentes em crianças pequenas chama-se vírus  
sincicial respiratório.

Neste estudo, queremos saber se o vírus respiratório sincicial é  
frequente e grave nas crianças menores de 6 anos de idade problemas  
respiratórios.

Para pesquisar se a criança tem o vírus, colheremos secreção do nariz,  
procedimento realizado pelo médico responsável ou enfermeira capacitada,  
sem risco para a criança. Estou ciente de que se meu filho(a) não participar  
deste estudo ele(a) receberá toda a assistência que for necessária para seu  
tratamento e, caso eu consinta com a participação no estudo, posso solicitar e  
obter informações sobre a natureza do estudo, posso retirar o consentimento a  
qualquer momento e isto não irá interferir no tratamento oferecido ao meu  
filho.

Concordo que as informações obtidas neste estudo sejam divulgadas,  
desde que a identidade da criança não seja revelada.

Após ter sido suficientemente esclarecido pelo pesquisador e ter  
entendido o que me foi explicado, consinto de livre e espontânea vontade em  
participar deste estudo.

São José do Rio Preto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

**Apêndice 3: Protocolo VSR – Quadro Geral**

Nº da Ficha Epidemiológica / Estudo \_\_\_\_/\_\_\_\_

Nº do Prontuário/ na Creche/UBS/Hospital: \_\_\_\_\_

<b>1- Identificação</b>			
Nome:			
Data de Nascimento:	____/____/____	Sexo:	Fem ( ) Masc ( )

<b>2- História de Infecções Respiratórias</b>			
Tem gripe / resfriado todo mês?	Sim ( )	Não ( )	
Já fez uso de inalação?	Sim ( )	Não ( )	
Caso (SIM), Local:	Pronto Socorro ( )	Farmácia ( )	Casa ( )

<b>3- Presença de Chiado</b>		
Quantos episódios no último ano ?	< 3 ( )	> 3 ( )
Idade de Início:	____ anos	
Desencadeantes:	( ) IVAS ( ) Fumaça de Cigarro ( ) Poeira ( ) Mudança de Tempo Outros ( ):	

<b>4- Internações Anteriores (por infecção respiratória)</b>		
Internações anteriores :	Sim ( )	Não ( )
Quantas vezes ? :	< 1 ano:	> 1 ano:
Quantas vezes na UTI ?:		

<b>5- Antecedentes Pessoais e Familiares</b>			
Renda familiar:	< 1 salário ( )	1 a 3 salários ( )	3 a 10 salários ( ) mais de 10 ( )
Tipo de Parto:	( ) normal	( ) cesárea	Peso ao nascer:
Prematuro:	( ) Não	( ) Sim : _____ semanas	
Leite materno – sim ( ):	____ meses	não ( )	( ) Exclusivo: _____ meses
Freqüente Creche?	Sim ( ) qual:	Não ( )	
Freqüente UBS?	Sim ( ) qual:	Não ( )	
Nº de pessoas em casa: _____	Nº de irmãos: _____		
Quantos dormem no mesmo quarto? ____	Nº de fumantes na casa: ____ fuma dentro de casa? Sim ( ) Não ( )		
Antecedentes familiares:	( ) Asma ( ) Rinite ( ) Eczema ( ) Outras alergias		
Antecedentes pessoais:	( ) Cardiopatia ( ) Displasia Broncopulmonar ( ) F. Cística ( ) Imunodeficiências		

Data da Coleta das Informações: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da Entrevista na Creche: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da Saída da Creche: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Apêndice 4: Protocolo VSR – Quadro Atual**

Data da colheita: ____/____/_____ Local da colheita: Creche/ UBS/ Hospital Nº do Protocolo: ____/____
---

**1-) Identificação**

Nome: \_\_\_\_\_

**Hospital:** - Data da Admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data da Alta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**2-) Diagnóstico Internação/Atendimento UBS :** \_\_\_\_\_**Local de Internação:** ( ) Enfermaria ( ) UTI ( ) Berçário**Hospital:** - Diagnóstico Alta: \_\_\_\_\_**3-) História Atual:** Data do início dos sintomas da doença atual: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sintomas – no momento do atendimento hospital/UBS		
Febre	Sim ( )	Não ( )
Tosse	Sim ( )	Não ( )
Coriza	Sim ( )	Não ( )
Obstrução nasal	Sim ( )	Não ( )
Espirros	Sim ( )	Não ( )
Chiado no Peito	Sim ( )	Não ( )
Falta de Ar	Sim ( )	Não ( )
Estridor	Sim ( )	Não ( )
Apnéia	Sim ( )	Não ( )
Prurido Nasal	Sim ( )	Não ( )
Olhos Vermelhos	Sim ( )	Não ( )

Data do início dos sintomas na creche: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do final dos sintomas na creche: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**4-) Medicação (para o quadro atual) em uso antes desta Internação/ antes do Atendimento UBS/no momento da coleta na Creche: ( ) Sim ( ) Não**

Caso "Sim", quais ?

Anti-térmicos	Sim ( )	Não ( )
Antibióticos	Sim ( )	Não ( )
Xaropes para tosse	Sim ( )	Não ( )
Anti-inflamatório	Sim ( )	Não ( )
Broncodilatador	Sim ( )	Não ( )
Uso de O <sub>2</sub>	Sim ( )	Não ( )

**5) Medicação prescritos durante esta Internação/ Atendimento UBS:**

B <sub>2</sub> inalatório	Sim ( )	Não ( )
Brometo ipatropium	Sim ( )	Não ( )
Corticóides	Sim ( )	Não ( )
Antibióticos	Sim ( )	Não ( )
Aminofilina	Sim ( )	Não ( )
Uso de O <sub>2</sub>	Sim ( )	Não ( )

**6-) Dados da consulta – Exame Físico: do momento da coleta**

Estado Geral	Bom ( )	Regular ( )	Ruim ( )
Peso: FC	Estatura:	FR:	Temperatura:
Nutrição	Normal ( )	DPC I ( )	DPC II ( )
Retrações	Sim ( )	Não ( )	Local:
Sibilos	Sim ( )	Não ( )	Local:
Estertores	Sim ( )	Não ( )	Local:
Cianose	Sim ( )	Não ( )	Local:

**7-) Anotar resultados de exames laboratoriais: colhidos no momento da internação/atendimento UBS:**

Hemograma: \_\_\_\_\_

Proteína C reativa: \_\_\_\_\_

Hemocultura: \_\_\_\_\_

Rx de Tórax: \_\_\_\_\_