

RECOMENDAÇÃO ATUAL DO USO DE **PALIVIZUMABE EM PEDIATRIA**

Estudos mostram que a administração mensal do palivizumabe durante a sazonalidade do vírus sincicial respiratório (VSR) reduz de 45 a 55% a taxa de hospitalização relacionada à infecção por esse vírus. | **Pág. 4**

PREVENÇÃO DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NO OUTONO-INVERNO

Nessa época, as infecções das vias aéreas superiores (IVAS) são frequentes no dia a dia do consultório pediátrico e nos serviços de atendimento ambulatorial e de emergência. | **Pág. 6**

BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a principal causa de internação em crianças menores de 1 ano de idade no mundo. | **Pág. 8**

Diretoria da Sociedade de Pediatria de São Paulo | Triênio 2016 – 2019

Diretoria Executiva

Presidente

Claudio Barsanti

1º Vice-presidente

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck

2º Vice-presidente

Marcelo Pinho Bittar

Secretária-geral

Maria Fernanda Branco de Almeida

1º Secretário

Sulim Abramovici

2º Secretário

Fábio Eliseo F. Alvares Leite

1º Tesoureiro

Mário Roberto Hirschheimer

2º Tesoureiro

Gláucia Veiga Corrêa

Diretoria de Publicações

Diretora

Cléa R. Leone

Coordenadores do *Pediatra Atualize-se*

Antonio Carlos Pastorino

Mário Cícero Falcão

Departamento colaborador desta edição

Pneumologia Pediátrica e Pediatria Ambulatorial

Informações Técnicas

Produção editorial

Texto & Arte Serviços Editoriais

Revisão

Rafael Franco

Projeto gráfico

Raquel Ferreira Cardoso

Jornalista responsável

Paloma Ferraz (MTB 46219)

Periodicidade: bimestral

Publicação on-line: www.spsp.org.br

Contato Comercial

João Batista Vita Neto: joao.vita@apm.org.br

Malu Ferreira: malu.ferreira@apm.org.br

Contato produção: paloma@spsp.org.br

ISSN 2448-4466



Foto: Salvi Cruz

Os vírus continuam acometendo grande parte das populações mundiais e provocando manifestações nas vias aéreas, desde um resfriado comum a graves doenças respiratórias, especialmente nos grupos de risco. Para a faixa etária pediátrica, os meses que antecedem e durante o inverno no Brasil, essa situação se acentua, e o vírus sincicial respiratório (VSR) continua sendo o grande “vilão”. É, sem dúvida, o vírus mais importante para causar manifestações respiratórias, provocando bronquiolite nos lactentes e quadros indistinguíveis de uma influenza nos idosos e imunocomprometidos.

Ainda não foi aprovada nenhuma vacina para esse agente, o que se busca desde a década de 1960. Nos anos 1990, com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais humanizados contra o VSR (palivizumabe), foram reduzidos os casos mais graves em grupos de pacientes de alto risco, mas como terapêutica de imunização passiva de alto custo ainda não foi possível sua utilização universal.

Sem dúvida, o aparecimento de vacinas que pudessem ser administradas às gestantes, favoreceria uma imunização passiva dos recém-nascidos por transferência placentária dos anticorpos necessários à proteção dos lactentes mais jovens. A recente revisão de Englund e Chu¹ sobre vacinas para o VSR mostra que, nos últimos 2 ou 3 anos, vêm crescendo os estudos com diferentes vacinas para o VSR, aplicadas tanto em gestantes como em lactentes soronegativos, o que nos faz acreditar que teremos, em um futuro próximo, um menor número de casos e de internações pelo VSR.

Aproveitem o texto produzido pelo Departamento de Pneumologia da SPSP sobre as atuais indicações de certeza do palivizumabe e as indicações que merecem uma avaliação caso a caso.

O Departamento de Pediatria Ambulatorial apresenta a importância das infecções das vias aéreas superiores que são desencadeadas por vírus e que vêm sendo tratadas desnecessariamente com antibióticos, ou confundidas com quadros alérgicos.

O último texto, também desenvolvido pelo Departamento de Pneumologia, faz uma revisão atualizada sobre as bronquiolites e as limitadas opções terapêuticas para essa patologia. Lembrando que o VSR é o principal agente, mas outros vírus também são encontrados em percentuais variados.

Sabemos que o outono-inverno são os meses que o pediatra é mais acionado em seu consultório e, principalmente, nas emergências. Por esse motivo, esperamos que os textos desta edição tornem essa fase mais amena com os conhecimentos transmitidos pelos nossos colegas.

Dr. Antonio Carlos Pastorino
EDITOR DA DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES

¹ Englund JA, Chu HY. Vaccines against respiratory syncytial virus: the time has come. *J Infect Dis.* 2017;215:4-7.

Sumário

4

Recomendação atual do uso de Palivizumabe em pediatria

por Lenisa Scarpel de Mello Bolonetti e Marina Buarque de Almeida

6

Prevenção das doenças respiratórias no outono-inverno

por Tadeu Fernando Fernandes

8

Bronquiolite viral aguda

por Alfonso Eduardo Alvarez e Sonia Mayumi Chiba

Fale conosco

www.spsp.org.br
pediatria@spsp.org.br

Siga a SPSP nas redes sociais!
[@SociedadeSPSP](https://www.facebook.com/SociedadeSPSP)

RECOMENDAÇÃO ATUAL DO USO DE *palivizumabe em pediatria*

Lenisa Scarpel de Mello Bolonetti
Marina Buarque de Almeida
Departamento de Pneumologia Pediátrica – SPSP

CARACTERÍSTICAS

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para um epítipo no sítio antigênico A da proteína de fusão do vírus sincicial respiratório (VSR). É composto de 95% de seqüências de aminoácidos humanos e 5% de murinos, e apresenta atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o VSR. É indicado para a profilaxia passiva de infecção pelo VSR em crianças menores de 2 anos de idade com risco elevado de doença grave pelo VSR.¹⁻⁴

Estudos mostram que a administração mensal do palivizumabe durante a sazonalidade do VSR reduz de 45 a 55% a taxa de hospitalização relacionada à infecção por esse vírus^{1,4} e, entre as crianças hospitalizadas, o tratamento prévio com palivizumabe diminui significativamente o número de dias de hospitalização e a necessidade de suplementação de oxigênio.^{1,4} O palivizumabe pode ser usado concomitantemente com as vacinas do calendário rotineiro.^{4,6}

HISTÓRICO

O palivizumabe foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1998 e, desde então, a Academia Americana de Pediatria (AAP) já atualizou quatro vezes as diretrizes para seu uso.⁵

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) aprovou o protocolo para o uso clínico do palivizumabe em 2013 por meio da Portaria n. 522.⁷ Entretanto, alguns estados já forneciam o palivizumabe antes mesmo do protocolo do MS. No estado de São Paulo, o palivizumabe é utilizado desde 2007, e o protocolo de uso e o formulário de solicitação podem ser encontrados no site da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.⁸

INDICAÇÕES

Em razão do custo elevado dessa medicação, foram elaborados critérios para a indicação baseados nos fatores de risco

para infecção grave pelo VSR e na análise da efetividade da profilaxia e do custo-benefício nas diversas situações clínicas.

No Brasil, atualmente, as indicações do MS⁷ para o uso de palivizumabe são:

- **Crianças menores de 1 ano, que nasceram prematuras, com idade gestacional menor de 29 semanas (28 semanas e 6 dias)**, mesmo que não tenham doença pulmonar crônica da prematuridade.^{5,6} São crianças de risco elevado por causa de fatores anatômicos (volumes pulmonares menores, superfície de troca gasosa reduzida, vias aéreas menores e aumento da espessura das paredes dos espaços aéreos) e de fatores imunológicos (baixos níveis de anticorpos em decorrência da transferência incompleta de anticorpos maternos e imunidade celular reduzida).²
- **Crianças menores de 2 anos, portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade e que necessitaram de terapêutica (corticosteroides, broncodilatador, diuréticos, suplementação de oxigênio)** nos 6 meses que antecedem a sazonalidade do VSR (A e B). Essas crianças apresentam as características anatômicas e imunológicas associadas à prematuridade, além de número reduzido de alvéolos, lesão das vias aéreas, inflamação e fibrose broncopulmonar, o que resulta em um risco elevado de bronquiolite grave e insuficiência respiratória durante uma infecção pelo VSR.³
- **Crianças menores de 2 anos com cardiopatia congênita, com repercussão hemodinâmica, hipertensão pulmonar grave ou necessidade de tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)**, pois são crianças que, muitas vezes, não conseguem aumentar o débito cardíaco em resposta a uma infecção respiratória. Além disso, a hipertensão pulmonar pode resultar em um *shunt* de sangue não oxigenado do pulmão para a circulação sistêmica, agravando a hipoxemia.³ As crianças que mais se beneficiam com a profilaxia são as portadoras de cardio-

patia acianótica em uso de medicações para o controle de ICC, que necessitam de correção cirúrgica, e aquelas com hipertensão pulmonar moderada a grave.^{5,6} Alguns estudos mostram que as crianças portadoras de cardiopatias cianóticas não apresentam benefícios significativos com a profilaxia para o VSR e sua indicação deve ser individualizada, levando em consideração outros fatores de risco e a avaliação do cardiologista pediátrico.^{3,5,6}

Existem outras situações clínicas que também conferem um risco elevado de infecção grave pelo VSR e que devem ser avaliadas individualmente. São elas:

- **Síndrome de Down:** alguns trabalhos têm mostrado que os portadores dessa síndrome, mesmo sem outras comorbidades, têm um risco elevado para infecção grave e internação pelo VSR,⁹ mas, até o momento, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), o MS, a AAP e outras diretrizes internacionais orientam que a indicação da profilaxia para o VSR nessas crianças seja individualizada, levando em consideração outros fatores de risco associados, como cardiopatia, doença pulmonar, dificuldade no clareamento de secreções das vias aéreas superiores (VAS) e prematuridade.^{1,3,5-7}
- **Anormalidades anatômicas pulmonares e doenças neuromusculares:** os casos com dificuldade no clareamento de secreções de VAS são considerados de risco para internação prolongada por infecção de via aérea inferior e, portanto, a SBP e a AAP recomendam o uso do palivizumabe durante o primeiro ano de vida.^{1,5,6}
- **Imunodepressão:** ainda não existem dados conclusivos, mas a SBP e a AAP recomendam que a profilaxia deve ser considerada em crianças menores de 24 meses, que estão profundamente imunodeprimidas na sazonalidade do VSR.^{5,6}
- **Fibrose cística:** alguns estudos sugerem que a morbidade pelo VSR nos pacientes com fibrose cística é comparável com a dos pacientes com doença pulmonar crônica,² mas ainda não existem estudos expressivos que indiquem a profilaxia rotineira nesses pacientes.^{1,2,5} A profilaxia deve ser considerada nas crianças menores de 12 meses com evidência de doença pulmonar crônica e/ou desnutrição. Nos maiores de 12 meses, a profilaxia deve ser considerada nas crianças com doença pulmonar grave, com internação no primeiro ano de vida, alteração radiológica e/ou tomográfica persistente ou que apresente índice de massa corpórea abaixo do percentil 10.^{1,5}

Crianças que estejam hospitalizadas durante a sazonalidade do VSR, que preencham os critérios para a profilaxia do VSR, devem receber palivizumabe, a partir de 7 dias de

vida, desde que tenham condição clínica estável. Após a alta, devem completar o esquema de profilaxia.⁶

Caso a criança seja internada com diagnóstico comprovado de infecção pelo VSR, a profilaxia deve ser suspensa.⁶

CONTRAINDICAÇÃO

Quando há histórico de reação anterior grave à sua aplicação ou a qualquer um de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados.^{4,7}

POSOLOGIA

A dose recomendada de palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, uma vez por mês, por no máximo 5 meses, durante a sazonalidade do VSR, que é variável em diferentes regiões do Brasil. A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR.^{1,5-8} No Estado de São Paulo, a sazonalidade é de março a julho e o palivizumabe deve ser aplicado de fevereiro a julho.^{6,8}

EFEITOS ADVERSOS

O palivizumabe é seguro e bem tolerado, com poucos efeitos colaterais leves e raros efeitos adversos graves.^{4,7,10} As reações adversas mais comuns são: erupção cutânea, dor no local da injeção e febre.^{4,10} Reações alérgicas, incluindo muito raramente a anafilaxia, foram relatadas após a administração de palivizumabe. Medicamentos para o tratamento de reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, devem estar disponíveis para uso imediato.^{4,10}

REFERÊNCIAS

1. Resch B. Respiratory syncytial virus infection in high-risk infants – an update on palivizumab prophylaxis. *Open Microbiol J.* 2014;8:71-7.
2. Mejias A, Ramilo O. Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk infants. *Biologics.* 2008;2:433-9.
3. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *NEJM.* 2016;374:62-72.
4. Bula do palivizumabe aprovada pela ANVISA. Available from: https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbviecorp/br/docs/BU-09_SYNAGIS_VPS_JAN15.pdf.
5. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis. Guidelines Committee. Update guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134:415-20.
6. Marques HH. Considerações da SBP em relação às indicações de Palivizumabe em populações de risco. [cited 2015 Jun 10]. Available from: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2012/12/SBP-VRS-2015.pdf>.
7. Brazil – Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 522, 13 de maio de 2013. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html.
8. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Saúde. Medicamentos dos Protocolos e Normas Técnicas Estaduais. Available from: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-dos-protocolos-e-normas-tecnicas-estaduais>.
9. Sanchez-Luna M, Medrano C, Lirio J. Down syndrome as risk factor for respiratory syncytial virus hospitalization: a prospective multicenter epidemiological study. *Influenza Other Respi Viruses.* 2017;11:157-64.
10. K-Chen JJ, Chan P, Paes B, Mitchel I, Li A, Lancôt KL, et al. Serious adverse events in the Canadian Registry of Children Receiving Palivizumab (CARESS) for respiratory syncytial virus prevention. *PLoS ONE.* 2015;10:1-14.

PREVENÇÃO DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS *no outono-inverno*

Tadeu Fernando Fernandes

Departamento de Pediatria Ambulatorial – SPSP

A chegada do outono-inverno, com suas baixas temperaturas, promove uma reação em cadeia que culmina nas tradicionais doenças respiratórias. Ambientes fechados aumentam a circulação viral, o ar frio reduz o clareamento do muco ciliar nas vias respiratórias, associado à troca de alimentos frescos e cítricos por quentes, lácteos e calóricos, enfim, na troca de estação, muda-se todo um estilo de vida, abrindo espaços para se pavimentar o caminho para as doenças respiratórias.¹

Nessa época, as infecções das vias aéreas superiores (IVAS) são frequentes no dia a dia do consultório pediátrico e nos serviços de atendimento ambulatorial e de emergência, resultando na prevalência de 20 a 40% das consultas pediátricas e de 12 a 35% das internações hospitalares.^{2,3}

As dificuldades observadas na prática clínica em relação ao diagnóstico diferencial e etiológico das IVAS resultam, muitas vezes, no uso abusivo de antimicrobianos diante da pressão dos familiares, na tentativa de achar uma “solução” para a queixa principal que motivou a consulta, que geralmente é a febre.³

O exemplo de diálogo a seguir, é clássico no dia a dia do pediatra:⁴

Mãe: *Doutor, noite passada o Pedrinho teve febre muito alta e uma tosse...*

Pediatra: *E o que a senhora fez?*

Mãe: *Eu corri ao pronto-socorro!*

Pediatra: *E o que foi feito com o Pedrinho?*

Mãe: *O pediatra examinou, achou a gargantinha vermelha, o ouvido vermelho e pediu uma radiografia do tórax.*

E o pediatra curioso, mas já sabedor da resposta, pergunta o final da história:

Pediatra: *O plantonista disse que o RX mostrava um “comecinho de pneumonia”, “uma pequena manchinha” e receitou um antibiótico?*

Todo pediatra escuta essa história em seu dia a dia, reparem no verbo utilizado pela mãe “corri” ao pronto-socorro.⁴

Essa atitude, tão frequente em nossos dias, reflete a “tirania da urgência” vigente na sociedade atual. E, com isso, estabeleceu-se a cultura do pronto-socorro.⁴

Um estudo nacional que envolveu 491 crianças menores de 5 anos com diagnóstico de IVAS em um pronto-socorro pediátrico aponta os sintomas mais frequentes: coriza (82,1%), tosse (80,4%) e febre (81,9%).²

Os estudos e publicações são inúmeros e documentam que apenas uma minoria das infecções respiratórias é de causa bacteriana. Entretanto, mais de 50% das crianças e adultos com resfriado e outras IVAS por vírus são medicados com antibióticos.⁵ Estima-se que mais de 60% das crianças e adultos sem doença broncopulmonar bacteriana recebam antibióticos desnecessariamente.⁶

Sabemos como é difícil para o pediatra diferenciar um resfriado, ou uma infecção viral respiratória, de uma rinosinusite bacteriana aguda, ou uma otite viral, ou ainda a clássica rinotraqueobronquite viral. Os sintomas podem ser os mesmos, e a radiografia de seios da face tem algum tipo de alteração em 95% dos resfriados. Entretanto, somente 0,5 a 2% dos resfriados e gripes se complicam com rinosinusite aguda purulenta, e os exames complementares ajudam muito pouco nesses casos.³

Vários estudos mostram que se o indivíduo acometido por uma doença viral inespecífica, frequente no inverno, estiver imunologicamente equilibrado, o tempo e gravidade da doença ficam reduzidos e minimizados. Para isso, não podemos esquecer que o intestino é o maior órgão linfóide do corpo humano, ou seja, uma boa microbiota intestinal é sinônimo de uma competente resposta imunológica (cientes de que o uso indiscriminado de antibióticos também altera o equilíbrio da flora intestinal e sua resposta imunológica).⁷

É fundamental uma boa nutrição para enfrentar os frequentes “ataques” virais do inverno, e tudo começa com o estímulo ao aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida, seguido de um planejamento nutricional equili-

brado na alimentação complementar, que já contém um suprimento de proteínas, vitaminas (com destaque nessa época para aquelas com atuação antioxidante, como as vitaminas A, C e E), e também a presença de minerais importantes nesse tipo de resposta imunológica, como o ferro, zinco, magnésio e selênio.⁸

A campanha universal, anual e atualizada para vacinação preventiva contra o vírus influenza e seus sorotipos circulantes (e pneumococos nos grupos mais vulneráveis, como asmáticos, cardiopatas e outros com doenças pulmonares crônicas), também é fundamental para prevenção das doenças respiratórias no inverno.⁷

Nos últimos anos, tem se notado o aumento das doenças alérgicas, principalmente entre crianças e adolescentes, quer em sua incidência (número de novos casos), quer em sua prevalência (número total de casos). As principais, como asma, rinite e eczema atópico, estão intimamente relacionadas às alterações no meio ambiente e, nesse caso, o inverno é fator de agravamento.¹

No Brasil, segundo o estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), a prevalência global de asma ativa variou de 21,3 para 24,4%, fato que coloca o país na 8ª posição mundial em prevalência de asma.¹

Os problemas ocorrem porque os brônquios do asmático são mais sensíveis e tendem a reagir de maneira mais abrupta quando há exposição aos diferentes desencadeadores da doença: frio, mudança de temperatura, fumaça, ácaros ou fungos, e até mesmo odores fortes. A manifestação da doença é ainda mais frequente pela manhã e à noite, principalmente no inverno, daí a importância de medidas preventivas ambientais nessa época do ano.⁹

Além de promover a educação do asmático e o controle ambiental, deve-se prescrever e orientar os pais para a utilização da medicação de resgate logo nos primeiros sinais e sin-

tomias da agudização. O que chamamos de “plano de resgate” é obviamente planejar também o tratamento na intercrise.¹⁰

Concluindo, o pediatra deve se antecipar ao inverno, explicar e orientar pais e pacientes que doenças virais virão e que medidas preventivas e curativas devem ser tomadas para evitar que infecções secundárias ocorram.

É racional deixar um antitérmico prescrito se febre, lembrar da importância da hidratação e do vapor-d'água na tosse, destacar a importância da higiene da porta de entrada das vias respiratórias, o nariz, e detalhar os sinais de risco de complicações que irão requerer a busca pelo seu pediatra em primeiro lugar.

É nossa missão minimizar as infecções e crises, otimizando a qualidade de vida do paciente nessa bela estação do ano, que deve ser curtida com toda plenitude de saúde e bem-estar.

REFERÊNCIAS

1. Silva JM, Giannico R, Soares AB. Epidemiologia das doenças alérgicas. In: Rullo VE, Roxo-Junior P, Vilela MM, editors. Atualização em alergia e imunologia pediátrica: da evidência à prática. São Paulo: Atheneu; 2016. p. 15-26.
2. Duarte DM, Botelho C. Perfil clínico de crianças menores de cinco anos com infecção respiratória aguda. J Pediatr. (Rio J) 2000;76:207-12.
3. Pitrez PM, Pitrez JLB. Infecções agudas das vias aéreas superiores – diagnóstico e tratamento ambulatorial. J Pediatr. (Rio J) 2003;79 Supl.1:S77-86.
4. Murahovschi J. Prefácio. In: Fernandes TF, editor. Pediatria ambulatorial: da teoria à prática. São Paulo: Atheneu; 2016. p. 7-8.
5. Shah S, Shariëff GQ. Pediatric respiratory infections. Emerg Med Clin North Am. 2007;25:961-79.
6. Annunziato PW, Powell KR. Infections of upper respiratory tract. In: Reese RE, Betts RF, editors. A practical approach to infectious diseases. 4th ed. New York: Little, Brown and Company; 1996. p. 211-39.
7. Gabel J, Pires AM. A transição epidemiológica das doenças. In: Fernandes TF, editor. Pediatria Ambulatorial da teoria à prática. São Paulo: Atheneu; 2016. p. 25-8.
8. Fernandes TF. Deficiência de vitaminas e minerais. In: Fernandes TF, editor. Pediatria ambulatorial: da teoria à prática. São Paulo: Atheneu; 2016. p.227-32.
9. Global Initiative for Asthma – GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2010.
10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. J Bras Pneumol. 2012;38 Supl.1:S1-46.



Foto: Depositphotos

BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

Alfonso Eduardo Alvarez
Sonia Mayumi Chiba

Departamento de Pneumologia Pediátrica – SPSP

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a principal causa de internação em crianças menores de 1 ano de idade no mundo. Nos Estados Unidos, ocorrem cerca de 100 mil hospitalizações por ano por BVA, com um custo estimado em U\$ 1,73 bilhão.^{1,2}

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o agente responsável por 41,7 a 83,6% dos casos de BVA no mundo.³ No Brasil, o VSR é responsável por 31,9 a 64% dos pacientes internados com BVA.⁴ Praticamente 100% das crianças são infectadas por esse vírus nos 2 primeiros anos de vida.¹⁻³ Stockman e colaboradores estimaram que a incidência de hospitalização por VSR nos Estados Unidos é de 48,9 para 1.000 em menores de 3 meses, 26 para 1.000 em menores de 1 ano e 1,8 para 1.000 em crianças de 1 a 5 anos.⁵ No Brasil, um estudo com 5.304 crianças menores de 1 ano demonstrou que 113 (2,1%) foram internadas por BVA.⁶

Estima-se que o VSR seja responsável por 66 mil a 199 mil mortes por ano em menores de 5 anos no mundo.¹

Para crianças de alto risco, deve ser indicada a realização de imunização passiva com anticorpo monoclonal anti-VSR (palivizumabe). Ainda não foi possível o desenvolvimento de uma vacina que seja eficaz na prevenção da BVA por VSR, apesar de esforços nesse sentido ocorrerem desde a década de 1960.⁷

O segundo vírus mais frequente na BVA é o rinovírus, o qual tem sido implicado em aproximadamente 18% dos casos.⁸

Vários outros vírus têm sido detectados na BVA, como influenza, parainfluenza, metapneumovírus, bocavírus e enterovírus.⁹

FATORES DE RISCO

Em razão da possibilidade de a doença evoluir de forma grave, é importante tentar identificar os fatores de risco que

contribuem para uma evolução desfavorável. Os principais fatores de risco relacionados à pior evolução são: prematuridade, tabagismo passivo, baixa idade, redução do aleitamento materno, doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita e sexo masculino.^{10,11}

Existem controvérsias na literatura sobre a influência do tipo de vírus causador da BVA para a sua evolução mais grave. Alguns estudos sugerem que o VSR é um fator de gravidade para a BVA quando comparado a outros vírus.¹¹ Outros estudos, porém, demonstraram que o VSR não acarreta uma maior gravidade do quadro quando comparado aos demais vírus.¹²

Existem, também, controvérsias em relação ao aumento da gravidade do quadro nos casos em que ocorre coinfeção viral. Alguns estudos sugerem que a coinfeção resulta em um quadro mais grave,¹³ enquanto outros demonstram que pacientes com coinfeção viral não apresentam um quadro mais grave do que os pacientes infectados por um único vírus.¹²

Apesar do conhecimento dos fatores de risco citados, cabe lembrar que a maior parte dos lactentes internados por BVA não apresenta nenhuma dessas condições, como demonstrado em um estudo retrospectivo com 122.832 pacientes internados com BVA, no qual 98,3% destes não apresentavam nenhum fator de risco.¹¹ Isso levou os pesquisadores a acreditar que os fatores epidemiológicos não seriam os únicos responsáveis pela determinação da gravidade do quadro. Então, alguns pesquisadores começaram a estudar se as características genéticas estariam associadas à evolução mais grave da doença.

Um estudo avaliou 12.346 pares de gêmeos nascidos na Dinamarca em um período de 10 anos e verificou a concordância entre os gêmeos em relação à hospitalização por VSR. A concordância foi de 0,66 nos gêmeos homocigóticos e 0,53 nos gêmeos dizigóticos, estimando-se uma contribuição genética de 16 a 20% para a gravidade da doença.¹⁴

Alguns genes da resposta imunológica apresentam polimorfismos associados à gravidade da bronquiolite. Entre eles, podemos destacar genes do Toll-like 4,¹⁵ Toll-like 9,¹⁵ Toll-like 10,¹⁵ CCL5,¹⁶ receptor de vitamina D,¹⁷ NOS2,¹⁷ interferon 5¹⁷ e Jun.¹⁷

QUADRO CLÍNICO

A BVA inicia-se como uma infecção das vias aéreas superiores por 2 a 3 dias, com rinorreia, congestão nasal, com ou sem febre (geralmente baixa) e depois aparecem sintomas do trato respiratório inferior.¹ A tosse é o primeiro sinal de envolvimento pulmonar e, mais tarde, a sibilância e sinais de desconforto respiratório, como taquidispnea, retrações torácicas e de fúrcula, gemido, batimento de asas de nariz e dificuldade na alimentação podem estar presentes. Na ausculta são frequentes estertores crepitantes ou subcrepitantes e sibilos. A crepitação é mais comum em menores de 3 meses. A apneia ocorre principalmente em prematuros e lactentes menores de 2 meses de vida, podendo ser um sintoma precoce da BVA.

A evolução da BVA é variável, e avaliações clínicas repetidas devem ser realizadas, principalmente em lactentes com fatores de risco. A doença tem um pico de piora geralmente entre o terceiro e o quinto dia, com resolução gradual.¹⁸ A duração média das manifestações é de duas semanas, e 10 a 20% dos lactentes permanecem sintomáticos até 3 semanas após o início do quadro.¹⁹ Os sintomas contínuos podem estar relacionados à inflamação e à disfunção ciliar temporária.

Os lactentes internados com sibilância entre 12 e 24 meses podem apresentar maior risco para a asma, além de diferente fisiopatologia e prognóstico.¹⁸ A bronquiolite é uma doença com alta morbidade, mas baixa mortalidade.¹

PATOGÊNESE

A infecção respiratória viral ocasiona necrose do epitélio respiratório, destruição de células epiteliais ciliadas, acúmulo de células epiteliais descamadas, inflamação, infiltrado celular com linfócitos e neutrófilos e edema da submucosa nos bronquíolos terminais. Ocorre aumento da secreção de muco e, junto com as células epiteliais descamadas, formam-se tampões de muco, com obstrução dos bronquíolos e colapso dos pulmões em graus variados.² Se a obstrução é parcial, ocorre entrada de ar e dificuldade na saída (mecanismo valvular) e conseqüente aprisionamento aéreo. Pode ocasionar atelectasias e alterações na ventilação e perfusão, resultando em hipoxemia. Nos lactentes, o deficiente desenvolvimento dos poros de Kohn e dos canais de Lambert facilita o aparecimento de atelectasias.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado na história clínica e no exame físico.² A definição mais aceita na literatura considera a bronquiolite o primeiro episódio agudo de dificuldade respiratória com sibilos, precedido por um quadro catarral de vias aéreas superiores (rinite, tosse, com ou sem febre) em menores de 2 anos de idade.² Os exames diagnósticos para BVA, como a detecção do vírus, raios X de tórax e exames séricos (hemograma, eletrólitos), não são recomendados de rotina.^{2,19}

A etiologia viral pode ser estabelecida por um teste rápido, a imunofluorescência direta ou pela reação em cadeia de polimerase (PCR). Ambos identificam os vírus nas secreções nasofaríngeas coletadas por aspiração. O conhecimento do agente diminui o uso de antibióticos.¹⁸

A radiografia de tórax não é rotineiramente indicada na bronquiolite. É útil em crianças internadas com desconforto respiratório grave ou sinal de alguma complicação, como pneumotórax. Os raios X de tórax podem ser normais ou apresentarem hiperinsuflação, espessamento peribrônquico ou atelectasias, o que pode ser confundido com pneumonia. Esses exames levam o clínico a utilizar mais antibióticos, e imagens radiológicas anormais não são, necessariamente, uma indicação de antibióticos. A infecção bacteriana secundária é incomum em lactentes com bronquiolite por VSR. Os antibióticos devem ser evitados a menos que haja uma suspeita forte ou confirmação de infecção bacteriana secundária. Os eletrólitos e o hemograma não são recomendados rotineiramente pelas diretrizes de bronquiolite.^{2,19} A secreção inapropriada do hormônio antidiurético pode ocorrer, mas distúrbios eletrolíticos não são comuns, exceto em pacientes graves.

TRATAMENTO

A bronquiolite geralmente é autolimitada e o tratamento depende da gravidade da doença. A avaliação da gravidade deve considerar a fase da doença, os fatores de risco que aumentam a possibilidade de internação e os achados no exame físico. A maioria das crianças pode ser tratada em casa. Caso a decisão do pediatra seja tratar no domicílio, é importante tranquilizar os pais, esclarecer sobre a evolução da doença e sobre os sinais de alerta e, caso necessário, realizar uma reavaliação.

A internação será necessária caso ocorra desconforto respiratório ou incapacidade para manter a hidratação adequada. Aqueles que pertencem ao grupo de alto risco, como menores de 3 meses, prematuros, pneumopatas, cardiopatas e portadores de imunodeficiências, podem necessitar de internação em um estágio mais precoce da doença.

Nos pacientes internados, os cuidados de suporte com oxigênio e hidratação são os principais aspectos do tratamento da doença leve a moderada. Uma abordagem conservadora, com mínima manipulação, parece benéfica, especialmente para lactentes menores de 3 meses.^{18,19}

Na evolução, deve-se manter vigilância cuidadosa para o aparecimento de apneia, hipóxia e exaustão, principalmente no grupo de lactentes de risco. Deve ser mantida uma hidratação adequada, preferencialmente por via oral.

Em lactentes com dificuldades de ingestão, opta-se pelo uso de sonda nasogástrica ou hidratação intravenosa. O aleitamento materno deve ser estimulado. A aspiração cuidadosa das narinas e a higiene nasal com solução salina são benéficas, principalmente naqueles pacientes com secreção nasal.² As diretrizes de bronquiolite não recomendam a fisioterapia respiratória em bronquiolite não complicada ou sem comorbidade respiratória.^{2,19}

A principal medida em lactentes com bronquiolite grave é a correção da hipóxia para manter a saturação de oxigênio adequada e evitar o aumento do trabalho respiratório. A Academia Americana Pediatria (AAP) recomenda o uso de oxigênio suplementar para aqueles com saturação de oxigênio abaixo de 90%,² embora outros autores recomendem abaixo de 92%.¹⁹

Uma das maneiras de administrar o oxigênio é através de cateter nasal de alto fluxo, sendo o oxigênio fornecido por uma cânula nasal aquecida, umidificada e de alto fluxo, o que gera uma maior tolerabilidade pelo paciente e diminui a necessidade de ventilação mecânica. O efeito de pressão positiva contínua causado pelo alto fluxo mantém a patência da via aérea em todas as fases da respiração.^{18,20}

As opções de tratamento farmacológico na BVA são limitadas. Os resultados de numerosos estudos sobre outras opções terapêuticas foram desapontadores, com achados inconsistentes ou nenhuma evidência de benefícios. As diretrizes sobre bronquiolite não recomendam o uso de broncodilatores beta-agonistas inalatórios, epinefrina inalatória, inalação hipertônica a 3%, e corticosteroide sistêmico ou inalatório.^{2,19}

CONCLUSÃO

A BVA é caracterizada por uma infecção das vias aéreas superiores, seguida de tosse, sibilância e desconforto respira-

tório. O principal agente é o VSR. O diagnóstico da doença é clínico. O tratamento é de suporte, principalmente por meio de hidratação e oxigenoterapia.

REFERÊNCIAS

1. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016;374:62-72.
2. 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:e1474-502.
3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588-98.
4. Salomão Junior JB, Gardinassi LG, Simas PV, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, et al. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:219-24.
5. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:5-9.
6. Albernaz EP, Menezes AM, César JA, Victora CG, Barros FC, Halpern R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. *Rev Saúde Pub*. 2003;37:485-93.
7. Higgins D, Trujillo C, Keech C. Advances in RSV vaccine research and development – A global agenda. *Vaccine*. 2016;34:2870-8.
8. Azkur D, Özyaydin E, Dibek-Misirlioglu E, Vezir E, Tombuloğlu D, Köse G, et al. Viral etiology in infants hospitalized for acute bronchiolitis. *Turk J Pediatr*. 2014;56:592-6.
9. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:883-7.
10. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Ital J Pediatr*. 2015;41:40.
11. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:693-8.
12. Ricart S, Marcos MA, Sarda M, Anton A, Muñoz-Almagro C, Pumarola T, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:456-63.
13. da Silva ER, Pitrez MC, Arruda E, Mattiello R, Sarria EE, Paula FE, et al. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infect Dis*. 2013;13:41.
14. Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, Kyvik KO, Backer V, Bisgaard H. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. *Pediatrics*. 2008;121:493-6.
15. Mailaparambil B, Krueger M, Heinze J, Forster J, Heinzmann A. Polymorphisms of toll like receptors in the genetics of severe RSV associated diseases. *Dis Markers*. 2008;25:59-65.
16. Hattori S, Shimojo N, Mashimo T, Inoue Y, Ono Y, Kohno Y, et al. Relationship between RANTES polymorphisms and respiratory syncytial virus bronchiolitis in a Japanese infant population. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64:242-5.
17. Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007;196:826-34.
18. Nicolai A, Ferrara M, Schiavariello C, Gentile F, Grande ME, Alessandroni C, et al. Viral bronchiolitis in children: a common condition with few therapeutic options. *Early Hum Dev*. 2013;89 Suppl 3:S7-11.
19. National Institute for Health and Care Excellence – NICE [homepage on the Internet]. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. [cited 2017 Mar 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>.
20. Sinha IP, McBride AK, Smith R, Fernandes RM. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. *Chest*. 2015;148:810-23.

A REVISTA AGORA TEM NOVO SITE!



rpped.com.br