



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA
MÉDICA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INFECÇÕES
CAUSADAS POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO
EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM HOSPITAL DE
FORTALEZA – CE**

ILA FERNANDA DA SILVA NUNES

FORTALEZA/CE
2004



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA
MÉDICA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INFECÇÕES
CAUSADAS POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO
EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM HOSPITAL DE
FORTALEZA – CE**

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Edna Araújo Moura

ILA FERNANDA DA SILVA NUNES

FORTALEZA/CE
2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA MÉDICA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INFECÇÕES CAUSADAS POR VÍRUS
SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM HOSPITAL DE
FORTALEZA – CE**

ILA FERNANDA DA SILVA NUNES

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Data da Defesa: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Dr. Juan Ramón Arbiza
Facultad de Ciencias – Universidad de la Republica del Uruguay

Dr. Luís Carlos Rey
Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará

Dr^a. Cibele Barreto Mano de Carvalho
Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará

Dr^a. Fernanda Edna Araújo Moura (Orientadora)
Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará

À Deus, por iluminar meu caminho;

Ao meu pai Salomão, pela educação, confiança, força e apoio incondicional às
minhas decisões;

À minha mãe Maria de Fátima (*in memoriam*), que, em poucos anos de
convivência, ensinou-me valores preciosos da vida e que, mesmo ausente, é uma
presença constante;

À minha madrasta Zenaide, pela torcida e incentivo;

Aos meus irmãos Salomão Filho e Victor Emanuel, por existirem;

Ao meu namorado Flávio, por ter possibilitado minha vinda para Fortaleza e por
estar sempre presente, dando-me amor, carinho e compreensão em cada etapa
desse trabalho;

Aos meus familiares, que, mesmo distantes, sempre torceram por mim.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof^o. Dr. José Júlio Costa Sidrim, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, pelo seu empenho na criação e funcionamento desse mestrado.

À Prof^a. Dr^a. Fernanda Edna Araújo Moura, minha orientadora, pela colaboração e atenção dispensada ao longo desse trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Lília Maria Carneiro Câmara, chefe do Departamento de Patologia e Medicina Legal, por, sempre que possível, melhorar as condições de funcionamento do curso.

A todos os professores do mestrado, por tentarem repassar seus conhecimentos.

Aos meus colegas de curso, pela companhia e palavras de incentivo ao longo desses meses.

Ao Marlos Gomes Martins, aluno do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, pelo companheirismo e auxílio imprescindível em diversas etapas desse trabalho.

À Roxeane Martins Monteiro, José Olavo Moraes e Terezinha de Jesus dos Santos Rodrigues, técnicos do Setor de Microbiologia, pelo auxílio na execução desse estudo.

À Marta Maria de Vasconcelos, secretária do curso, por sua dedicação na resolução de etapas burocráticas.

Aos estudantes de medicina, bolsistas ou voluntários, pelo auxílio direto ou indireto: Ana Cláudia da S. Mendes, Antônio Felipe Simões, Felipe Magalhães Furtado, Francisca Virgínia de S. Furtado, Geraldo Bezerra S. Júnior, Natássia Pinheiro de Lavor e Sarah Barros L. M. Carvalho.

Ao Prof^o. Dr. Roberto Wagner Bezerra de Araújo, pelo interesse e colaboração em algumas fotos desse trabalho.

À Prof^a. Rosa Maria Salani Mota e Alexandre Galvão Patriota, do Laboratório de Estatística e Matemática Aplicada – Universidade Federal do Ceará (UFC), pela ajuda na análise estatística dos dados.

À Norma de Carvalho Linhares, diretora da Biblioteca de Ciências da Saúde – UFC, pelas sugestões e auxílio na correção dessa dissertação.

Ao Dr. João Cândido de Souza Borges, diretor do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), por permitir a realização desse trabalho.

A todos os pediatras do HIAS, em especial à Dr^a. Elizabeth Barros L. M. Carvalho, por possibilitarem a coleta de amostras durante a consulta ou visita aos pacientes.

Aos residentes e auxiliares de enfermagem do HIAS, pela disposição em colaborar com esse estudo.

Ao Serviço de Arquivamento Médico Estatístico (SAME), na pessoa de sua chefe Altagracia Quixadá Lima, por permitir a revisão de prontuários.

A todas as crianças que participaram desse trabalho e aos seus pais e/ou responsáveis, por permitirem a coleta de amostras, contribuindo para o avanço de pesquisas, mesmo diante de tantas dificuldades.

Ao Laboratório de Vírus Respiratórios da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Rio de Janeiro, na pessoa da Dr^a. Marilda Mendonça Siqueira, pelo fornecimento de células e reagentes.

À Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), do Ministério da Saúde do Brasil, pelo envio dos kits utilizados nesse estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

“O ser humano tem a necessidade de conquista por natureza. Sofrer, lutar, perder, ganhar, suar pra no final sorrir. Tempos sem descanso, sem família, sem horário, sem amigos pra chegar na vitória com orgulho e paz. Olhar pra trás e lembrar que o que nos impulsionou foi o sonho de um dia conquistar. E conquistamos apenas a permissão de querer conquistar muito mais...”

André de Souza Baptista

RESUMO

O vírus sincicial respiratório (VSR) destaca-se como patógeno importante de infecções das vias aéreas inferiores (IVAI) infantis, principalmente no primeiro ano de vida. Este estudo teve como objetivos: determinar a prevalência do VSR em casos de infecções respiratórias agudas (IRAs) em crianças atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin, em Fortaleza - CE, entre janeiro de 2001 e julho de 2004; descrever o padrão de sazonalidade de circulação do VSR ao longo do período de estudo; observar características clínico-epidemiológicas dessas infecções; caracterizar antigenicamente os VSR circulantes nos períodos epidêmicos de 2003 e 2004 e determinar a taxa de isolamento do VSR em cultura de células HEp-2 a partir de amostras coletadas em 2002, 2003 e 2004 e estocadas a -20°C . Aspirados de nasofaringe foram coletados de crianças com até sete dias de início dos sintomas de IRA e submetidos à reação de imunofluorescência indireta (IFI). Amostras coletadas em 2002, 2003 e 2004, armazenadas a -20°C , foram inoculadas em monocamadas de células HEp-2. Nos 43 meses de estudo, o VSR foi identificado em 21,0% (409/1950) dos espécimes clínicos coletados. A circulação do vírus foi inicialmente observada nos meses de janeiro ou fevereiro e os últimos casos foram registrados em julho ou agosto de cada ano de estudo. O pico dessas infecções foi observado nos meses de março a julho, sendo associado à estação chuvosa da cidade. As infecções causadas pelo VSR foram mais frequentes em crianças de sexo masculino e naquelas com até dois anos de idade. Bronquiolite e pneumonia foram as síndromes clínicas mais associadas ao vírus. Dispnéia, dor de garganta, coriza, espirros e cianose foram os sinais e sintomas clínicos associados significativamente nas IRAs causadas pelo VSR. Cerca de 9,5% (39/409) das crianças infectadas apresentaram problemas associados, como prematuridade, cardiopatia e doenças pulmonares congênitas. Entre os fatores de risco associados a essas infecções, destacou-se a exposição à IRA no domicílio. Cepas de VSR A e B co-circularam nos períodos epidêmicos analisados, sem uma predominância significativa de qualquer grupo antigênico. Cerca de 29,8% (122/409) das amostras positivas para VSR, estocadas a -20°C , foram inoculadas em monocamadas de células HEp-2. O percentual de isolamento variou de 0,0%, em amostras coletadas em 2002, a 36,8%, em 2004. Nossos resultados confirmam a importância do VSR como agente etiológico de IRAs, especialmente IVAI, em crianças jovens. A ocorrência do VSR na cidade de Fortaleza mostrou um padrão sazonal regular associado às chuvas. A conservação de amostras a -20°C não impossibilitou o isolamento em cultura de células até um ano após seu congelamento.

Palavras-chave: infecções respiratórias agudas, vírus sincicial respiratório, epidemiologia.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is detached as an important pathogen of lower respiratory tract infections (LRTI) in children, mainly in the first year of life. This study had as purposes: to determine the prevalence of RSV in cases of acute respiratory infections (ARIs) in children served in Albert Sabin Children Hospital, in Fortaleza – CE, over the period of January 2001 to July 2004; describe the seasonality pattern of RSV circulation along the study period; observe characteristics clinical-epidemiological of these infections; characterize antigenically the circulating RSV in the epidemic period from 2003 to 2004 and determine the isolation rate of RSV in HEp-2 cells culture from samples collected in 2002, 2003, and 2004 and stored at -20°C . Aspirated from nasopharynx were collected from children with up to seven days from the beginning of ARIs symptoms and submitted to the reaction of indirect immunofluorescence (IIF). Samples collected in 2002, 2003, and 2004, and stored at -20°C , were inoculated in monolayers of HEp-2 cells. During the 43 months of study, RSV was identified in 21.0% (409/1950) of the clinical specimens collected. Virus circulation was initially observed during the months of January or February and the last cases were recorded in July or August of each year of study. The peak of these infections was observed from March to July, associated with the rainy season of the city. The infections caused by RSV were more frequent in male children and those with up to two years of age. Bronchiolitis and pneumonia were the clinical syndromes more associated with the virus. Dyspnea, throat pain, coryza, sneezes and cyanosis were the significant clinical signs and symptoms in ARIs caused by RSV. About 9.5 % (39/409) of the infected children presented problems associated, such as prematurity, heart diseases and congenital pulmonary diseases. Among the risk factors associated with these infections, was pointed out the exposure to ARIs in the domicile. Strains of RSV A and B co-circulated during the epidemical periods analyzed, without a significant predominance of any antigenical group. About 29.8 % (122/409) of the positive samples for RSV, stored at -20°C , were inoculated in monolayers of HEp-2 cells. The isolation percentage varied from 0.0 %, in samples collected in 2002, to 36.8 %, in 2004. Our results confirm the importance of the RSV as etiological agent of ARIs, especially LRTI, in young children. The occurrence of RSV in the city of Fortaleza showed a regular seasonal pattern associated with the rains. The conservation of samples at -20°C did not make impossible the isolation in cells culture up to one year after freezing.

Key-words: acute children respiratory infections, respiratory syncytial virus, epidemiology.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS E TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	15
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 AS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS	17
1.2 ETIOLOGIA DAS IRAs INFANTIS	18
1.3 VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO	19
1.3.1 Histórico	19
1.3.2 Aspectos Estruturais	19
1.3.3 Grupos Antigênicos	21
1.3.4 Epidemiologia	22
1.3.4.1 Prevalência	22
1.3.4.2 Sazonalidade	23
1.3.4.3 Sexo	24
1.3.4.4 Idade	25
1.3.4.5 Mortalidade	25
1.3.4.6 Condições Sócio-Econômicas	26
1.3.4.7 Variação dos Grupos e Subgrupos nas Epidemias	27
1.3.5 Transmissão	28
1.3.6 Manifestações Clínicas	28
1.3.7 Fisiopatologia	29
1.3.8 Resposta Imunológica do Hospedeiro	29
1.3.9 Profilaxia e Tratamento	30
1.3.10 Técnicas Diagnósticas	31
1.3.11 Importância do Estudo	34
2 OBJETIVOS	35
2.1 OBJETIVO GERAL	35
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3 MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO	36
3.1.1 Local do Estudo	36

3.1.2 Questões Éticas	37
3.1.3 Tipo de Estudo	37
3.1.4 Pacientes	37
3.2 COLETA DE DADOS	37
3.2.1 Coleta do Material	37
3.2.2 Entrevista e Preenchimento da Ficha Epidemiológica	38
3.3 PROCESSAMENTO DO MATERIAL	38
3.4 REAÇÃO DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA	40
3.4.1 Caracterização dos Grupos A e B	41
3.5 ISOLAMENTO VIRAL	42
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	43
3.7 SOLUÇÕES, REAGENTES E ANTICORPOS UTILIZADOS	44
4 RESULTADOS	46
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA	46
4.2 PREVALÊNCIA DAS IRAs VIRAIS E DO VSR	48
4.3 AS CO-INFECÇÕES VIRAIS	48
4.4 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO VSR	49
4.4.1 Distribuição Mensal dos Casos de VSR	49
4.4.2 O VSR e o Índice Pluviométrico	51
4.4.3 Sexo	52
4.4.4 Idade	52
4.4.5 Setor de Procedência das Amostras	53
4.4.6 Síndromes Clínicas	53
4.4.7 Sinais e Sintomas	56
4.4.8 Presença de Problemas Associados	58
4.4.9 Média de Dias de Internação	60
4.4.10 Número de Habitantes no Domicílio e por Cômodo	61
4.4.11 Creche/Escola	61
4.4.12 História Familiar de IRAs	62
4.4.13 Presença de Fumantes na Família	62
4.4.14 Prevalência dos Grupos A e B do VSR	63
4.5 ISOLAMENTO VIRAL	63
5. DISCUSSÃO	65

6 CONCLUSÕES	81
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
ANEXOS	97
ANEXO I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	98
ANEXO II – Ficha Epidemiológica	99

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1 – Representação esquemática do vírus sincicial respiratório	21
FIGURA 2 – Coleta dos aspirados de nasofaringe	38
FIGURA 3 – Fluxograma do processamento das amostras	39
FIGURA 4 – Células positivas e negativas coradas por IFI	40
FIGURA 5 – Fluxograma da IFI	41
FIGURA 6 – Monocamadas de células HEp-2	43
FIGURA 7 – Distribuição mensal dos casos de infecção respiratória aguda, casos de infecção por vírus respiratórios e infecção por VSR	50
FIGURA 8 – Distribuição média mensal dos casos de infecção respiratória aguda, casos de infecção por vírus respiratórios e infecção por VSR	50
FIGURA 9 – Distribuição mensal dos casos de infecção por VSR e da média do índice pluviométrico	51
FIGURA 10 – Distribuição dos casos de infecção por VSR e da média do índice pluviométrico	51
TABELA 1 – Distribuição da população de Fortaleza por faixa etária	36
TABELA 2 – Distribuição anual de coleta de amostras de acordo com o setor de origem	46
TABELA 3 – Distribuição da população de estudo segundo o sexo	46
TABELA 4 – Distribuição da população de estudo segundo a idade	47
TABELA 5 – Distribuição da população de estudo segundo o tempo de aleitamento	47
TABELA 6 – Distribuição da população de estudo de acordo com a situação da vacinação	47
TABELA 7 – Distribuição anual dos casos de infecção respiratória aguda, casos de infecção por vírus respiratórios e infecção por VSR	48
TABELA 8 – Distribuição anual dos casos de co-infecções virais	49
TABELA 9 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com o sexo dos pacientes	52
TABELA 10 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR segundo a idade dos pacientes	52

TABELA 11 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com o setor de coleta das amostras	53
TABELA 12 – Risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança por setor de procedência para as amostras positivas para VSR	53
TABELA 13 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com as síndromes clínicas	54
TABELA 14 – Distribuição das síndromes clínicas mais prevalentes em amostras positivas para VSR de acordo com o setor de coleta	54
TABELA 15 – Risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança por setor de procedência para as síndromes clínicas mais prevalentes, no grupo de pacientes positivos para VSR	55
TABELA 16 – Distribuição das síndromes clínicas mais prevalentes em amostras positivas para VSR de acordo com a idade do paciente	55
TABELA 17 – Risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança por idade para as síndromes clínicas mais prevalentes, no grupo de pacientes positivos para VSR	56
TABELA 18 – Distribuição dos sinais e sintomas apresentados nos casos de infecção por VSR	57
TABELA 19 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a presença de problemas associados	59
TABELA 20 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a presença ou ausência de problemas associados	59
TABELA 21 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR na presença de problemas associados de acordo com o setor de procedência	59
TABELA 22 – Distribuição da média de dias de internação dos pacientes positivos e negativos para VSR de acordo com a presença de problemas associados	60
TABELA 23 – Comparação da presença / ausência de doenças associadas em função das médias do tempo de internação na presença / ausência do VSR	60
TABELA 24 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com o número de habitantes no domicílio	61
TABELA 25 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com o número de moradores por cômodo	61
TABELA 26 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a permanência da criança em creche ou escola	62

TABELA 27 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a história familiar de IRA	62
TABELA 28 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a presença de fumantes na família	63
TABELA 29 – Caracterização dos grupos antigênicos de VSR segundo o ano	63
TABELA 30 – Isolamento de VSR a partir de amostras positivas por IFI estocadas a -20°C de acordo com o ano de coleta	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcM – Anticorpos Monoclonais

CCA – Chimpanzee Coryza Agent

Corr. – Correlação

ECP – Efeito Citopático Característico

ELISA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

FUNCEME – Fundação Cearense de Meteorologia

Gl – Graus de Liberdade

HeLa – Linhagem Celular Derivada de Carcinoma Cervical Humano

HEp-2 – Linhagem Celular Derivada de Carcinoma Laríngeo Humano

HIAS – Hospital Infantil Albert Sabin

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Intervalo de Confiança

IF – Imunofluorescência

IFI – Imunofluorescência Indireta

IgG – Imunoglobulina G

IRAs – Infecções Respiratórias Agudas

IVAI – Infecções das Vias Aéreas Inferiores

IVAS – Infecções das Vias Aéreas Superiores

IVR – Infecção por Vírus Respiratórios

MDCK – Célula Derivada de Rim de Cachorro

MEM-E – Meio Essencial Mínimo com Sais de Earle

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PBS – Tampão Salina Fosfato

PPC – Problema Pulmonar Congênito

RhMk – Linhagem Celular Derivada de Rim de Macaco Rhesus

RNA – Ácido Ribonucléico

RR – Risco Relativo

RT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa

χ^2 – Qui-Quadrado de Pearson

SBF – Soro Bovino Fetal

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana
SPA – Serviço de Pronto Atendimento
SSPS – Statistical Package for the Social Sciences
TRS – Trato Respiratório Superior
UFC – Universidade Federal do Ceará
UTI – Unidade de Terapia Intensiva
UTU – Unidade de Terapia de Urgência
VSR – Vírus Sincicial Respiratório

1 INTRODUÇÃO

1.1 AS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS

As infecções respiratórias agudas (IRAs) constituem um grupo relevante de doenças humanas, atingindo pessoas de todas as idades, saudáveis ou não, independente do nível sócio-econômico (DENNY JR., 1995; HAZLETT *et al.*, 1988). Podem ser classificadas, quanto aos aspectos anatomoclínicos, em infecções das vias aéreas superiores (IVAS) e infecções das vias aéreas inferiores (IVAI), cujo limite é a epiglote (GONÇALVES *et al.*, 2002).

A preocupação com essas doenças intensificou-se no final da década de 70, quando técnicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) analisaram dados epidemiológicos de diversos países e estimaram que as IRAs eram responsáveis pela morte de uma criança a cada 20 segundos no mundo. As pneumonias lideravam como causa desses óbitos, que ocorriam, em elevada porcentagem, nos países em desenvolvimento. Desde então, medidas de controle e tratamento vêm sendo estudadas em várias partes do mundo (SANT'ANNA, 2002). Passaram-se mais de 20 anos dessa conscientização mundial e a situação continua semelhante (ANTUÑANO, 1998).

A ocorrência das IRAs é igual em todo o mundo. As taxas de prevalência em países como Costa Rica, Estados Unidos e Índia são similares, variando de 4,2 a 7,2 episódios por ano, dependendo da idade da criança (DENNY JR., 1995). Elas são responsáveis por 40,0% a 60,0% das consultas a pediatras. É comum que as crianças tenham entre quatro e seis consultas por ano, com variações sazonais, o que implica uma alta demanda de atenção médica (ANTUÑANO, 1998). Diferenças marcantes são encontradas nas taxas de mortalidade. Em países desenvolvidos, as IRAs são importante causa de ausência ao trabalho e à escola, com pequeno número de casos fatais. Nas nações em desenvolvimento, além do absenteísmo, essas doenças ocasionam grande parte dos óbitos de crianças com menos de cinco anos de idade (DENNY JR., 1995), provavelmente devido a uma elevada quantidade de fatores de risco encontrados nesses locais, além da deficiência na profilaxia e tratamento, causada pela falta de informação de muitas mães e pela dificuldade de acesso aos serviços de saúde. De acordo com Antuñano (1998), no período compreendido entre 1985 e 1990, as IRAs foram responsáveis por 14,8 e 2.319,4 mortes de crianças com menos de um ano por 100.000 nascidos vivos nos Estados Unidos e Haiti, respectivamente.

Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, 1.702.465 menores de cinco anos foram internados em hospitais públicos no ano de 2000. As IRAs foram responsáveis por 44,3% desse total e ocuparam o 4º lugar (11,9%) entre as causas de óbitos dessas crianças

(SANT'ANNA, 2002). No Rio de Janeiro, 32,0% das admissões de menores de cinco anos em hospital de referência da cidade são por problemas respiratórios. Essa taxa supera a de qualquer outra doença infecciosa e é duas vezes maior que as admissões por gastroenterites (SUTMÖLLER *et al.*, 1995). A prevalência das IRAs na cidade do Rio de Janeiro é de 4,5 casos por 100 crianças-semana (SUTMÖLLER; MAIA, 1995). Em Fortaleza, visitas realizadas em residências de bairro da periferia três vezes por semana, durante 29 meses, revelaram que 60,0% a 70,0% das crianças com até cinco anos têm pelo menos um sintoma respiratório em 75,0% ou mais dos dias do ano (ARRUDA *et al.*, 1991).

Em crianças mais velhas e adultos, as IRAs normalmente limitam-se ao trato respiratório superior, com sinais e sintomas mais leves. Nos idosos essas doenças tornam-se novamente merecedoras de atenção especial, uma vez que têm contribuição importante na taxa de mortalidade nessa faixa etária (COLLINS *et al.*, 1996; COLLINS; POLLARD, 2002; DENNY JR., 1995; MONTO, 2004; SIMÕES, 2001).

1.2 ETIOLOGIA DAS IRAs INFANTIS

Todas as classes de microrganismos, incluindo vírus, bactérias, fungos, parasitas e protozoários, são capazes de infectar o trato respiratório, sendo as duas primeiras as mais comuns (DENNY JR., 1995). Diferentes grupos bacterianos podem estar envolvidos (DENNY JR., 1995; JAMJOOM *et al.*, 1993; LOSCERTALES *et al.*, 2002; MALDONADO *et al.*, 1985; SANT'ANNA, 2002; SINANIOTIS, 2004; SUNAKORN *et al.*, 1990; SUTMÖLLER *et al.*, 1995). Centenas de vírus já foram relacionados com a etiologia de doenças respiratórias, podendo causar desde resfriados leves até pneumonias graves. Entre os principais vírus envolvidos, podemos citar vírus sincicial respiratório, adenovírus, rinovírus, enterovírus, coronavírus, metapneumovírus e vírus influenza e parainfluenza (BACH *et al.*, 2004; FREYMUTH, 2004; GASPARINI *et al.*, 2004; LIN *et al.*, 2004; MACKIE, 2003; NJENGA *et al.*, 2003; PAIVA *et al.*, 2004; SCHMIDT *et al.*, 2001; SCHMIDT *et al.*, 2004; SIMÕES, 2001; SINANIOTIS, 2004; XEPAPADAKI *et al.*, 2004; ZAMBON *et al.*, 2001). Essa grande quantidade de vírus juntamente com a possibilidade de ocorrência de reinfecções explicam a alta prevalência de IRAs virais em toda a população humana (COUCH *et al.*, 1997).

Trabalhos realizados em várias partes do mundo mostram que os vírus são freqüentes causadores de IRAs infantis, com taxas de prevalência que vão de 19,0% a 54,0% dos casos (CHEW *et al.*, 1998; HAZLETT *et al.*, 1988; LAGOS *et al.*, 1999; LINA *et al.*, 1996; MALDONADO *et al.*, 1985; SAVY *et al.*, 1996; SUNAKORN *et al.*, 1990; ZAMBRANO *et al.*, 1999). No Brasil, essa taxa varia de 9,2% a 100,0% (ARRUDA *et al.*,

1991; DURIGON *et al.*, 2000; MIYAO *et al.*, 1999; PORTES *et al.*, 1998; RODRIGUES *et al.*, 2004; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; VIEIRA *et al.*, 2001). O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos mais importantes agentes etiológicos de IVAI em crianças, principalmente no 1º ano de vida, podendo estar associado a grande parte das IRAs infantis em que a etiologia viral é comprovada (CHEW *et al.*, 1998; HAZLETT *et al.*, 1988; LAGOS *et al.*, 1999; LINA *et al.*, 1996; MALDONADO *et al.*, 1985; MIYAO *et al.*, 1999; PORTES *et al.*, 1998; SAVY *et al.*, 1996; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SUNAKORN *et al.*, 1990; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; VIEIRA *et al.*, 2001; ZAMBRANO *et al.*, 1999). Estudos feitos em crianças hospitalizadas por diversas patologias, sem envolvimento respiratório, mostram que o VSR pode estar presente em 1,7% a 2,7% dessas crianças, o que demonstra que o vírus praticamente não ocorre em crianças admitidas sem patologias respiratórias (MIYAO *et al.*, 1999; VIEIRA *et al.*, 2001).

1.3 VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

1.3.1 Histórico

O VSR foi descrito pela primeira vez em 1956, quando foi isolado a partir da secreção nasal de um chimpanzé de laboratório com infecção respiratória aguda e recebeu a designação de “Chimpanzee Coryza Agent” (CCA) (MORRIS *et al.*, 1956). A associação desse vírus com doença em humanos surgiu quando um funcionário do laboratório apresentou doença semelhante ao animal e anticorpos específicos contra o CCA. Um ano depois, o isolamento do VSR da secreção orofaríngea de duas crianças com doença do trato respiratório confirmou essa evidência e, por seu efeito citopático característico (ECP) nas culturas de células, foi sugerida sua atual nomenclatura (CHANOCK *et al.*, 1957).

1.3.2 Aspectos Estruturais

O VSR é um membro da ordem *Mononegavirales*, família *Paramyxoviridae*, subfamília *Pneumovirinae*, gênero *Pneumovirus* (COLLINS *et al.*, 1996). É um vírus RNA, de fita simples, não-segmentado, de sentido negativo, com peso molecular de 5×10^6 daltons. Possui nucleocapsídeo helicoidal, envolto por envelope lipoprotéico, com tamanho variando de 100nm a 350nm (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Do envoltório projetam-se espículas de glicoproteínas de superfície de 11nm a 20nm de comprimento, em intervalos regulares de 6nm a 10nm (COLLINS *et al.*, 1996).

Seu genoma é transcrito em dez RNAm, que codificam dez produtos protéicos virais específicos (COLLINS *et al.*, 1996). Duas grandes proteínas glicosiladas, G e F, são

encontradas na forma de espículas na superfície do envelope viral. Têm papel importante na resposta imune contra o vírus durante a infecção (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). A glicoproteína G é altamente glicosilada e é responsável pela adsorção do vírus à célula hospedeira (COLLINS *et al.*, 1996). A glicoproteína F é o maior componente de projeção da superfície externa do vírion (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). É sintetizada como precursor inativo F₀, que deve ser clivado proteoliticamente por uma protease extracelular, dando origem a duas subunidades. Esta clivagem gera uma terminação amino-hidrofóbica em F₁, que é responsável pela fusão do envoltório viral com a membrana da célula hospedeira, além da fusão entre uma célula infectada e uma célula adjacente. Isso permite a propagação direta do vírus entre células contíguas, evitando a ação de anticorpos circulantes e resultando na formação de células gigantes multinucleadas, os sincícios. A produção de uma enzima capaz de ativar F₀ é um importante determinante do tropismo celular e da virulência (COLLINS *et al.*, 1996). A pequena proteína hidrofóbica SH, antigamente denominada 1A, pode ser uma proteína de membrana, mas também é expressa na superfície de células infectadas pelo VSR (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). As proteínas da matrix, M e M2, são não-glicosiladas e estão localizadas internamente ao envelope viral. A primeira medeia a associação do nucleocapsídeo com o envelope nascente; a segunda, não tem função definida (COLLINS *et al.*, 1996). A nucleoproteína (N), a fosfoproteína (P) e a polimerase (L) estão associadas ao nucleocapsídeo viral. A nucleoproteína é a maior proteína estrutural do nucleocapsídeo; as outras duas parecem estar envolvidas com os processos de transcrição e replicação (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Duas proteínas são não-estruturais, NS1 e NS2, inicialmente designadas 1B e 1C, de funções desconhecidas (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). A Figura 1 mostra a representação esquemática do VSR.

O VSR é extremamente lábil, sendo sensível às variações de temperatura, pH e à ação de compostos químicos. Cerca de 90% da infectividade é perdida após cinco minutos a 55°C ou após 24 horas a 37°C. Somente 1% da infectividade é mantida quando o vírus é estocado a 4°C por uma semana. A adição de sais (1 M MgSO₄) aumenta sua sobrevivência por até quatro semanas nessa temperatura. Um único ciclo de congelamento e descongelamento lento pode ocasionar a perda de 50% a 100% da infectividade viral. Para sua preservação, o VSR deve ser congelado rapidamente e estocado a -70°C. A adição de glicerina ou sacarose ao meio de estocagem pode aumentar a sobrevivência do vírus congelado. O VSR é rapidamente desnaturado em pH baixo e seu pH ótimo é em torno de 7,5. Detergentes, como Triton X-100, deoxicolato de sódio a 0,1% e dodecil sulfato de sódio, e solventes, como clorofórmio e éter, podem inativar rapidamente o vírus (HALL; McCARTHY, 2000; TRISTRAM; WELLIVER, 1995).

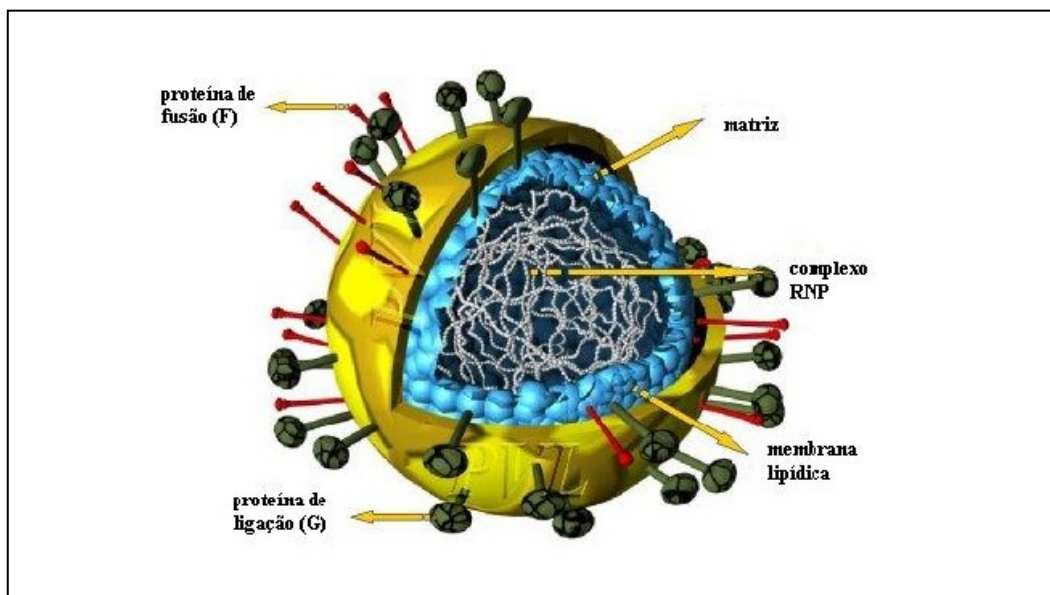


FIGURA 1 – Representação esquemática do vírus sincicial respiratório.

Fonte: www.bio.warick.ac.uk/easton/images/Diagrams/3d.jpg

1.3.3 Grupos Antigênicos

Durante muitos anos, o VSR foi considerado um microrganismo antigenicamente homogêneo. Em 1985, alguns autores observaram diferenças no comportamento de amostras do vírus em testes de neutralização *in vitro*, o que não foi observado quando as mesmas amostras foram examinadas *in vivo* (PRINCE *et al.*, 1985). No mesmo ano, dois trabalhos relataram a divisão do VSR em dois grupos distintos utilizando anticorpos monoclonais. Os grupos foram denominados 1 e 2 por Anderson *et al.* (1985) e A e B por Mufson *et al.* (1985), sendo esta última designação aceita atualmente.

O grupo A tem como protótipo a cepa “Long”, isolada em 1956 e o grupo B, a cepa 18537, isolada em 1962. Análise de amostras congeladas de diferentes continentes mostrou que os dois grupos já existiam há mais de 20 anos, podiam ocorrer durante um mesmo surto e que o subgrupo A era mais comum (ANDERSON *et al.*, 1985).

A principal variação antigênica foi observada na glicoproteína G; diferenças menores foram detectadas nas proteínas F, M, N e P (MUFSON *et al.*, 1985; TSUTSUMI *et al.*, 1988). A homologia de aminoácidos da proteína G entre os dois grupos é de aproximadamente 53,0%, enquanto que para a proteína F é de 91,0% (JOHNSON *et al.*, 1987). Dessa forma, as diferenças antigênicas detectadas com anticorpos monoclonais específicos dirigidos à proteína G têm sido utilizados para dividir o VSR em grupos A e B (MELERO *et al.*, 1997).

Diferenças estruturais também têm sido observadas entre os grupos. Hierholzer *et al.* (1994) relataram que a proteína P do grupo A tem maior peso molecular quando

comparada ao grupo B; variações pequenas foram observadas também em F e G, mas não o suficiente para afirmar diferenças entre os dois grupos.

Análises genômicas dos dois grupos têm mostrado que a divergência em sete proteínas virais é pequena (NS2, N, P e M2) ou moderada (NS1, SH e F), enquanto que a proteína G exibe 47,0% de diferença na sequência de aminoácidos (COLLINS *et al.*, 1996).

Atualmente, os grupos A e B do VSR têm sido subdivididos de acordo com a reatividade das cepas aos anticorpos monoclonais ou através de análise genômica. O grupo A tem sido subdividido em quatro a seis subgrupos e o B em dois a sete subgrupos (AKERLIND; NORRBY, 1986; ANDERSON *et al.*, 1991; CANE, 2001; CANE; PRINGLE, 1991; CANE *et al.*, 1994; CANE; PRINGLE, 1995; GARCÍA-BARRENO *et al.*, 1989; NAGAI *et al.*, 1993; SIQUEIRA *et al.*, 1991; SULLENDER *et al.*, 1998; SULLENDER *et al.*, 1993).

Sanz *et al.* (1994) estudaram, por análise genômica, isolados do grupo A obtidos em três continentes por 30 anos e relataram haver 26,0% de heterogeneidade na sequência de aminoácidos da proteína G. Entre amostras do grupo B, essa variabilidade é de aproximadamente 9,0% (CANE, 2001). Com relação ao gene codificador da proteína SH, Cane e Pringle (1991), mostraram haver pouca variação, com homologia de aminoácidos de 93,0% a 99,0% dentro dos subgrupos.

1.3.4 Epidemiologia

1.3.4.1 Prevalência

A ocorrência do VSR já foi estudada em várias partes do mundo. Ele tem sido identificado em prevalências que variam de 0,0% a 62,1% dos episódios de IRAs, prevalecendo normalmente entre todas as outras viroses, especialmente entre crianças hospitalizadas (ARRUDA *et al.*, 1991; CARBALLAL *et al.*, 2000; CHECON *et al.*, 2002; CHEW *et al.*, 1998; CINTRA *et al.*, 2001; CONSTANTOPOULOS *et al.*, 2002; DURIGON *et al.*, 2000; FARIÑA *et al.*, 2002; HAZLETT *et al.*, 1988; JAMJOOM *et al.*, 1993; KANEKO *et al.*, 2002; LAGOS *et al.*, 1999; LIN *et al.*, 2004; LINA *et al.*, 1996; LOSCERTALES *et al.*, 2002; MACEDO *et al.*, 2003; MELLO; PINHEIRO, 1986; MIYAO *et al.*, 1999; MOURA *et al.*, 2003; PORTES *et al.*, 1998; RODRIGUES *et al.*, 2004; SAVY *et al.*, 1996; SILVA, 1999; STRALIOTTO *et al.*, 2002; STRALIOTTO *et al.*, 2001; SUNAKORN *et al.*, 1990; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; TSAI *et al.*, 2001; VARDAS *et al.*, 1999; VIEIRA *et al.*, 2001; ZAMBRANO *et al.*, 1996). Quando são observados somente os casos de IRAs de etiologia viral, o VSR ocorre em 7,1% a 93,0% dos episódios (CHEW *et*

al., 1998; DURIGON *et al.*, 2000; HAZLETT *et al.*, 1988; LINA *et al.*, 1996; MIYAO *et al.*, 1999; MOURA *et al.*, 2003; PORTES *et al.*, 1998; RODRIGUES *et al.*, 2004; SAVY *et al.*, 1996; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SUNAKORN *et al.*, 1990; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; VIEIRA *et al.*, 2001).

Um levantamento de dados brasileiros realizado por Durigon *et al.* (2000) traz a prevalência do vírus entre os casos de IRAs infantis no Brasil. Na região norte, o VSR é o agente etiológico de 5,9% a 30,3% dos episódios; no nordeste, de 11,0% a 16,4%; no sudeste, o vírus está envolvido em 17,9% a 62,1% das IRAs em crianças; na região sul do país, em 5,8% a 52,3%. Vieira *et al.* (2001) observaram que, entre crianças de até 15 anos hospitalizadas com IVAI, havia um predomínio do VSR sobre todas as outras viroses (100:14) e sobre as bactérias (100:15).

1.3.4.2 Sazonalidade

As infecções provocadas por VSR ocorrem em epidemias anuais a intervalos regulares de tempo, sendo essa sazonalidade uma característica marcante do vírus. Os surtos são sinalizados por um aumento no atendimento de emergência de IVAI e, conseqüentemente, por um aumento no número total de crianças internadas com IRA (LAGOS *et al.*, 1999; NASCIMENTO *et al.*, 1991; ORELLANA, 2001; SUNAKORN *et al.*, 1990; SUTMÖLLER *et al.*, 1995). Nos meses de pico, o VSR pode ser responsável por até 85,0% das admissões por IVAI (VIEIRA *et al.*, 2001). Os períodos epidêmicos variam de acordo com o tipo de clima, começando independentemente em vários locais a cada ano, até mesmo em regiões de um mesmo país (GILCHRIST *et al.*, 1994).

Nos países de clima temperado, as epidemias causadas por VSR ocorrem principalmente nos meses de inverno; nos países tropicais, os padrões de ocorrência variam bastante com o local estudado, estando normalmente associados aos períodos chuvosos (SHEK; LEE, 2003; TRISTRAM; WELLIVER, 1995; VALDIVIA *et al.*, 1999).

Um trabalho realizado nos Estados Unidos com 74 laboratórios de diferentes regiões geográficas do país mostrou que os surtos ocorrem durante todo o inverno, podendo acontecer do final do outono até o início da primavera, com duração média de seis meses (GILCHRIST *et al.*, 1994). Essa mesma sazonalidade foi observada por Mufson *et al.* (1988) em outro estudo feito no mesmo país. Cerca de 2,0% das amostras detectadas positivas por Gilchrist *et al.* (1994) foram coletadas no verão, o que não ocorre com freqüência, sugerindo que o vírus pode circular na comunidade durante o ano inteiro.

Em outros países do hemisfério norte, Arábia Saudita (JAMJOOM *et al.*, 1993), França (LINA *et al.*, 1996) e Japão (KANEKO *et al.*, 2002; TSUTSUMI *et al.*, 1988), foi

descrito um padrão de ocorrência semelhante ao dos Estados Unidos. Em áreas tropicais desse hemisfério, foram descritos diferentes padrões. Em Singapura, os picos foram associados com altas temperaturas e baixa umidade (CHEW *et al.*, 1998). Na Tailândia, o VSR foi observado na maioria dos meses do ano, com exceção de abril, com detecção máxima no fim do verão e durante todo o inverno (SUNAKORN *et al.*, 1990).

No hemisfério sul, há uma grande variação na sazonalidade do vírus. Na África do Sul (MADHI *et al.*, 2003), Argentina (CARBALLAL *et al.*, 2000), Austrália (HIERHOLZER *et al.*, 1994) e Chile (AVENDAÑO *et al.*, 1999) o pico do VSR ocorre nos meses frios, coincidindo com o padrão de ocorrência de zonas temperadas do hemisfério norte. Já em Papua Nova Guiné, o VSR foi isolado em todos os meses do ano, com picos de ocorrência de março a outubro (períodos chuvosos) (HIERHOLZER *et al.*, 1994). Essa associação com a época das chuvas também foi observada em outros países tropicais como o Quênia (HAZLETT *et al.*, 1988) e temperados como Moçambique (LOSCERTALES *et al.*, 2002).

No Brasil, dados de diferentes estados ratificam essa variação. No Rio de Janeiro (NASCIMENTO *et al.*, 1991; SUTMÖLLER *et al.*, 1995) e em São Paulo (CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; VIEIRA *et al.*, 2001), os períodos epidêmicos ocorrem no outono e inverno, com raros casos no restante do ano. No Espírito Santo, o vírus foi identificado durante todo o ano, com exceção dos meses de agosto e dezembro (CHECON *et al.*, 2002; SILVA, 1999). No Rio Grande do Sul, a infecção pelo VSR aumenta nos meses de frio, podendo circular, mesmo em pequenos números, nos outros meses do ano (MACEDO *et al.*, 2003; STRALIOTTO, 1995; STRALIOTTO *et al.*, 2001; STRALIOTTO *et al.*, 2002). Na Bahia, o surto dura, em média, sete meses, com pico de maio a julho, coincidindo com a estação chuvosa (MOURA *et al.*, 2003). Essa correlação com as chuvas também foi observada no Pará (MELLO; SILVA, 1992).

1.3.4.3 Sexo

A grande maioria dos trabalhos relatam ser o sexo masculino o mais acometido pelas infecções causadas por VSR (CONSTANTOPOULOS *et al.*, 2002; JAMJOOM *et al.*, 1993; KANEKO *et al.*, 2002; LOSCERTALES *et al.*, 2002; MIYAO *et al.*, 1999; SIMÕES, 2003; STRALIOTTO, 1995; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SILVA, 1999; SUNAKORN *et al.*, 1990; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; TSAI *et al.*, 2001; VIEIRA *et al.*, 2001). Cintra (1997) observou haver um predomínio do gênero masculino em relação ao feminino (1,4:1), entretanto, as meninas foram associadas a casos mais graves. Uma discreta predominância do sexo feminino foi relatada por Chew *et al.* (1998), que encontraram uma proporção entre gênero masculino e feminino de 0,98.

1.3.4.4 Idade

O VSR é o principal agente viral no 1º ano de vida, havendo uma maior prevalência em menores de seis meses (CHEW *et al.*, 1998; CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; CONSTANTOPOULOS *et al.*, 2002; GLEZEN *et al.*, 1981; JAMJOOM *et al.*, 1993; KANEKO *et al.*, 2002; LIN *et al.*, 2004; LINA *et al.*, 1996; LOSCERTALES *et al.*, 2002; MIYAO *et al.*, 1999; MOURA *et al.*, 2003; SILVA, 1999; SIMÕES, 2003; STRALIOTTO, 1995; STRALIOTTO *et al.*, 2002). Durante o 1º ano de vida, 50,0% das crianças têm uma infecção primária por VSR; aos dois anos mais de 90,0% já foram infectadas (TRISTRAM; WELLIVER, 1995; VUJOVIC; MILLS, 2001). Quanto menor a idade do paciente, maiores são as chances de infecção grave por VSR (SILVA, 1999). A principal síndrome clínica encontrada em crianças jovens é a bronquiolite. Dagan *et al.* (1993) relataram a prevalência de VSR em 69,0% das crianças hospitalizadas com bronquiolite, das quais 92,0% tinham até seis meses de idade.

1.3.4.5 Mortalidade

Não existem estimativas precisas sobre a taxa de mortalidade das infecções causadas por VSR. Em crianças saudáveis de países desenvolvidos, essa taxa pode variar de 0,5% a 2,5% (COLLINS *et al.*, 1996); em países em desenvolvimento, ela pode alcançar os 6,0% (WEBER *et al.*, 1998). No Brasil a taxa de mortalidade oscila entre 0,0% e 0,5% (CINTRA, 1997; MIYAO *et al.*, 1999; MOURA *et al.*, 2003; VIEIRA *et al.*, 2001).

Alguns estudos têm demonstrado que crianças com doenças cardíacas congênitas e/ou doenças pulmonares crônicas representam um grupo de maior risco para infecções respiratórias virais (AUJARD; FAUROUX, 2002; WELLIVER, 2003). Alterações anatômicas e fisiológicas intensificariam as complicações das infecções por VSR nessas crianças (CABALKA, 2004).

A prematuridade é outro importante fator de risco para doença grave por VSR e, quando acompanhada de disfunções pulmonares, merece uma atenção maior (AUJARD; FAUROUX, 2002; WELLIVER, 2003). Lactentes prematuros têm significativamente menos imunoglobulina G (IgG) do que crianças nascidas a termo, uma vez que esse anticorpo é transferido passivamente da mãe para o feto no último trimestre da gravidez (AUJARD; FAUROUX, 2002). Além disso, o desenvolvimento incompleto das vias aéreas, com reduzida capacidade muscular e a imaturidade do sistema imune, da árvore brônquica e dos pulmões parecem contribuir para esse fato (AUJARD; FAUROUX, 2002; WELLIVER, 2003). As diferenças no volume (25mL *versus* 150mL-200mL) e peso dos pulmões (20g-25g *versus* 50g) e no diâmetro alveolar (32µm *versus* 150µm) entre crianças nascidas pré-termo (30

semanas de gestação) e a termo são substanciais (AUJARD; FAUROUX, 2002). Lactentes nascidos entre 33 e 35 semanas de gestação apresentam o maior risco, mais até do que crianças nascidas com menos de 32 semanas de gestação (HORN; SMOUT, 2003; WILLSON *et al.*, 2003). Uma explicação para tal fato seria a exposição desses lactentes ao VSR numa idade menos avançada, possivelmente devido a uma alta hospitalar mais rápida e a precauções menos rigorosas à exposição ambiental. Crianças nascidas após 36 semanas de gestação e com 37 ou mais não mostram diferenças significantes. Os alvéolos começam a formar-se entre 32 e 35 semanas de gestação, estando totalmente formados após 36 semanas (WILLSON *et al.*, 2003). Lactentes pré-termos com pelo menos uma hospitalização por VSR têm um maior risco para subseqüentes internações (SAMPALIS, 2003).

As viroses respiratórias podem causar doenças graves em imunocomprometidos. Uma variedade de condições pode estar associada, como câncer, transplante de órgãos e de medula óssea, síndrome da imunodeficiência humana (SIDA) e crianças em tratamento prolongado com corticosteróides, entre outras (AUJARD; FAUROUX, 2002; BODEY *et al.*, 1997; COUCH *et al.*, 1997; RAAD *et al.*, 1997; TAYLOR *et al.*, 2001; WELLIVER, 2003). Cerca de 40,0% a 80,0% desses pacientes que são infectados pelo VSR desenvolvem pneumonia e mais de 50,0% com IVAI pelo vírus morrem (AUJARD; FAUROUX, 2002). Em crianças imunodeficientes há uma persistente replicação do vírus nos pulmões (WELLIVER, 2003). Uma dificuldade maior é observada em pacientes com câncer, porque o tratamento da doença de base deve ser interrompido até a resolução da infecção viral (AUJARD; FAUROUX, 2002).

Nestas crianças, a taxa de mortalidade é bem mais elevada, alcançando os 36,0% em imunodeprimidos (COUCH *et al.*, 1997), 37,0% em cardiopatas e 44,0% em crianças com problemas pulmonares (COLLINS *et al.*, 1996).

1.3.4.6 Condições Sócio-Econômicas

Algumas condições sócio-econômicas podem ter influência na prevalência e gravidade das IVAI. Baixo nível de escolaridade, idade e tabagismo maternos, aglomeração e condições desfavoráveis de moradia, que são diretamente proporcionais à renda familiar, são importantes determinantes da ocorrência de doença. Crianças de baixo nível sócio-econômico têm, ainda, IVAI mais graves quando comparadas com crianças de melhor nível sócio-econômico (AUJARD; FAUROUX, 2002; GLEZEN *et al.*, 1981; LEADER; KOHLHASE, 2003; MONTO, 2004; NASCIMENTO-CARVALHO *et al.*, 2002; PRIETSCH *et al.*, 2002; SILVA, 1999; SIMÕES, 2003). Isso pode influenciar as taxas de hospitalização e mortalidade em países em desenvolvimento.

1.3.4.7 Variação dos Grupos e Subgrupos nas Epidemias

Ambos os grupos do VSR podem circular simultaneamente numa mesma epidemia, havendo variação no percentual de cada grupo segundo o surto e a localização geográfica (AKERLIND; NORRBY, 1986; ANDERSON *et al.*, 1991; CARBALLAL *et al.*, 2000; CANE *et al.*, 1994; CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; FLETCHER *et al.*, 1997; HENDRY *et al.*, 1989; HIERHOLZER *et al.*, 1994; KNEYBER *et al.*, 1996; LOSCERTALES *et al.*, 2002; MADHI *et al.*, 2003; McINTOSH *et al.*, 1993; MOURA *et al.*, 2003; MUFSON *et al.*, 1988; RUSSI *et al.*, 1989; SILVA, 1999; SIQUEIRA; NASCIMENTO, 1990; STRALIOTTO *et al.*, 1994; STRALIOTTO *et al.*, 2001). Há relatos de períodos epidêmicos com circulação de apenas um dos grupos (CARBALLAL *et al.*, 2000; TSUTSUMI *et al.*, 1988).

Num trabalho de 15 anos realizado em Rochester (Estados Unidos), 71,0% das amostras positivas para VSR pertenciam ao grupo A e 29,0%, ao grupo B. Em nove anos (padrão um), o grupo A foi fortemente predominante (83,0% a 100,0%); em quatro anos (padrão dois), as porcentagens de A e B foram relativamente iguais (40,0% a 60,0%); em dois anos (padrão três), B foi predominante (78,0% a 85,0%). Nos 15 anos, o padrão dominante de A ocorreu em um ou dois anos consecutivos, seguido por um ano com o 2º ou 3º padrão; o último padrão ocorreu somente em dois anos, separados por uma década (HALL *et al.*, 1990). O grupo A foi associado a infecção mais grave, com um maior número de crianças requerendo cuidados intensivos, o que coincide com os achados de McConnochie *et al.* (1990).

Silva (1999) relatou que 100,0% dos casos positivos coletados da unidade de terapia intensiva (UTI) eram do grupo A, bem como todos os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica. O grupo A foi diagnosticado cerca de sete vezes mais que o grupo B nesse trabalho. Entretanto, essa correlação entre grupo de VSR e gravidade da infecção não é uniforme entre os autores, havendo trabalhos que evidenciam uma maior patogenicidade do grupo B (CARBALLAL *et al.*, 2000; HORNSLETH *et al.*, 1998; STRALIOTTO *et al.*, 1994) e os que não atribuem diferenças quanto à gravidade das infecções provocadas pelos dois grupos (CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; FLETCHER *et al.*, 1997; KNEYBER *et al.*, 1996; McINTOSH *et al.*, 1993).

Estudo realizado em 14 laboratórios dos Estados Unidos e Canadá mostrou o isolamento de diferentes grupos e subgrupos do VSR no mesmo ano e em anos diferentes pelo mesmo laboratório, o que sugere que os surtos são localizados, e não fenômenos nacionais (ANDERSON *et al.*, 1991).

1.3.5 Transmissão

A transmissão do VSR ocorre por contato direto com secreções contaminadas em roupas ou objetos e, menos freqüentemente, através da aspiração de perdigotos (HALL; DOUGLAS, 1981; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). O vírus permanece infectante em secreções de vias aéreas por mais de seis horas, por cerca de 30 a 45 minutos em roupas, por aproximadamente 90 minutos em luvas de borracha e por 20 minutos nas mãos (HALL *et al.*, 1980). A transmissão em hospitais pediátricos deve ser controlada, principalmente em crianças com fatores de risco para doença grave. Esses pacientes, quando adquirem infecção nosocomial, apresentam hospitalização de duração prolongada e elevada taxa de mortalidade quando comparadas a crianças sem fatores de risco ou com doença adquirida na comunidade (LANGLEY *et al.*, 1997; MLINARIC-GALINOVIC; VARDA-BRKIC, 2000; THORBURN *et al.*, 2004). A transmissão ocorre principalmente através das mãos da equipe médica (COLLINS *et al.*, 1996; LANGLEY *et al.*, 1997).

1.3.6 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas das infecções causadas por VSR são dependentes da idade e de uma exposição prévia ao vírus, raramente sendo assintomáticas (McCARTHY; HALL, 2003; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). A doença geralmente começa com sinais e sintomas de um resfriado comum, com rinorréia, tosse e congestão nasal, podendo limitar-se ao trato respiratório superior. Quando isto não ocorre, três a cinco dias após o início dos sintomas começam a aparecer as manifestações de IVAI. As síndromes clínicas mais comuns são a bronquiolite e a pneumonia (TRISTRAM; WELLIVER, 1995).

Na bronquiolite, o estágio inicial da doença é seguido por dificuldade respiratória, com sinais de obstrução bronquiolar e sibilos (SANT'ANNA; D'ELIA, 1998). A ausculta do tórax pode mostrar, ainda, um tempo expiratório prolongado, creptações e roncos (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). A presença de creptações pode ser fator preditivo de uma piora clínica durante o curso de uma bronquiolite (MULHOLLAND *et al.*, 1990). A criança pode ficar irritada e insone. Inapetência e vômitos ocasionais podem ocorrer. Quando há febre, é geralmente baixa. Nos casos mais graves, aparece cianose, a freqüência respiratória pode chegar a 80 incursões respiratórias por minuto e há retração da parede torácica determinada pela contração dos músculos acessórios da respiração (GARCIA; SANT'ANNA, 2002). A saturação do oxigênio pode estar abaixo dos 90,0% (MULHOLLAND *et al.*, 1990). O exame radiológico pode ser normal ou pode revelar hiperinsuflação pulmonar ou áreas de atelectasia e hiperinsuflação (GARCIA; SANT'ANNA, 2002; TRISTRAM; WELLIVER, 1995).

Na pneumonia, após os sintomas de IVAS, surge tosse contínua seca ou produtiva, podendo haver febre baixa. O exame físico pode ser negativo ou revelar estertores. A dispnéia normalmente é proporcional ao tamanho da área pulmonar afetada. Nos casos mais graves, podem ocorrer insuficiência respiratória, com dispnéia intensa, cianose e alterações circulatórias e neurológicas. Nas radiografias de tórax, a imagem mais freqüente é a de infiltrado intersticial (LEMLE *et al.*, 2002).

1.3.7 Fisiopatologia

O período de incubação do VSR varia de dois a oito dias. Os olhos e as narinas são as principais vias de inoculação e a invasão viral acontece no trato respiratório superior. Aproximadamente 50,0% das infecções primárias acometem a porção inferior do sistema respiratório (McCARTHY; HALL, 2003), através da disseminação célula a célula e da aspiração de secreções infectadas (COLLINS *et al.*, 1996; TRISTRAM; WELLIVER, 1995).

Na bronquiolite, há necrose do epitélio bronquiolar após replicação viral. Conseqüentemente, ocorre resposta inflamatória com infiltrado peribronquiolar de linfócitos e macrófagos, edema da submucosa e tecidos adventícios e liberação excessiva de muco. Os restos celulares e o muco obstruem os bronquíolos (COLLINS *et al.*, 1996; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). A obstrução parcial acarreta o aprisionamento do ar e, em decorrência, há hiperinsuflação dos alvéolos. Se a obstrução for completa, instala-se atelectasia de absorção concomitantemente à hiperinsuflação (GARCIA; SANT'ANNA, 2002).

Na pneumonia, um infiltrado de células mononucleares torna a parede interalveolar mais espessa, podendo até preencher os espaços alveolares (COLLINS *et al.*, 1996). Podem ocorrer, ainda, alterações do epitélio de revestimento alveolar, que incluem edema, proliferação celular e, freqüentemente, formação de uma membrana hialina que cobre o epitélio alveolar (LEMLE *et al.*, 2002).

1.3.8 Resposta Imunológica do Hospedeiro

A recuperação da infecção pelo VSR é mediada pelas respostas imunes humoral e celular.

A resposta humoral é dirigida principalmente contra as glicoproteínas F e G do vírus e é influenciada pela idade do paciente e presença de anticorpos maternos (CANE *et al.*, 1996; COLLINS *et al.*, 1996). Em crianças de um a oito meses de idade, a quantidade de anticorpos produzida é 75,0% a 85,0% menor do que em crianças mais velhas. A resposta diminuída pode ser resultado de uma imaturidade do sistema imune e/ou de um efeito

supressor exercido pela presença de anticorpos maternos (COLLINS *et al.*, 1996; QUEIRÓZ *et al.*, 2002).

Pacientes hospitalizados com doença causada pelo VSR têm menos anticorpos circulantes contra o vírus quando comparados a pacientes com admissão não associada ao vírus (PIEDRA; JEWEL *et al.*, 2003). As imunoglobulinas circulantes são importantes na proteção de IVAI, mas têm pouco efeito no trato respiratório superior (TRS), provavelmente devido a uma insuficiente concentração no trato nasal somado a uma baixa avidéz para o vírus e reduzida resistência a enzimas proteolíticas. Além disso, a replicação do VSR no TRS pode ocorrer através do mecanismo célula a célula, que é menos acessível ao anticorpo circulante, sendo, assim, importante o estudo do papel protetor da resposta imune local (PLOTNICKY-GILQUIN *et al.*, 2000).

Os anticorpos secretórios podem ser detectados nas secreções nasais logo no início da infecção e começam a desaparecer após trinta dias de doença (JENSEN *et al.*, 1997). A proteção contra reinfecções por viroses respiratórias do trato superior tem sido tradicionalmente atribuída aos anticorpos secretórios. *In vitro*, essas imunoglobulinas têm falhado em neutralizar o VSR e isto pode ser responsável, pelo menos em parte, pela incompleta imunidade (COLLINS *et al.*, 1996).

Os anticorpos circulantes e secretórios são importantes na proteção contra reinfecções por VSR, entretanto, essa proteção é parcial e de curta duração. Após várias reinfecções a duração da imunidade tende a aumentar (COLLINS *et al.*, 1996; OGRA, 2004).

O papel da resposta imune celular na proteção e na patogênese da doença causada por VSR ainda não está completamente esclarecido. Camundongos desprovidos de timo só param de excretar o vírus após receberem administração de células T. A resposta celular parece ser importante na resolução da infecção (COLLINS *et al.*, 1996; SOUKUP; BECKER, 2003), porém atribui-se a ela e a células da imunidade natural a produção de substâncias com participação direta na resposta inflamatória ocasionada pelo vírus (HAEBERLE *et al.*, 2001; HOFFMAN *et al.*, 2004; NOAH *et al.*, 2002; OGRA, 2004; TAKEUCHI *et al.*, 1998; TRIPP *et al.*, 1999).

1.3.9 Profilaxia e Tratamento

A inativação do VSR com formalina, na década de 60, foi a primeira tentativa de prevenir as infecções causadas pelo vírus. A administração em crianças levou a doença mais grave após subsequente exposição ao vírus na comunidade, com aproximadamente 80,0% dos bebês de dois a sete meses vacinados requerendo hospitalização durante o surto de VSR (OTTOLINI; HEMMING, 1997). Desde então, diversas estratégias de vacinas vêm sendo

investigadas, como o uso de vírus vivo atenuado e vacinas construídas com subunidades das glicoproteínas F e G, acrescidas ou não de sistemas transportadores (KLINGUER-HAMOUR *et al.*, 2003; McCARTHY; HALL, 2003; PIEDRA; CRON; JEWEL, 2003; POWER *et al.*, 2003; TALAAT *et al.*, 2002; VUJOVIC; MILLS, 2001; WRIGHT *et al.*, 2000).

A imunoprofilaxia passiva é outra alternativa na prevenção das infecções por VSR. A administração de anticorpos monoclonais de rato humanizados, por via intramuscular, e de IgG policlonal humana, por via endovenosa, têm-se mostrado seguro e eficaz na profilaxia de doença grave em pacientes pertencentes ao grupo de risco (CABALKA, 2004; OTTOLINI; HEMMING, 1997; TOP JR., 1999; VUJOVIC; MILLS, 2001). Entretanto, devido ao alto custo, possíveis complicações pelo uso de imunoglobulina humana, forma de administração e interferência com vacinas vivas atenuadas, esse tipo de profilaxia só deve ser utilizada nos casos recomendados pela Academia Americana de Pediatria (FARIÑA *et al.*, 2002; OTTOLINI; HEMMING, 1997; VUJOVIC; MILLS, 2001).

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado a eficácia da ribavirina contra o VSR (OTTOLINI; HEMMING, 1997). Entretanto, apesar de mais de 30 anos de história, o mecanismo de ação dessa droga permanece incerto (GRACI; CAMERON, 2002). Além disso, necessita de administração inalatória contínua e apresenta toxicidade para o paciente e equipe médico-hospitalar (OTTOLINI; HEMMING, 1997). Efeitos genotóxico e citotóxico têm sido demonstrados em ratos (NARAYANA *et al.*, 2002). Desta forma, seu uso continua sendo debatido e os clínicos raramente usam a droga, a menos que a criança tenha uma relevante doença de base (VUJOVIC; MILLS, 2001).

O tratamento atual das infecções por VSR é baseado em medidas gerais, garantindo uma boa hidratação, alimentação e suporte de oxigênio, não sendo consenso o uso de corticóides, broncodilatadores e vitamina A (McCARTHY; HALL, 2003; OTTOLINI; HEMMING, 1997; VUJOVIC; MILLS, 2001).

1.3.10 Técnicas Diagnósticas

O “padrão ouro” no diagnóstico definitivo do VSR é o isolamento viral em cultivo celular (SIQUEIRA *et al.*, 1986; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Diversas linhagens celulares são permissivas ao vírus, como, por exemplo, as células epiteliais humanas HEp-2 (derivada de carcinoma laríngeo humano) e HeLa (célula de carcinoma cervical humano) (COLLINS *et al.*, 1996; PIEDRA *et al.*, 1997; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Outras células, como MDCK (derivada de rim de cachorro), RhMk (linhagem celular de rim de macaco Rhesus) e fibroblastos humanos, também podem ser utilizadas, mas normalmente apresentam sensibilidade menor que as anteriormente citadas (PIEDRA *et al.*, 1997; SHIH *et*

al., 1999; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). O cultivo celular, além de ser o método mais sensível no diagnóstico do VSR, permite a detecção de pequenas quantidades de vírus e disponibiliza um maior número de microrganismos, o que pode ser necessário quando uma análise posterior é requerida (HALONEN *et al.*, 1996; MOURA *et al.*, 2002). Devido à labilidade do VSR, o manuseio e transporte da amostra a ser diagnosticada por cultivo celular devem ser cuidadosos (COLLINS *et al.*, 1996; PIEDRA *et al.*, 1997; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). A manutenção de uma linhagem celular requer pessoal treinado, com considerável experiência e trabalho em tempo integral (TORTORA *et al.*, 2000). Além disso, as células devem ser mantidas livres da contaminação bacteriana e o acompanhamento da monocamada celular infectada pode durar até 21 dias (MOURA *et al.*, 2002; SIQUEIRA *et al.*, 1986; TORTORA *et al.*, 2000).

Os sistemas de detecção de antígenos virais a partir de secreções respiratórias fornecem resultados rápidos e apresentam sensibilidade e especificidade comparáveis ao isolamento viral. São menos trabalhosos, podem ser utilizados em amostras expostas a temperaturas deletérias à viabilidade do VSR para cultivo celular e permitem a detecção do vírus num período mais avançado da infecção (TRISTRAM; WELLIVER, 1995; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). O uso de anticorpos monoclonais aumenta acentuadamente a sensibilidade desses métodos e propicia o fornecimento contínuo de reagentes de especificidade definida (CUBIE *et al.*, 1990; SIQUEIRA *et al.*, 1993). O Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) e a Imunofluorescência (IF) são as técnicas mais utilizadas e estão disponíveis sob a forma de kits comerciais (COLLINS *et al.*, 1996; PIEDRA *et al.*, 1997). São utilizados isolados ou em conjunto com o isolamento viral para a confirmação dos resultados e caracterização antigênica.

A IF apresenta sensibilidade de 80,0% a 97,0% em relação à cultura e sua especificidade é de 90,0% (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). O exame das células epiteliais permite um controle de qualidade da amostra. Entretanto, a presença de bactérias, o excesso de muco ou restos celulares podem influenciar a reação, sendo necessário um microscopista experiente e um bom microscópio de fluorescência para uma interpretação fidedigna (HALONEN *et al.*, 1996; MOURA *et al.*, 2002; PIEDRA *et al.*, 1997; TRISTRAM; WELLIVER, 1995).

O ELISA não necessita de células intactas, permite o teste de várias amostras ao mesmo tempo e sua leitura é objetiva (HALONEN *et al.*, 1996; SIQUEIRA *et al.*, 1993). Entretanto, impossibilita uma avaliação da qualidade da amostra e pode apresentar alterações na presença de muco espesso (PIEDRA *et al.*, 1997).

Apesar da semelhança entre os resultados obtidos com as duas técnicas, a IF tem apresentado maior sensibilidade, sendo considerada como o método de referência no diagnóstico rápido do VSR (GRANDIEN *et al.*, 1985; SIQUEIRA *et al.*, 1986).

As amostras respiratórias mais freqüentemente utilizadas para a detecção do VSR incluem swabs nasal e orofaríngeo, lavado e aspirado nasofaríngeos. O aspirado nasofaríngeo fornece um material rico em células humanas, adequado para análise, além de permitir uma técnica de coleta menos desconfortável para o paciente (AHLUWALIA *et al.*, 1987).

Os diagnósticos sorológicos também estão disponíveis através de vários métodos, sendo necessária a coleta de sangue na fase aguda e na fase de convalescença para a comparação dos níveis de anticorpos séricos. São mais utilizados em estudos epidemiológicos (HALONEN *et al.*, 1996). A pesquisa de IgM anti-VSR em aspirados nasofaríngeos, apesar de pouco utilizada, constitui uma técnica diagnóstica suplementar à detecção do antígeno. Essa imunoglobulina persiste por até dois meses, sendo útil no exame de crianças num período tardio da infecção (JENSEN *et al.*, 1997).

O domínio da biologia molecular possibilitou outros métodos diagnósticos para as infecções por VSR. A técnica da RT-PCR permite a detecção de quantidades mínimas de RNA, a caracterização dos grupos antigênicos do vírus, fornece resultados rápidos e apresenta sensibilidade e especificidade semelhantes à IF (AKHTAR *et al.*, 1999; FREYMUTH *et al.*, 1995; GASPARINI *et al.*, 2004; GOTTSCHALK *et al.*, 1996; GUEUDIN *et al.*, 2003; HALONEN *et al.*, 1996; HENKEL *et al.*, 1997; ONG *et al.*, 2001; PATON *et al.*, 1992; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). O método multiplex RT-PCR é capaz de detectar e subtipar conjuntamente diferentes vírus em uma mesma amostra clínica respiratória (STOCKTON *et al.*, 1998). A hibridização de ácido nucléico é outra técnica utilizada para identificar VSR em cultura de células ou para demonstração dos produtos da PCR (HALONEN *et al.*, 1996; SULLENDER *et al.*, 1990; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Apesar das vantagens, essas técnicas são dispendiosas, não sendo utilizadas na rotina diagnóstica (HALONEN *et al.*, 1996; TRISTRAM; WELLIVER, 1995).

A escolha da técnica a ser empregada na pesquisa do VSR depende das instalações do laboratório, do número e tipo de amostras testadas, volume dessas amostras, além da disponibilidade de equipamentos e reagentes necessários e de pessoal treinado (HALONEN *et al.*, 1996; HALSTEAD *et al.*, 1990).

O diagnóstico das infecções causadas por VSR, independente do método utilizado, é de suma importância no armazenamento de dados epidemiológicos, úteis na elaboração de programas de controle e prevenção dessas doenças, além de orientar a instituição de condutas terapêuticas adequadas e reduzir o número de prescrições desnecessárias de antibióticos.

Estudo feito por Savy *et al.* (1996) mostrou o estabelecimento do tratamento com antibióticos em 61,2% de crianças menores de quatro anos, internadas com IRA baixa. Em 37,4% desses pacientes o diagnóstico virológico foi posteriormente confirmado, havendo um predomínio do VSR em 78,8% dos casos.

1.3.11 Importância do Estudo

Diante da falta de informações locais, torna-se necessário a realização desse trabalho no sentido de se obter dados sobre a ocorrência das infecções por VSR em crianças atendidas em hospital da cidade de Fortaleza, bem como observar a sobrevivência viral após armazenamento em condições desfavoráveis.

Uma série de questionamentos poderão ser respondidos após esse estudo: Seria a prevalência das infecções por VSR em crianças atendidas em hospital de Fortaleza semelhante à observada em outros locais do Brasil e do mundo? Existe um padrão de sazonalidade na região? Há uma co-circulação dos grupos antigênicos do vírus nos períodos epidêmicos estudados? Qual o perfil clínico dessas infecções? Qual o perfil sócio-econômico da população afetada? O armazenamento do VSR a -20°C leva a completa perda da infectividade viral? Espera-se que a epidemiologia das IRAs causadas por VSR em Fortaleza seja semelhante à observada em outros estudos até então realizados, entretanto, nada se pode afirmar.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

✓ Conhecer o perfil epidemiológico das infecções causadas por VSR em crianças atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), na cidade de Fortaleza – Ceará, no período de janeiro de 2001 a julho de 2004.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Verificar a prevalência do VSR em casos de IRAs em crianças atendidas em ambulatórios, emergência ou enfermarias do HIAS;

- ✓ Descrever a existência de um padrão de sazonalidade do VSR em Fortaleza;

- ✓ Traçar um perfil clínico dessas infecções;

- ✓ Analisar dados sócio-econômicos das crianças infectadas por VSR;

- ✓ Observar a ocorrência dos grupos antigênicos (A e B) do VSR nos períodos epidêmicos de 2003 e 2004;

- ✓ Determinar a taxa de isolamento do VSR em cultura de células HEp-2 a partir de secreções nasofaríngeas coletadas em 2002, 2003 e 2004 e estocadas a -20°C .

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

3.1.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado na cidade de Fortaleza (CE) e sua região metropolitana composta pelos municípios de Aquiraz, Caucaia, Chorozinho, Eusébio, Guaiúba, Horizonte, Itaitinga, Maracanaú, Maranguape, Pacajus, Pacatuba e São Gonçalo do Amarante. Fortaleza está localizada no litoral do Ceará e tem como limites o oceano Atlântico ao norte, as cidades de Pacatuba, Eusébio, Maracanaú e Itaitinga ao sul, Aquiraz e o oceano Atlântico a leste e Caucaia a oeste, compreendendo uma área territorial de 313,14Km². Fortaleza apresenta clima tropical, com umidade relativa média do ar de 77,0% e temperatura média anual em torno de 27°C. De acordo com os dados do censo populacional de 2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a cidade abriga uma população de 2.141.402 habitantes, cuja distribuição por faixa etária é apresentada na Tabela 1

TABELA 1 – Distribuição da população de Fortaleza por faixa etária.

Faixa etária	População
0 a 4 anos	204.402
5 a 9 anos	206.078
10 a 19 anos	454.927
20 a 29 anos	400.640
30 a 39 anos	339.951
40 a 49 anos	230.307
50 a 59 anos	144.866
> 60 anos	160.231
Total	2.141.402

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; Censo Demográfico 2000.

Os pacientes do estudo foram selecionados no HIAS, localizado na cidade de Fortaleza. O HIAS é o maior hospital público especializado em pediatria do estado, realizando, em média, 8615 atendimentos médico-ambulatoriais, 4475 emergenciais e 613 internações, mensalmente. Três setores foram utilizados para seleção dos pacientes: ambulatorios, serviço de emergência (consultório de pronto atendimento e sala de observação), enfermarias (sala de reanimação, enfermarias do serviço de pronto atendimento

– SPA –, enfermarias dos blocos A - bebês de 0-3 meses – D – cirurgia – E – pneumologia - e unidade de terapia de urgência - UTU).

3.1.2 Questões Éticas

Esse estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS em 12 de junho de 2000 (Ofício nº 08/00).

3.1.3 Tipo de Estudo

Este foi um estudo do tipo observacional, analítico, transversal, realizado por um período de 43 meses, de janeiro de 2001 a julho de 2004.

3.1.4 Pacientes

A seleção dos pacientes foi baseada nos seguintes critérios de inclusão:

- ✓ Crianças atendidas nos ambulatórios, serviço de emergência e enfermarias do HIAS;
- ✓ Quadro clínico compatível com doença das vias aéreas superiores e/ou inferiores;
- ✓ Tempo de doença inferior a sete dias;
- ✓ Presença de secreção nasofaríngea;
- ✓ Obtenção de consentimento escrito do responsável pela criança (Anexo I).

3.2 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados ficou sob responsabilidade da mestrandia, da orientadora e de alunos de medicina. Esta coleta ocorreu de três a cinco dias por semana, no período da manhã.

A média mensal do índice pluviométrico foi obtida da Fundação Cearense de Meteorologia (FUNCEME).

3.2.1 Coleta do Material

O espécime clínico utilizado foi a secreção de nasofaringe, obtida através de aspiração, utilizando-se uma sonda uretral ou retal número 4, 6 ou 8 acoplada a uma seringa de 20mL, segundo a técnica de Gardner & McQuillin, 1980. A sonda era introduzida em uma das narinas até a altura da nasofaringe (aproximadamente metade da distância compreendida entre o nariz e o ouvido da criança). Caso não fosse coletado material suficiente (em torno de 1mL), esse procedimento era repetido na outra narina (Figura 2). Após a coleta, a sonda e a seringa eram guardadas na embalagem plástica da seringa identificada com o nome da

criança. O material era acondicionado em caixa de isopor contendo gelo reciclável e, no prazo máximo de 4 horas, era transportado para o Laboratório de Virologia, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, onde ficava sob refrigeração a 4°C até seu processamento.

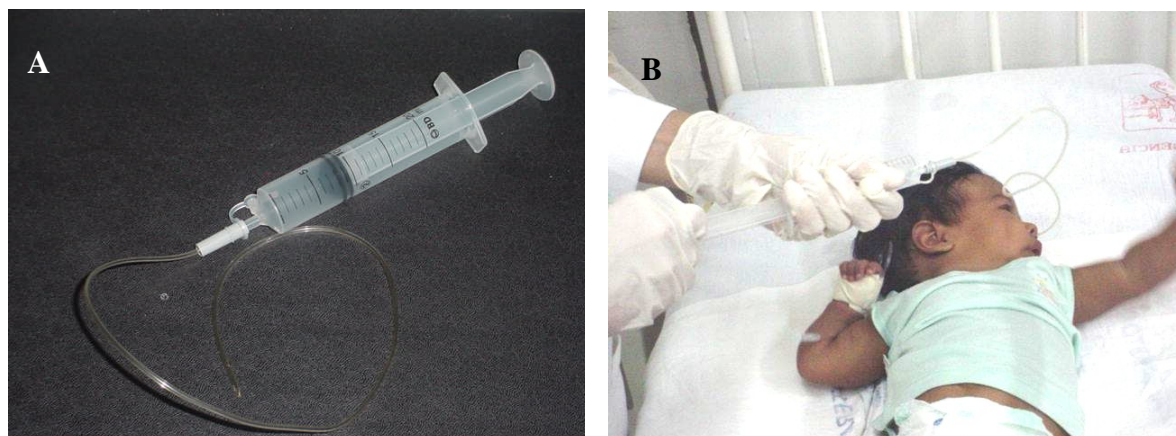


FIGURA 2 – Coleta dos aspirados de nasofaringe. A – Material utilizado na coleta; B – Técnica de coleta.

3.2.2 Entrevista e Preenchimento da Ficha Epidemiológica

O responsável pela criança, após ser informado sobre os objetivos do trabalho e os procedimentos necessários para realização da coleta, assinava o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I) e era entrevistado para preenchimento da ficha epidemiológica (Anexo II). Alguns dados, como exame físico, aspectos clínicos, exames realizados e tratamento instituído, eram obtidos através do prontuário dos pacientes, da folha de observação ou do médico responsável pelo atendimento.

3.3 PROCESSAMENTO DO MATERIAL

No máximo seis horas após a coleta, as secreções de nasofaringe eram colocadas em um tubo de centrífuga de poliestireno, com capacidade para 15mL, contendo 3mL de Meio Essencial Mínimo com sais de Earle (MEM-E), adicionado de penicilina-estreptomicina, glutamina e bicarbonato de sódio. Para facilitar a quebra do muco e liberar as células presentes nessas secreções, as amostras eram homogeneizadas através de movimentos de aspiração e ejeção da solução. Esse procedimento era realizado com o auxílio de uma pipeta de Pasteur conectada a uma pêra de aspiração. Uma alíquota de aproximadamente 1mL de material diluído era colocada em criotubos e armazenada a -20°C, para posterior análise e cultivo celular. Os tubos contendo o restante da secreção diluída eram, então, centrifugados a 1500rpm (400xg), por 10 minutos, em temperatura ambiente. O sobrenadante era armazenado a -20°C para isolamento viral e estudos posteriores. O sedimento era diluído em tampão salina

fosfato (PBS), em quantidade variável de acordo com o volume do sedimento. A solução homogeneizada como descrito anteriormente era, então, dispensada em lâminas para imunofluorescência indireta (IFI). O número de lâminas para cada amostra dependia da quantidade de sedimento. Em geral, preparavam-se três lâminas: uma com dois orifícios centrais preenchidos com o sedimento diluído (lâmina da triagem), para seleção dos casos positivos para vírus, e duas com oito círculos laterais contendo as células (lâminas específicas), para identificação do vírus. A secagem das lâminas ocorria na estufa e a fixação, em acetona a 4°C por 10 minutos. Após evaporação da acetona, as lâminas eram estocadas a -20°C até serem submetidas à reação de IFI. O esquema de processamento das amostras é visto na Figura 3.

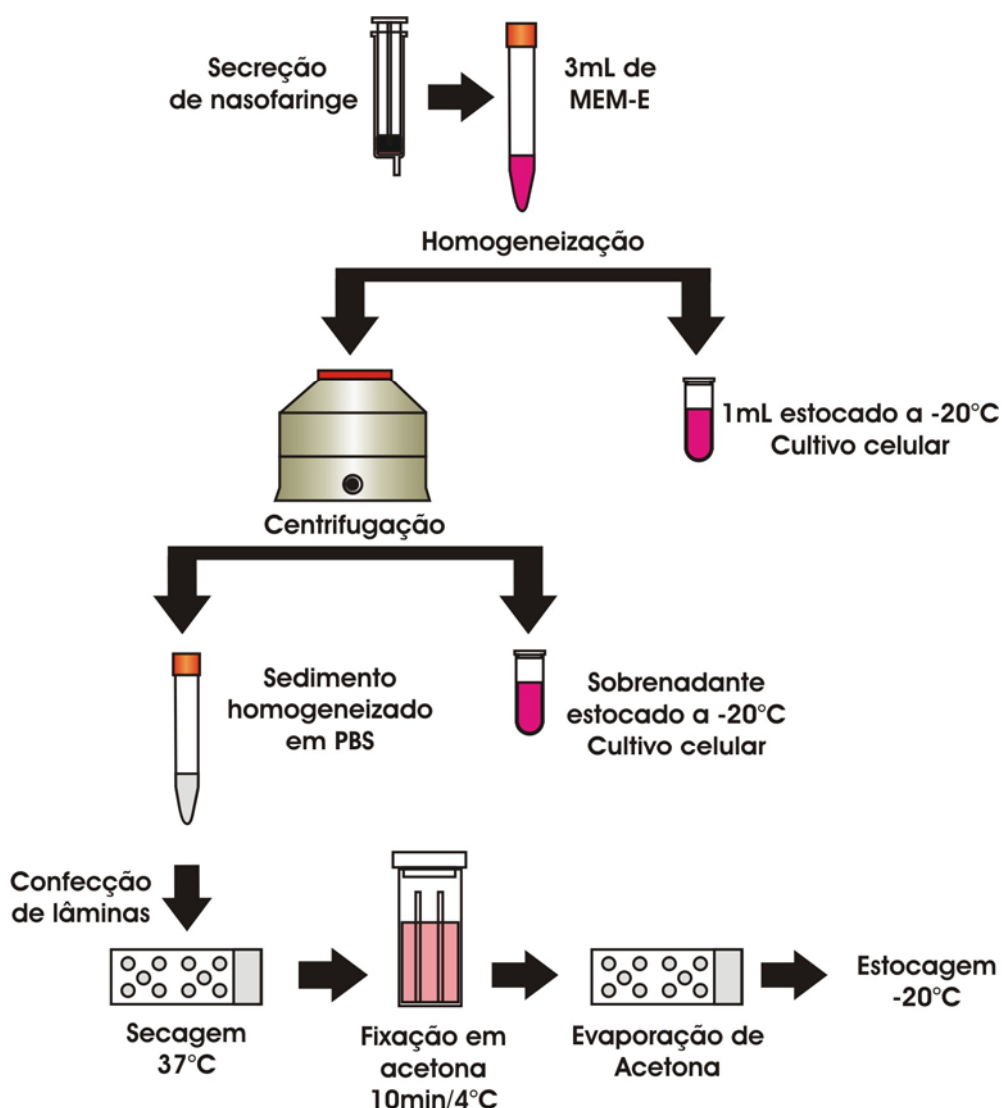


FIGURA 3 – Fluxograma do processamento das amostras.

3.4 REAÇÃO DE IMUNOFLORESCÊNCIA INDIRETA

O método de IFI era empregado como diagnóstico rápido das IRAs virais. Utilizava-se o “Respiratory Panel 1 Viral Screening & Identification Kit” (Chemicon International Inc.), que é destinado à identificação qualitativa de VSR, adenovírus, influenza A e B e parainfluenza 1, 2 e 3.

Após retirada das lâminas do freezer, as mesmas eram submetidas a novo processo de secagem. Na lâmina da triagem, adicionava-se 13 μ L de uma mistura de anticorpos monoclonais (AcM) contra os vírus identificados pelo kit, em um dos poços e, no outro, 13 μ L de anticorpo de camundongo normal, que servia como controle negativo da reação. As lâminas eram incubadas em câmara úmida, a 37°C, por 30 minutos. A seguir, elas eram lavadas com PBS-Tween por 4 minutos e submetidas à secagem na estufa. O segundo anticorpo (anticorpo de cabra anti-IgG de camundongo conjugado à fluoresceína) era, então, adicionado a cada orifício. O tempo e as condições de incubação eram os mesmos da etapa anterior. Após a secagem final das lâminas, elas eram cobertas com óleo de montagem do próprio “kit”, montadas com uma lamínula e observadas em um microscópio de imunofluorescência da marca Olympus, modelo BX-40. Considerava-se como resultado positivo para VSR a presença de inclusões fluorescentes características no citoplasma das células do aparelho respiratório (Figura 4).

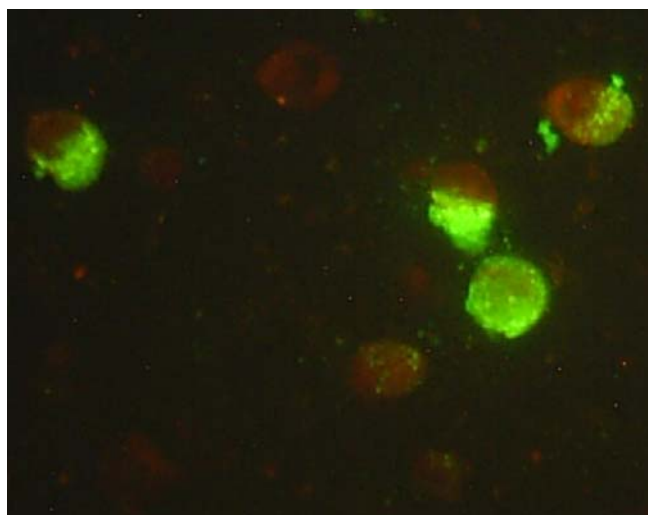


FIGURA 4 – Células positivas e negativas coradas por IFI.

As amostras positivas nessa etapa eram submetidas a uma nova IFI, para identificação do vírus causador da infecção. Nessa parte, utilizava-se uma das lâminas específicas, adicionando a cada um dos poços 13 μ L de AcM específicos contra os sete vírus identificados pelo “kit”. No oitavo círculo da lâmina era realizado o controle negativo da

reação. A metodologia utilizada nessa reação de IFI seguiu a mesma padronização descrita anteriormente. As amostras positivas para VSR eram caracterizadas antigenicamente. O esquema da IFI é mostrado na Figura 5.

O processamento periódico de lâminas positivas e negativas fornecidas pelo “kit” servia como controle de qualidade da IFI.

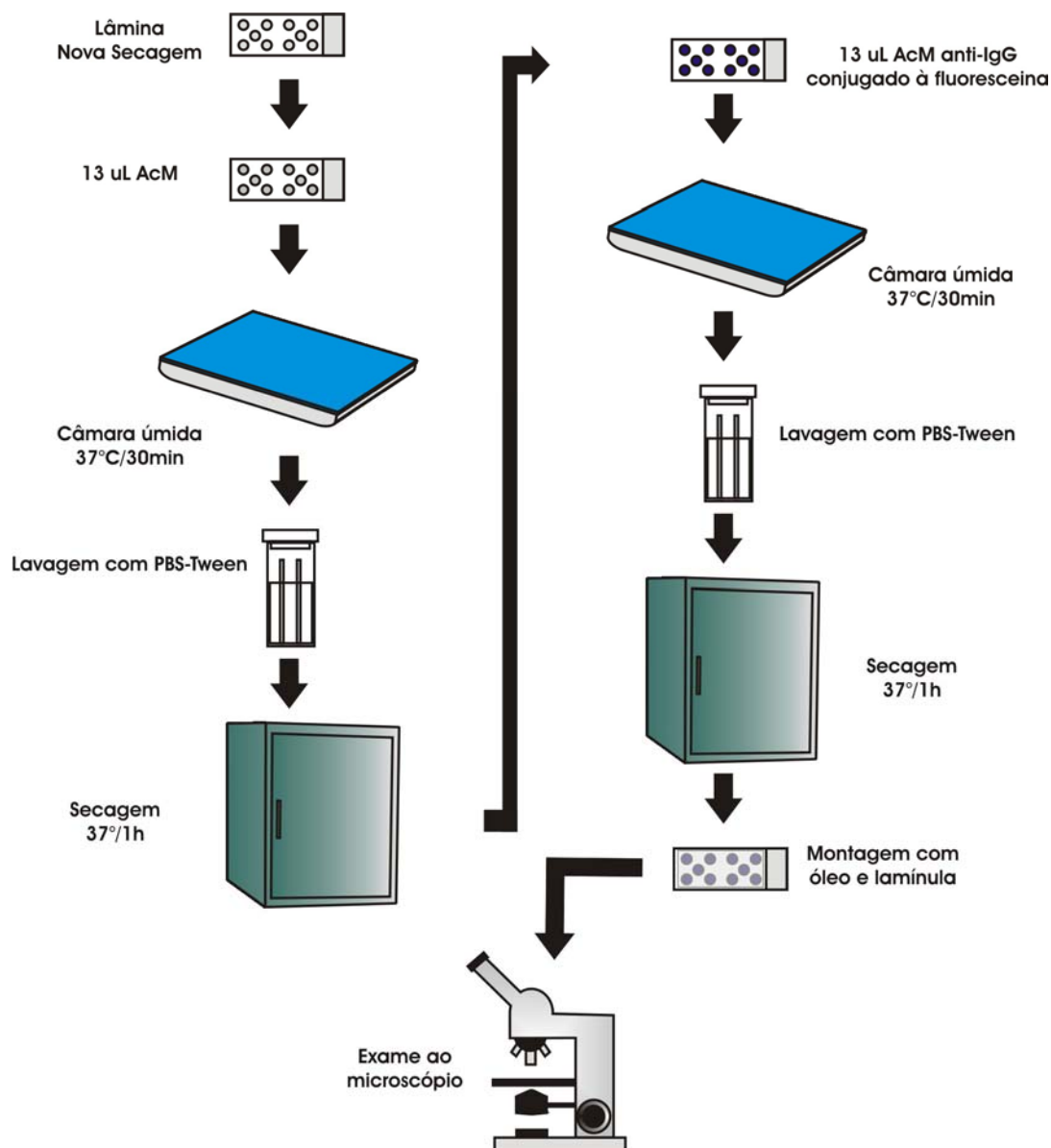


FIGURA 5 – Fluxograma da IFI.

3.4.1 Caracterização dos Grupos A e B

Amostras coletadas nos anos de 2003 e 2004 foram caracterizadas antigenicamente no Laboratório de Vírus Respiratórios da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) do Rio de Janeiro, utilizando AcM específicos para cada grupo (A e B) que reconhecem epítomos

existentes na proteína F do VSR. A técnica utilizada foi também a IFI, seguindo-se as etapas já descritas, substituindo os anti-soros pelos monoclonais específicos, anti-VSR A (clone 92-11C) e anti-VSR B (clone 102-10B), diluídos em PBS a 1/30; o segundo anticorpo utilizado era anti-IgG de camundongo diluído em preto de naftaleno a 1/100.

3.5 ISOLAMENTO VIRAL

Espécimes clínicos coletados em 2002, 2003 e 2004, estocados a -20°C , foram inoculados em monocamadas de células HEP-2, derivada de carcinoma laríngeo humano. Essa linhagem celular contínua foi enviada pelo Laboratório de Vírus Respiratórios da FIOCRUZ-RJ.

O isolamento viral em cultura celular era realizado conforme descrito em Moura (2001). As células recebidas eram mantidas em MEM-E, com penicilina-estreptomicina, glutamina e bicarbonato de sódio a 10,0% de soro bovino fetal (SBF) em garrafas de 25cm^2 . A troca do meio era realizada diariamente enquanto a monocamada não estava completa. Quando isto ocorria, realizava-se a tripsinização da mesma, para novas passagens dessas células para frascos semelhantes, para confecção de tubos ou para congelamento em nitrogênio líquido. Uma alíquota de $200\mu\text{L}$ de aspirado nasofaríngeo era inoculada em um tubo contendo uma monocamada de células HEP-2 com 80,0% de confluência. Imediatamente antes da inoculação, o meio de cultura era retirado e as células lavadas com solução salina. Para facilitar a adsorção viral, o tubo era colocado em estufa a 37°C . Após um período de 30 minutos, adicionava-se 1mL de MEM-E a 2,0% de SBF. O tubo era incubado em estufa com temperatura variando de 33°C a 35°C e observado diariamente para detecção de ECP (Figura 6). A troca do meio de cultura ocorria em dias alternados. A monocamada que não apresentasse ECP dentro de sete dias era raspada e re-inoculada em um novo tubo. A observação era feita por mais 14 dias. Tubos contaminados por bactérias ou fungos ou com descolamento espontâneo da monocamada eram descartados e uma re-inoculação da amostra era realizada posteriormente. Quando o ECP se manifestava em 70,0% da monocamada, a mesma era raspada. As células raspadas em meio de cultura eram centrifugadas a 1500rpm (400xg) durante 5 minutos. O sobrenadante era armazenado em freezer a -20°C . O sedimento era utilizado para preparação de lâminas para detecção de antígenos virais, através da técnica de IFI, já descrita anteriormente. As amostras positivas eram inoculadas em garrafas para cultivo celular de 25cm^2 para obtenção de maior isolamento viral. Amostras que não apresentassem ECP em 21 dias eram submetidas à IFI para confirmação do resultado negativo.

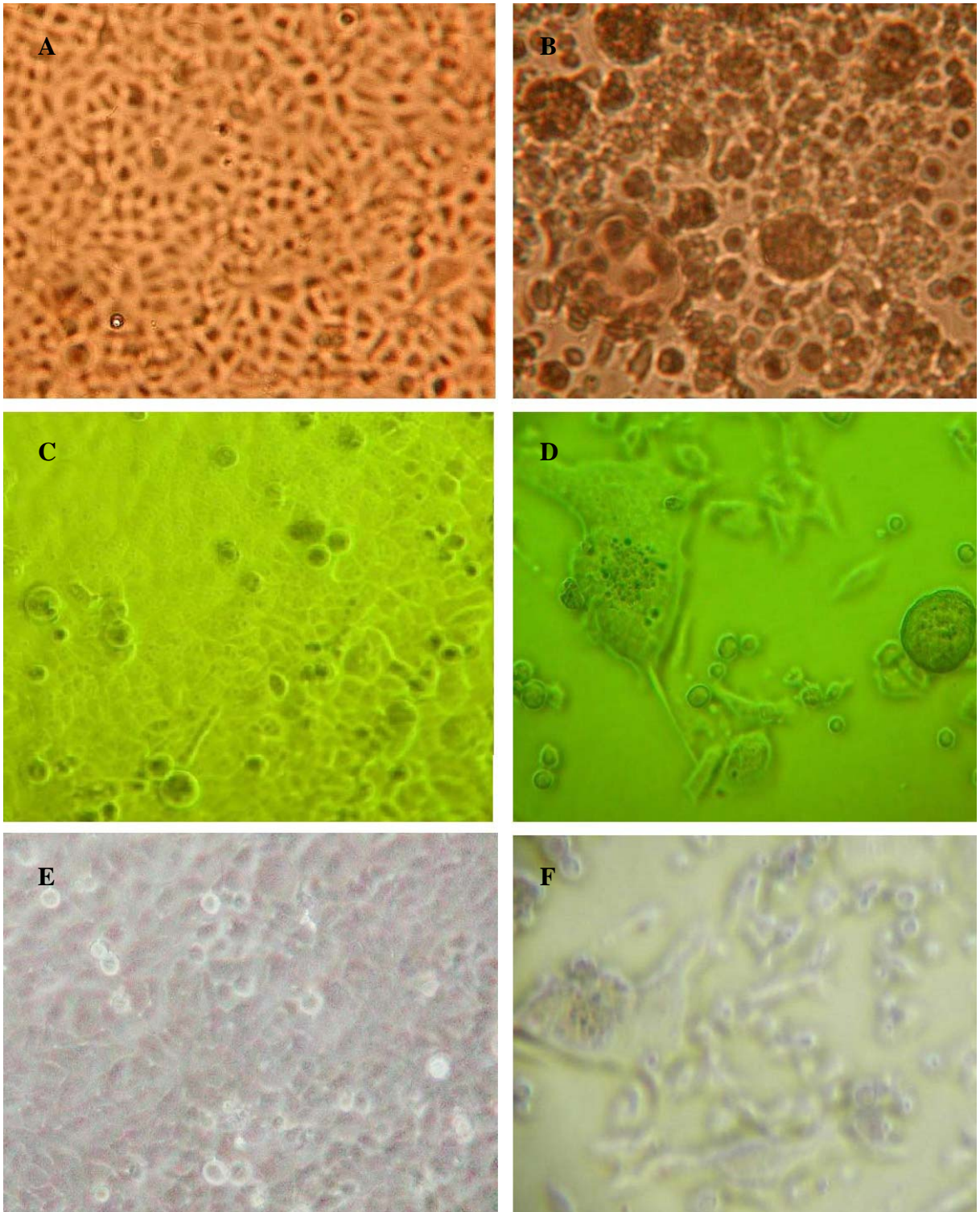


FIGURA 6 – Monocamadas de células HEp-2. A e B – Monocamadas de células HEp-2 não-infectada e infectada com VSR, respectivamente, em filtro marrom. C e D – Monocamadas de células HEp-2 não-infectada e infectada com VSR, respectivamente, em filtro verde. E e F – Monocamadas de células HEp-2 não-infectada e infectada com VSR, respectivamente, em filtro cinza.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas estatísticos SSPS para Windows versão 10.0 e Epi-Info 6.04d.

Para a análise descritiva dos dados foram utilizados gráficos e tabelas, e no caso de variáveis contínuas empregaram-se medidas resumo.

A correlação de Serman foi utilizada para analisar a relação entre os casos de infecção por VSR e o índice pluviométrico.

A análise do setor de procedência das amostras foi realizada através do teste de qui-quadrado de Pearson (χ^2).

O teste exato de Fisher foi utilizado para verificar associações entre duas variáveis categóricas dicotômicas, teste de Shapiro-Wilk e teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar normalidade na distribuição de variáveis contínuas, teste de Mann-Whitney no caso de não normalidade da distribuição.

Foram estimados riscos relativos e seus respectivos intervalos com 95,0% de confiança.

O nível de significância estatística de 5,0% foi utilizado para todos os testes.

3.7 SOLUÇÕES, REAGENTES E ANTICORPOS UTILIZADOS

SOLUÇÃO DE PBS 10X CONCENTRADO

NaCl ----- 80g
KH₂PO₄ ----- 2g
Na₂HPO₄ ----- 21g
KCl ----- 2g
Água destilada qsp ----- 1000mL

Dissolver as substâncias na água destilada. Ajustar o pH para 7,2. Esterilizar por autoclavagem. Diluir esta solução em água destilada estéril a 1/10.

SOLUÇÃO DE PRETO DE NAFTALENO A 0,1%

Preto de naftaleno ----- 0,1g
PBS ----- 100mL

Esterilizar por autoclavagem.

SOLUÇÃO DE TRIPSINA A 2,5g/L (Sigma)

SOLUÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO A 0,9% (Farmace)

SORO BOVINO FETAL (SBF) inativado, estéril, isento de *Mycoplasma* (Cultilab)

MEIO ESSENCIAL MÍNIMO (MEM)

MEM (Gibco) com sais de Earle, sem L-glutamina, sem bicarbonato de sódio ----- 9,4g
L-glutamina a 2% (Gibco), pH 7,3 ----- 10mL
Solução de penicilina-estreptomicina (Gibco) 10000U/mL de penicilina G sódica
e 10000µg/mL de sulfato de estreptomicina em 0,85% de salina ----- 10mL
Bicarbonato de sódio P.A. a 10% (Dinâmica) ----- 7mL
Água Milli-Q qsp ----- 1000mL
Dissolver as substâncias descritas em água Milli-Q estéril. Ajustar o pH para 7,2-7,4.
Esterilizar por filtração.

MEIO DE CONGELAMENTO

SBF ----- 200mL
Solução de glicerol (Sigma) ----- 100mL
MEM-E qsp ----- 1000mL
Misturar as soluções.

“RESPIRATORY PANEL 1 VIRAL SCREENING & IDENTIFICATION KIT” (Chemicon International Inc.)

ANTICORPOS MONOCLONAIS (fluido ascítico de camundongo), clones 92-11C e 102-10B, específicos para os grupos A e B de VSR, respectivamente, reidratados com 0,3mL de água destilada estéril. Produzidos pelo Center for Disease Control (CDC) Atlanta, Georgia, EUA e cedidos pelo Laboratório de Vírus Respiratórios da FIOCRUZ-RJ.

SORO IMUNE DE COELHO anti-IgG de camundongo conjugado com isotiocianato de fluoresceína (Dako). Cedido pelo Laboratório de Vírus Respiratórios da FIOCRUZ-RJ.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Durante os 43 meses de estudo, 1950 crianças com IRAs foram incluídas no estudo, sendo 569 (29,2%), 485 (24,9%), 539 (27,6%) e 357 (18,3%) nos anos de 2001, 2002, 2003 e 2004, respectivamente. Em 2004, a coleta de amostras só foi realizada até o mês de julho, o que explica a diminuição no número de espécimes clínicos analisados neste ano.

Do total de 1950 pacientes, 908 (46,6%) foram atendidos nos ambulatórios, 748 (38,3%) no serviço de emergência (consultório de pronto atendimento e sala de observação) e 294 (15,1%) nas enfermarias (sala de reanimação, enfermarias do SPA, enfermarias dos blocos A, D, E e UTU) (Tabela 2). O atendimento ambulatorial no HIAS foi suspenso em outubro de 2003, uma vez que esse tipo de assistência foi repassada para os postos de saúde do município, permanecendo apenas os ambulatórios de especialidades.

TABELA 2 – Distribuição anual de coleta de amostras de acordo com o setor de origem.

Ano de coleta	Setor de coleta da amostra			Total
	Ambulatórios *	Emergência	Enfermarias	
2001	321	85	163	569
2002	323	137	25	485
2003	264	215	60	539
2004 **	-	311	46	357
Total	908	748	294	1950

* O atendimento neste setor só foi realizado até outubro de 2003.

** A coleta de amostras foi realizada até julho 2004.

Em relação ao sexo dos pacientes, foi verificada uma predominância do sexo masculino (53,1%). A proporção masculino/feminino foi de 1,13:1 (Tabela 3).

TABELA 3 – Distribuição da população de estudo segundo o sexo.

Sexo	Nº	%
Masculino	1036	53,1
Feminino	914	46,9
Total	1950	100,0

Quanto à idade das crianças estudadas, 73,7% tinham até 24 meses de idade (Tabela 4).

TABELA 4 – Distribuição da população de estudo segundo a idade.

Idade (meses)	Nº	%
0 – 6	454	23,3
6 – 12	471	24,2
12 – 24	511	26,2
24 – 60	367	18,8
> 60	147	7,5
Total	1950	100,0

O tempo em que a criança foi amamentada foi obtido em 1940 pacientes. Aproximadamente 47,9% não mamaram ou foram amamentados por tempo inferior a seis meses. A categoria “ainda mama” foi utilizada somente para crianças com menos de seis de meses de idade (Tabela 5).

TABELA 5 – Distribuição da população de estudo segundo o tempo de aleitamento.

Amamentação	Nº	%
Não mamou	237	12,2
Mamou menos de seis meses	692	35,7
Mamou igual ou mais de seis meses	744	38,3
Ainda mama	267	13,8
Total	1940	100,0

Em 92,5% de 1948 casos observados, excluindo-se dois em que esta informação não foi possível, as crianças estavam com a vacinação em dia (Tabela 6).

TABELA 6 – Distribuição da população de estudo de acordo com a situação da vacinação.

Vacinação	Nº	%
Em dia	1801	92,5
Atrasada	147	7,5
Total	1948	100,0

A renda familiar média da população era de 1,6 salário mínimo, sendo que 75,0% ganhava até dois salários mínimos.

4.2 PREVALÊNCIA DAS IRAs VIRAIS E DO VSR

Das 1950 amostras coletadas, 647 (33,2%) foram positivas para pelo menos um dos sete vírus pesquisados (VSR, adenovírus, influenza A e B e parainfluenza 1, 2 e 3); 409 (21,0%) foram positivas para VSR. Quando foram observados somente os casos de IRAs de etiologia viral a prevalência média do VSR foi de 63,2%. A Tabela 7 mostra a distribuição dos episódios de infecções por vírus respiratórios e por VSR em função do ano. O ano de 2004 apresentou uma elevada taxa de prevalência viral, quando comparado aos outros anos, em decorrência da coleta de amostras ter sido realizada somente no 1º semestre.

TABELA 7 – Distribuição anual dos casos de infecção respiratória aguda, casos de infecção por vírus respiratórios e infecção por VSR.

Ano	Casos de IRAs estudados	Casos de infecção por vírus respiratórios Nº (% IRAs)	Casos de infecção por VSR Nº (% IRAs; % IVR *)
2001	569	217 (38,1)	134 (23,6; 61,8)
2002	485	154 (31,8)	86 (17,7; 55,8)
2003	539	130 (24,1)	86 (16,0; 66,2)
2004 **	357	146 (40,9)	103 (28,9; 70,5)
Total	1950	647	409

* IVR = Infecção por vírus respiratórios.

** A coleta de amostras foi realizada até julho 2004.

4.3 AS CO-INFECÇÕES VIRAIS

Dos 647 casos de IRAs virais, 40 (6,2%) foram positivos para mais de um vírus. Foram 16 episódios de co-infecções em 2001, 11 em 2002, 10 em 2003 e 3 em 2004. A associação VSR e Influenza A foi a mais encontrada (16 casos) (Tabela 8).

TABELA 8 – Distribuição anual dos casos de co-infecções virais.

Ano	Co-infecções	Nº de casos
2001	VSR + influenza A	12
	VSR + influenza A + parainfluenza 1	1
	VSR + parainfluenza 1	1
	Parainfluenza 1 + parainfluenza 2	1
	Parainfluenza 2 + parainfluenza 3	1
2002	VSR + influenza A	4
	VSR + influenza A + adenovírus	5
	VSR + influenza A + parainfluenza 3	1
	VSR + parainfluenza 1	1
2003	VSR + influenza B	1
	VSR + adenovírus	4
	VSR + influenza A + adenovírus	2
	Influenza A + adenovírus	1
	Influenza A + influenza B	2
2004	VSR + adenovírus	3
Total		40

4.4 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO VSR

4.4.1 Distribuição Mensal dos Casos de VSR

O VSR foi detectado nos meses de janeiro a agosto, não sendo observado nos demais meses do ano. Em 2001, o período epidêmico começou em janeiro e terminou em agosto, com pico no mês de julho. No ano de 2002, o vírus circulou em Fortaleza de janeiro a julho, com detecção máxima em abril. Em 2003, o vírus foi identificado de janeiro a agosto, com um maior número de casos em maio. Em 2004, o surto do VSR teve início em fevereiro e o pico de detecção foi no mês de março. O fim do período epidêmico não pôde ser observado, já que o estudo foi encerrado em julho, quando o vírus ainda circulava (Figura 7).

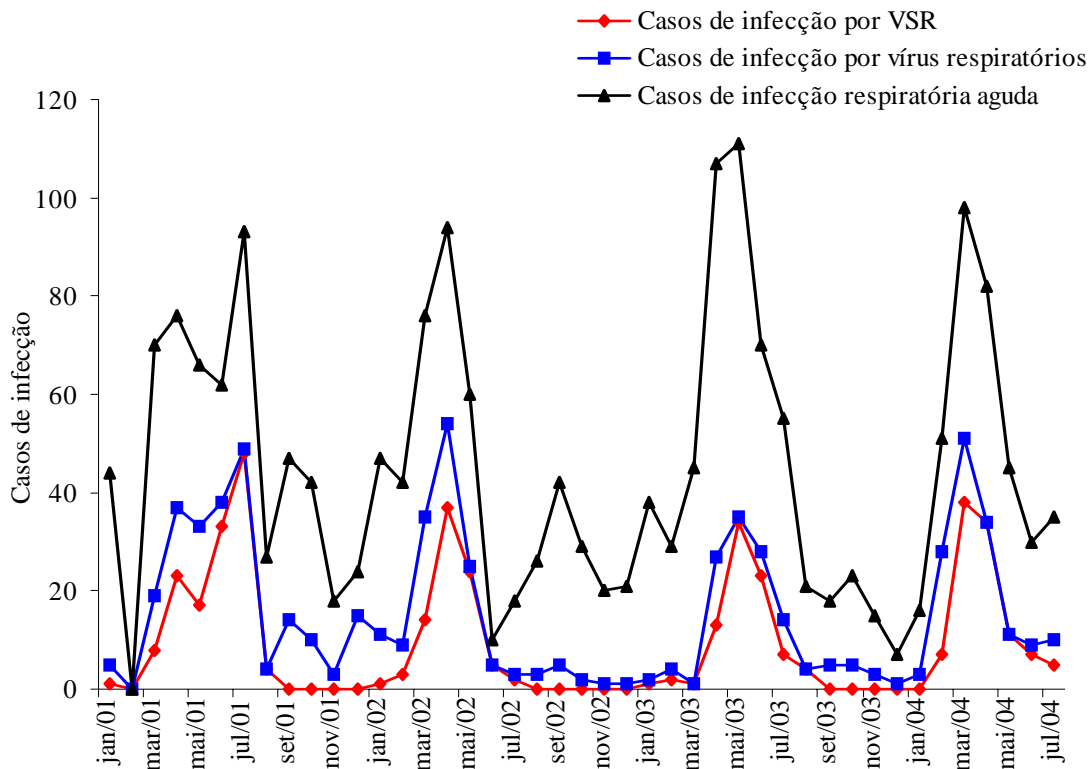


FIGURA 7 – Distribuição mensal dos casos de infecção respiratória aguda, casos de infecção por vírus respiratórios e infecção por VSR.

A distribuição média mensal dos casos no período de estudo mostrou um pico das infecções por VSR nos meses de março a julho, coincidindo com o pico do número de amostras coletadas de crianças com sintomas de IRAs e com a maior detecção de IRAs virais (Figura 8).

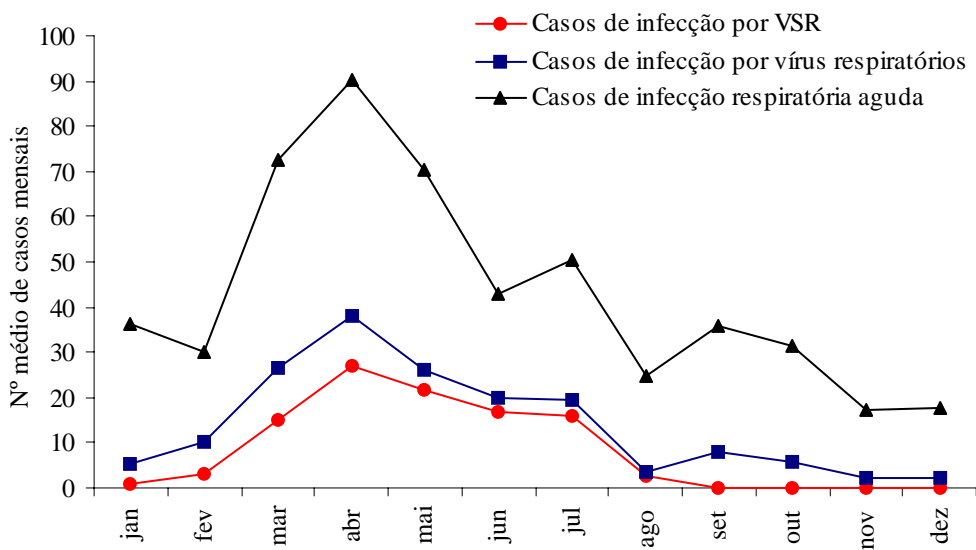


FIGURA 8 – Distribuição média mensal dos casos de infecção respiratória aguda, casos de infecção por vírus respiratórios e infecção por VSR.

4.4.3 Sexo

A associação entre o sexo do paciente e a presença de infecção pelo VSR foi estatisticamente significativa ($p=0,041$). A prevalência de casos de IRAs por VSR em crianças do sexo masculino foi 20% maior do que a prevalência em crianças do sexo feminino, podendo variar entre 10% e 43%, com 95% de confiança (Tabela 9).

TABELA 9 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com o sexo dos pacientes.

Sexo	VSR positivo Nº (%)	Total	p	RR *	IC ** (95%)
Masculino	235 (22,7)	1036	0,041	1,200	[1,010; 1,430]
Feminino	174 (19,0)	914		1,000	
Total	409	1950			

* RR = Risco relativo

** IC = Intervalo de confiança

4.4.4 Idade

O VSR foi detectado em todos os grupos etários estudados neste trabalho. A associação entre a idade da criança e a infecção causada pelo vírus foi estatisticamente significativa ($p<0,001$). Pacientes com até seis meses de idade tiveram 3,126 vezes mais infecção pelo VSR do que crianças com mais de cinco anos, podendo variar entre 1,228 e 6,641 vezes, com 95% de confiança. Crianças dos grupos etários compreendidos entre 6 e 12 meses, 12 e 24 meses e 24 e 60 meses tiveram, em ordem decrescente, mais infecção pelo VSR quando comparados a maiores de cinco anos (Tabela 10).

TABELA 10 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR segundo a idade dos pacientes.

Idade (meses)	VSR positivo Nº (%)	Total	p	RR *	IC ** (95%)
0 - 6	128 (28,2)	454	<0,001	4,126	[2,228; 7,641]
6 - 12	107 (22,7)	471		3,267	[1,754; 6,084]
12 - 24	100 (19,6)	511		2,841	[1,522; 5,304]
24 - 60	64 (17,4)	367		2,578	[1,361; 4,880]
> 60	10 (6,8)	147		1,000	
Total	409	1950			

* RR = Risco relativo

** IC = Intervalo de confiança

4.4.5 Setor de Procedência das Amostras

Pela Tabela 11, pôde-se observar que existe associação entre o setor de procedência da amostra e a infecção por VSR ($p < 0,001$; $\chi^2 = 71,026$; $gl = 2$). O maior percentual de casos positivos foi encontrado nas enfermarias. Pacientes hospitalizados tiveram 1,589 vezes mais doenças causadas pelo VSR do que crianças atendidas em ambulatórios e 0,670 vezes mais do que crianças do serviço de emergência. Estes pacientes tiveram 0,55 vezes mais infecção pelo VSR quando comparados aos pacientes dos ambulatórios (Tabela 12).

TABELA 11 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com o setor de coleta das amostras.

Setor de coleta	VSR positivo	Total	p	χ^2	gl *
	Nº (%)				
Ambulatórios	131 (14,4)	908			
Emergência	167 (22,3)	748	<0,001	71,026	2
Enfermarias	111 (37,8)	294			
Total	409	1950			

* gl = Graus de liberdade

TABELA 12 – Risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança por setor de procedência para as amostras positivas para VSR.

Setor de risco / Setor base	RR *	IC ** (95%)
Emergência / Ambulatórios	1,550	[1,259; 1,909]
Enfermarias / Ambulatórios	2,589	[2,081; 3,221]
Enfermarias / Emergência	1,670	[1,366; 2,042]

* RR = Risco relativo

** IC = Intervalo de confiança

4.4.6 Síndromes Clínicas

Das 1950 crianças incluídas nesse estudo, 923 (47,3%) tinham IVAS, sendo que 127 (13,8%) tiveram confirmação diagnóstica para VSR. Os demais pacientes (1027) apresentavam IVAI. Destes, 282 (27,5%) foram positivos para VSR. A associação de diagnósticos foi observada em 90 crianças (4,6%) e em 33 delas (36,7%) o VSR foi identificado (Tabela 13).

TABELA 13 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com as síndromes clínicas.

Diagnóstico	VSR positivo	Total
	Nº (%)	
IVAS	127 (13,8)	923
Bronquiolite	117 (36,9)	317
Pneumonia	118 (24,6)	479
Asma	10 (8,9)	112
Bronquite	4 (13,8)	29
Bronquiolite + pneumonia	31 (39,7)	78
Pneumonia + asma	2 (20,0)	10
Pneumonia + tuberculose	0 (0,0)	2
Total	409	1950

A associação entre o setor de coleta das amostras e as síndromes clínicas, em amostras positivas para VSR, foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 14). O maior percentual de bronquiolite e pneumonia foi identificado nas enfermarias, enquanto que, o de IVAS, nos ambulatórios. O risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança por setor de procedência para as síndromes clínicas mais prevalentes no grupo de pacientes positivos para VSR são expressos na Tabela 15.

TABELA 14 – Distribuição das síndromes clínicas mais prevalentes em amostras positivas para VSR de acordo com o setor de coleta.

Setor de coleta	IVAS	Bronquiolite	Pneumonia	Total
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	
Ambulatórios	73 (55,7)	25 (19,1)	28 (21,4)	131
Emergência	48 (28,7)	60 (35,9)	48 (28,7)	167
Enfermarias	6 (5,4)	63 (56,8)	75 (67,6)	111
Total	127	148	151	409
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

TABELA 15 – Risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança por setor de procedência para as síndromes clínicas mais prevalentes, no grupo de pacientes positivos para VSR.

Setor de risco / Setor base	RR *	IC ** (95%)
IVAS		
Ambulatórios / Enfermarias	10,108	[4,577; 22,323]
Emergência / Enfermarias	5,096	[2,257; 11,507]
Ambulatórios / Emergência	1,983	[1,490; 2,639]
Bronquiolite		
Emergência / Ambulatórios	2,029	[1,313; 3,135]
Enfermarias / Ambulatórios	3,173	[2,087; 4,826]
Enfermarias / Emergência	1,564	[1,190; 2,056]
Pneumonia		
Emergência / Ambulatórios	1,343	[0,895; 2,014]
Enfermarias / Ambulatórios	3,095	[2,172; 4,411]
Enfermarias / Emergência	2,306	[1,754; 3,030]

* RR = Risco relativo

** IC = Intervalo de confiança

Existe associação entre as síndromes clínicas e a idade dos pacientes em amostras em que houve a detecção do VSR (Tabela 16). O diagnóstico de bronquiolite foi mais prevalente em crianças no 1º semestre de vida; o de pneumonia, na faixa etária entre 12 e 24 meses; e o de IVAS, em crianças de idade mais elevada. O risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança por idade para essas síndromes clínicas são mostrados na Tabela 17.

TABELA 16 – Distribuição das síndromes clínicas mais prevalentes em amostras positivas para VSR de acordo com a idade do paciente.

Idade (meses)	IVAS	Bronquiolite	Pneumonia	Total
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	
0 – 6	27 (21,1)	91 (71,1)	46 (35,9)	128
6 – 12	30 (28,0)	41 (38,3)	36 (33,6)	107
12 – 24	33 (33,0)	16 (16,0)	47 (47,0)	100
24 – 60	30 (46,9)	0 (0,0)	22 (34,4)	64
> 60	7 (70,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
Total	127	148	151	409
	p<0,001	p<0,001	p=0,006	

TABELA 17 – Risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança por idade para as síndromes clínicas mais prevalentes, no grupo de pacientes positivos para VSR.

Idade de risco / Idade base (meses)	RR *	IC ** (95%)
IVAS		
6 – 12 / 0 – 6	1,420	[0,899; 2,243]
12 – 24 / 0 – 6	1,658	[1,066; 2,578]
24 – 60 / 0 – 6	2,308	[1,500; 3,551]
> 60 / 0 – 6	3,446	[2,026; 5,863]
12 – 24 / 6 – 12	1,167	[0,775; 1,759]
24 – 60 / 6 – 12	1,625	[1,090; 2,422]
> 60 / 6 – 12	2,427	[1,463; 4,024]
24 – 60 / 12 – 24	1,392	[0,951; 2,038]
> 60 / 12 – 24	2,079	[1,271; 3,399]
> 60 / 24 – 60	1,493	[0,922; 2,419]
Bronquiolite		
0 – 6 / 12 – 24	5,065	[3,010; 8,524]
6 – 12 / 12 – 24	2,754	[1,564; 4,852]
0 – 6 / 6 – 12	2,754	[1,564; 4,852]
Pneumonia		
0 – 6 / 6 – 12	1,099	[0,767; 1,575]
12 – 24 / 6 – 12	1,436	[1,015; 2,031]
24 – 60 / 6 – 12	1,051	[0,679; 1,627]
0 – 6 / 24 – 60	1,045	[0,694; 1,575]
12 – 24 / 24 – 60	1,365	[0,917; 2,034]
12 – 24 / 0 – 6	1,306	[0,955; 1,786]

* RR = Risco relativo

** IC = Intervalo de confiança

4.4.7 Sinais e Sintomas

As associações entre dispnéia, 1º episódio de dispnéia, dor de garganta, coriza, espirros, cianose e otite e a presença de VSR foram estatisticamente significativas. A Tabela 18 mostra os principais sinais e sintomas observados nos casos estudados, o risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança.

TABELA 18 – Distribuição dos sinais e sintomas apresentados nos casos de infecção por VSR.

VSR	Presença dos sinais e sintomas		Total	p	RR *	IC ** (95%)
	Nº (%)					
Dispneia						
Positivo	305 (75,5)		404	<0,001	1,491	[1,385; 1,607]
Negativo	779 (50,6)		1539		1,000	
1º Episódio de dispneia						
Positivo	144 (47,2)		305	<0,001	1,319	[1,192; 1,623]
Negativo	259 (33,9)		763		1,000	
Febre						
Positivo	353 (87,4)		404	0,198		
Negativo	1305 (84,7)		1540			
Dor de garganta						
Positivo	36 (8,9)		404	0,003	0,613	[0,438; 0,856]
Negativo	224 (14,5)		1540		1,000	
Rouquidão						
Positivo	62 (15,3)		404	0,711		
Negativo	245 (15,9)		1539			
Cefaléia						
Positivo	39 (9,7)		404	0,146		
Negativo	188 (12,2)		1540			
Exantema						
Positivo	8 (2,0)		409	0,061		
Negativo	13 (0,8)		1540			
Anorexia						
Positivo	192 (47,5)		404	0,346		
Negativo	687 (44,6)		1540			
Tosse						
Positivo	391 (95,6)		409	0,084		
Negativo	1413 (93,3)		1515			
Diarréia						
Positivo	90 (22,3)		404	0,213		
Negativo	300 (19,5)		1539			
Vômito						
Positivo	162 (40,1)		404	0,604		
Negativo	588 (38,2)		1538			
Coriza						
Positivo	374 (92,6)		404	0,002	1,063	[1,028; 1,100]
Negativo	1341 (87,1)		1540		1,000	
Obstrução nasal						
Positivo	172 (42,1)		409	0,721		
Negativo	633 (41,1)		1540			

Continuação da Tabela 18

VSR	Presença dos sinais e sintomas	Total	p	RR *	IC ** (95%)
	Nº (%)				
Espirros					
Positivo	200 (49,1)	407	<0,001	1,378	[1,223; 1,553]
Negativo	549 (35,6)	1540			
Cianose					
Positivo	33 (8,1)	405	<0,001	2,670	[1,734; 4,110]
Negativo	47 (3,1)	1540			
Conjuntivite					
Positivo	11 (2,7)	406	0,096		
Negativo	71 (4,6)	1540			
Convulsão					
Positivo	14 (3,5)	405	0,144		
Negativo	33 (2,1)	1540			
Otite					
Positivo	9 (2,2)	405	0,010	0,433	[0,219; 0,856]
Negativo	79 (5,1)	1540			

* RR = Risco relativo

** IC = Intervalo de confiança

4.4.8 Presença de Problemas Associados

A presença de doenças associadas não pôde ser analisada em quatro dos 1950 pacientes estudados. Das 1946 crianças em que esta informação foi obtida, 1795 (92,2%) não apresentaram doenças associadas, sendo 369 (20,6%) positivas para VSR. Em 153 pacientes (7,9%) foi observada a presença de pelo menos um problema associado, em 39 deles (25,5%) foi detectado o VSR. A presença de imunossupressão foi observada em dois casos negativos para VSR. Cinco crianças apresentaram mais de um problema associado, duas delas (40,0%) tiveram confirmação diagnóstica para VSR (Tabela 19).

Agrupando-se todos as doenças associadas, pôde-se observar que não há diferença estatística entre a presença delas e a infecção pelo VSR ($p=0,149$) (Tabela 20). A análise da procedência dos casos positivos para VSR na presença de problemas associados permitiu observar que 43,6% desses pacientes foram provenientes das enfermarias, 41,0% da emergência e 15,4% foram originadas de crianças atendidas nos ambulatórios. A associação entre o setor de procedência e a presença de doenças associadas em amostras positivas para VSR foi estatisticamente significativa ($p=0,018$, $\chi^2= 8,010$, $gl= 2$) (Tabela 21).

TABELA 19 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a presença de problemas associados.

Problemas associados	VSR positivo	Total
	Nº (%)	
Não apresentou	369 (20,6)	1795
Prematuridade	25 (23,1)	108
Cardiopatía	9 (42,9)	21
Problema pulmonar congênito (PPC)	2 (13,3)	15
Prematuridade + cardiopatía	1 (33,3)	3
Prematuridade + PPC	1 (50,0)	2
Laringotraqueomalácia	1 (50,0)	2
Total	408	1946

TABELA 20 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a presença ou ausência de problemas associados.

Presença de problemas associados	VSR positivo	Total	p (Fisher)
	Nº (%)		
Sim	39 (25,5)	153	0,149
Não	369 (20,6)	1795	
Total	408	1948	

TABELA 21 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR na presença de problemas associados de acordo com o setor de procedência.

Setor de procedência	VSR positivo	Total	p (Fisher)	χ^2	gl *
	Nº (%)				
Ambulatórios	6 (4,6)	131	0,018	8,010	2
Emergência	16 (9,6)	166			
Enfermarias	17 (15,3)	111			
Total	39	408			

* gl = Graus de liberdade

4.4.9 Média de Dias de Internação

Foi analisado o tempo de internação de 88 (29,9%) crianças, dos 294 pacientes hospitalizados incluídos nesse estudo. A média de dias de internação dos pacientes positivos para VSR foi de 12,83 dias, na presença de algum problema associado, e 8,93, na ausência. Nos pacientes em que não houve a detecção do vírus, essa média foi de 13,26 dias para as crianças com problema associado e 11,75 dias para o grupo sem doenças associadas (Tabela 22).

TABELA 22 – Distribuição da média de dias de internação dos pacientes positivos e negativos para VSR de acordo com a presença de problemas associados.

Problema associado	Presença de VSR	n	Média de dias de internação	Desvio padrão
Sim	Sim	12	12,83	14,45
	Não	19	13,26	9,93
	Total	31	13,10	11,65
Não	Sim	29	8,93	6,10
	Não	28	11,75	9,26
	Total	57	10,32	7,87

A comparação entre as médias do tempo de internação entre crianças positivas e negativas para VSR, na presença e ausência de doenças associadas, não mostrou diferença estatística ($p=0,661$ e $p=0,390$, respectivamente) (Tabela 23).

TABELA 23 – Comparação da presença / ausência de doenças associadas em função das médias do tempo de internação na presença / ausência do VSR.

VSR	Doenças associadas	N	p (Mann-Whitney)
Positivo	Sim	12	0,661
	Não	29	
	Total	41	
Negativo	Sim	19	0,390
	Não	28	
	Total	47	

4.4.10 Número de Habitantes no Domicílio e por Cômodo

As correlações entre o número de habitantes no domicílio do paciente e o número de habitantes por cômodo e a presença de VSR não foram estatisticamente significativas ($p=0,082$ e $p= 0,95$, respectivamente) (Tabelas 24 e 25). Os domicílios das crianças foram estratificados em dois grupos: aqueles com até quatro habitantes e aqueles com mais de quatro habitantes. Este ponto de corte foi estabelecido com base na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 1999, do IBGE, que mostrou uma média de 3,7 habitantes, por domicílio, na região nordeste do Brasil. O número de moradores por cômodo também foi dividido em dois grupos: aqueles com até um morador por cômodo e aqueles com mais de um morador por cômodo. Aproximadamente 50% da população estudada residiam em locais com até um habitante por cômodo. Essa proporção variou de 0,1 a 10 pessoas por cômodo.

TABELA 24 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com o número de habitantes no domicílio.

Número de habitantes no domicílio	VSR positivo	Total	p
	Nº (%)		
Menor ou igual a quatro	203 (19,5)	1042	0,082
Mais de quatro	206 (22,7)	908	
Total	409	1950	

TABELA 25 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com o número de moradores por cômodo.

Número de moradores por cômodo	VSR positivo	Total	p
	Nº (%)		
Menor ou igual a um	204 (21,0)	970	0,95
Mais de um	205 (20,9)	980	
Total	409	1950	

4.4.11 Creche/Escola

A associação entre creche ou escola e a infecção por VSR foi analisada em 1946 crianças, casos em que foi possível obter esta informação. Destas, apenas 318 (16,3%) freqüentavam creche ou escola. Essa associação foi estatisticamente significativa ($p<0,001$) (Tabela 26).

TABELA 26 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a permanência da criança em creche ou escola.

Frequente creche ou escola	VSR positivo	Total	p	RR *	IC ** (95%)
	Nº (%)				
Sim	37 (11,6)	318	<0,001	0,512	[0,373; 0,702]
Não	370 (22,7)	1628		1,000	
Total	407	1946			

* RR = Risco relativo

** IC = Intervalo de confiança

4.4.12 História Familiar de IRAs

A informação sobre a presença de familiares com IRAs no domicílio da criança foi obtida em 1949 casos. A associação entre a presença de IRA na família e a infecção pelo VSR mostrou ser estatisticamente significativa ($p=0,024$), sendo que crianças que tinham familiares doentes tiveram 23,1% mais infecção pelo VSR do que crianças sem parentes doentes, variando de 2,8% a 47,4%, com 95% de confiança (Tabela 27).

TABELA 27 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a história familiar de IRA.

História familiar de IRA	VSR positivo	Total	p	RR *	IC ** (95%)
	Nº (%)				
Sim	251 (22,7)	1108	0,024	1,231	[1,028; 1,474]
Não	158 (18,8)	841		1,000	
Total	409	1949			

* RR = Risco relativo

** IC = Intervalo de confiança

4.4.13 Presença de Fumantes na Família

A associação entre presença de fumantes na família e infecção pelo VSR foi analisada em 1948 casos e não mostrou ser significativa ($p=0,525$) (Tabela 28).

TABELA 28 – Distribuição dos casos de infecção pelo VSR de acordo com a presença de fumantes na família.

Fumantes na família	VSR positivo	Total	p
	Nº (%)		
Sim	168 (20,3)	828	0,525
Não	240 (21,4)	1120	
Total	408	1948	

4.4.14 Prevalência dos Grupos A e B do VSR

De 86 amostras positivas para VSR no ano de 2003, 62 (72,1%) foram caracterizadas antigenicamente, sendo que 30 (48,4%) pertenciam ao grupo A, 31 (50,0%) ao grupo B e 1 (1,6%) foi positiva para ambos os grupos. Das 103 secreções positivas em 2004, 85 (82,5%) foram submetidas a este processo. Destas, 45 (52,9%) eram do grupo A, 26 (30,6%) do grupo B e 9 (10,6%) dos dois grupos. Nesse ano, cinco amostras (5,9%), apesar de positivas para VSR, não puderam ser classificadas em nenhum dos grupos por não mostrarem fluorescência característica com os anticorpos monoclonais específicos (Tabela 29).

TABELA 29 – Caracterização dos grupos antigênicos de VSR segundo o ano.

Grupos antigênicos de VSR	2003	2004
	Nº (%)	Nº (%)
A	30 (48,4)	45 (52,9)
B	31 (50,0)	26 (30,6)
A e B	1 (1,6)	9 (10,6)
Não-A e não-B	0 (0,0)	5 (5,9)
Total	62	85

4.5 ISOLAMENTO VIRAL

De 409 amostras positivas para VSR, 122 (29,8%) foram inoculadas em monocamadas de células HEp-2. De 86 amostras em que o vírus foi identificado em 2002, 2 (2,3%) foram submetidas ao cultivo celular; das 86 positivas em 2003, 25 (29,1%) foram inoculadas; das 103 positivas em 2004, 95 (92,2%) foram inoculadas em cultura de células. O

percentual de amostras positivas por cultivo celular foi de 0,0%, 32,0% e 36,8% nos anos de 2002, 2003 e 2004, respectivamente (Tabela 30).

TABELA 30 – Isolamento de VSR a partir de amostras positivas por IFI estocadas a -20°C de acordo com o ano de coleta.

Anos	Amostras inoculadas	Amostras positivas por cultivo celular
2002	2	0 (0,0%)
2003	25	8 (32,0%)
2004	95	35 (36,8%)
Total	122	43

5. DISCUSSÃO

As IRAs na infância são processos infecciosos que podem acometer qualquer segmento do trato respiratório. Representam um problema de saúde pública em virtude de sua elevada prevalência e alta taxa de mortalidade nos países em desenvolvimento, principalmente em crianças menores de cinco anos (SANT'ANNA, 2002).

Na tentativa de reduzir esses índices, diversas pesquisas têm sido realizadas, como, por exemplo, o Programa de Controle das Infecções Respiratórias Agudas e o Programa de Aperfeiçoamento de Vacinas, ambos da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (BENGUIGUI, 1997). Entretanto, esses programas visam principalmente a prevenção e o tratamento das pneumonias bacterianas, com a prevenção do uso de antibióticos.

Informações sobre a epidemiologia das IRAs ainda são precárias, especialmente em países em desenvolvimento. Segundo a OPAS, as investigações epidemiológicas sobre as IRAs na infância devem atuar em três direções básicas, sendo a primeira delas a realização de:

- a) estudos clínicos, etiológicos e epidemiológicos sobre a natureza e distribuição dos agentes causais comuns, incluindo a identificação, hierarquização e estratificação dos fatores de risco, tais como as probabilidades de adquirir a infecção, de determinar a gravidade e as complicações da doença ou de provocar a morte; assim como as características e distribuição dos grupos sociais expostos; (ANTUÑANO, 1998, p. 4).

A pesquisa sobre as IRAs de etiologia viral é escassa no Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento. A epidemiologia do VSR é conhecida somente em algumas cidades do país, como Rio de Janeiro (RJ) (NASCIMENTO *et al.*, 1991; SIQUEIRA; NASCIMENTO, 1990; SUTMÖLLER *et al.*, 1995), São Paulo (SP) (MIYAO *et al.*, 1999; VIEIRA *et al.*, 2001), Ribeirão Preto (SP) (CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001), Vitória (ES) (CHECON *et al.*, 2002; SILVA, 1999), Porto Alegre (RS) (STRALIOTTO, 1995; STRALIOTTO *et al.*, 2001; STRALIOTTO *et al.*, 1994; STRALIOTTO *et al.*, 2002), Pelotas (RS) (MACEDO *et al.*, 2003), Salvador (BA) (MOURA, 2001; MOURA *et al.*, 2003; MOURA *et al.*, 2002) e Belém (PA) (MELLO; SILVA, 1992; MELLO; PINHEIRO, 1986; RODRIGUES *et al.*, 2004). Na cidade de Fortaleza não existiam, até o momento, trabalhos sobre o assunto.

Esse estudo avaliou crianças de diferentes faixas etárias atendidas em todos os níveis de atenção à saúde. O HIAS é o maior hospital público pediátrico do Ceará, com 236 leitos distribuídos em inúmeras especialidades.

A longa duração do trabalho (43 meses) permitiu uma análise mais completa sobre a epidemiologia do VSR.

O aspirado de nasofaringe foi escolhido por fornecer uma amostra clínica adequada para realização do método de IF, além de permitir uma técnica de coleta menos traumática para o paciente (AHLUWALIA *et al.*, 1987). O método laboratorial utilizado para o diagnóstico viral foi a reação de IFI, que apresenta sensibilidade e especificidade semelhantes à cultura de células e sensibilidade superior quando comparada ao ELISA (HALONEN *et al.*, 1996; PIEDRA *et al.*, 1997; SIQUEIRA *et al.*, 1986; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Para realização desta técnica utilizou-se o “Respiratory Panel I Viral Screening and Identification Kit” (Chemicon International Inc.). De acordo com Shen *et al.* (1996), esse kit apresenta sensibilidade de 89,0% e especificidade de 92,0% em relação aos resultados combinados da imunofluorescência direta e isolamento viral. Sua principal vantagem é a possibilidade de triagem de casos positivos para sete vírus dentro de duas horas após a chegada das amostras ao laboratório. Cerca de 4,0% a 13,0% das lâminas podem exibir fluorescência inespecífica na triagem, o que pode ser minimizado através da leitura por um microscopista experiente e confirmado pela reação com anticorpos monoclonais específicos individuais.

Pelo menos um dos sete vírus pesquisados foi encontrado em 33,2% das amostras analisadas, com variações entre os quatro anos de estudo. Esse percentual está de acordo com o descrito em outros países – 19,0% a 54,0% – (CHEW *et al.*, 1988; LAGOS *et al.*, 1999; LINA *et al.*, 1996; MALDONADO *et al.*, 1985; SAVY *et al.*, 1996; SUNAKORN *et al.*, 1990; ZAMBRANO *et al.*, 1999) e com a média de outros estudos no Brasil – 39,7% – que variam de 9,2% a 100,0% (ARRUDA *et al.*, 1991; DURIGON *et al.*, 2000; MIYAO *et al.*, 1999; PORTES *et al.*, 1998; RODRIGUES *et al.*, 2004; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; VIEIRA *et al.*, 2001). Os valores extremos, inferior e superior, dessa taxa de prevalência foram observados em Curitiba (PR) e em São Paulo (SP). Em Curitiba, de 206 transplantados de medula óssea com doença respiratória, 19 (9,2%) tiveram confirmação diagnóstica para vírus. Na cidade de São Paulo, todas as 35 crianças com menos de dez meses estudadas tinham IRA de etiologia viral (DURIGON *et al.*, 2000). Excluindo esses dois valores, a taxa de prevalência das IRAs virais no Brasil varia de 16,4% a 60,3%. Essa grande variabilidade pode ser explicada pelas diversas metodologias adotadas nos estudos, incluindo a faixa etária analisada, época do ano, setor de procedência do paciente, síndrome clínica e técnica laboratorial empregada.

A prevalência do VSR observada nesse estudo foi de 21,0%. Entre os casos de IRAs de etiologia viral, o VSR foi encontrado em 63,2% dos episódios. O ano de 2004 apresentou elevadas taxas de prevalência viral e do VSR em relação aos anos anteriores, devido à realização da coleta de amostras somente até o mês de julho, período de maior

circulação viral na cidade. As taxas de prevalência do VSR relatadas na literatura variam de 0,0% a 62,1% no Brasil (ARRUDA *et al.*, 1991; CHECON *et al.*, 2002; CINTRA *et al.*, 2001; DURIGON *et al.*, 2000; MACEDO *et al.*, 2003; MELLO; PINHEIRO, 1986; MIYAO *et al.*, 1999; MOURA *et al.*, 2003; PORTES *et al.*, 1998; RODRIGUES *et al.*, 2004; STRALIOTTO *et al.*, 2001; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; VIEIRA *et al.*, 2001) e de 0,8% a 54,3% no mundo (CARBALLAL *et al.*, 2000; CHEW *et al.*, 1998; CONSTANTOPOULOS *et al.*, 2002; FARIÑA *et al.*, 2002; HAZLETT *et al.*, 1988; JAMJOOM *et al.*, 1993; KANEKO *et al.*, 2002; LAGOS *et al.*, 1999; LIN *et al.*, 2004; LINA *et al.*, 1996; LOSCERTALES *et al.*, 2002; SAVY *et al.*, 1996; SUNAKORN *et al.*, 1990; TSAI *et al.*, 2001; VARDAS *et al.*, 1999; ZAMBRANO *et al.*, 1999). Quando são observados somente os casos de IRAs de etiologia viral, as taxas de prevalência descritas para o VSR variam de 35,8% a 93,0% no Brasil (DURIGON *et al.*, 2000; MIYAO *et al.*, 1999; MOURA *et al.*, 2003; PORTES *et al.*, 1998; RODRIGUES *et al.*, 2004; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; VIEIRA *et al.*, 2001) e de 7,1% a 93,0% nos outros países (CHEW *et al.*, 1998; HAZLETT *et al.*, 1988; LINA *et al.*, 1996; SAVY *et al.*, 1996; SUNAKORN *et al.*, 1990). Os trabalhos em que foram observadas as menores taxas de prevalência do VSR foram realizados por Arruda *et al.* (1991) – 0,0% – Lin *et al.* (2004) – 0,8% – e Tsai *et al.* (2001) – 1,7% – sendo o primeiro realizado no Ceará (Brasil) e os outros dois em Taiwan. O estudo do Ceará acompanhou crianças de bairro da periferia de Fortaleza, através de visitas às residências três vezes por semana, durante 29 meses. Segundo Arruda *et al.* (1991), antes da realização desse trabalho, o VSR havia sido isolado de várias amostras clínicas em um estudo piloto na emergência de um hospital da cidade. O trabalho de Lin *et al.* (2004) analisou amostras de swabs de garganta coletados de crianças com sintomas de IVAS atendidas em ambulatórios. De acordo com os autores, a seleção do tipo de síndrome clínica, a amostra utilizada e a pequena porcentagem de crianças com menos de um ano estudada (13,0%) poderiam explicar esse achado. Segundo Tsai *et al.* (2001), apesar de ter sido o menos detectado, o VSR foi o mais prevalente vírus entre crianças hospitalizadas.

A ocorrência de co-infecções virais, observada nesse estudo em um percentual de 6,2%, já foi relatada em outros trabalhos, em taxas que variam entre 1,8% e 8,3% (HAZLETT *et al.*, 1988; LAGOS *et al.*, 1999; LIN *et al.*, 2004; LINA *et al.*, 1996; RODRIGUES *et al.*, 2004; SAVY *et al.*, 1996; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; VIEIRA *et al.*, 2001). A associação VSR e Influenza foi a mais encontrada por Lagos *et al.* (1999) e Sutmöller *et al.* (1995), semelhante àquela observada nesse estudo. Esses dois vírus circulam em Fortaleza em épocas do ano muito próximas e, às vezes, até iguais. Além das co-infecções virais, as infecções mistas, envolvendo vírus e bactérias, também são relatadas na literatura

(LOSCERTALES *et al.*, 2002; JAMJOOM *et al.*, 1993; MIYAO *et al.*, 1999). A visão clássica é que o vírus provavelmente tem função na iniciação da invasão bacteriana (NASCIMENTO-CARVALHO, 2001). No entanto, a infecção bacteriana não foi investigada nesse estudo.

As infecções por VSR em Fortaleza mostraram um padrão de ocorrência sazonal regular, com maior frequência no primeiro semestre do ano. Os períodos epidêmicos tiveram início em janeiro ou fevereiro, com duração de seis a sete meses e maior detecção de março a julho. Essa época do ano corresponde aos meses chuvosos na cidade, podendo-se observar uma correlação linear positiva significativa entre as doenças por VSR e o índice pluviométrico. O pico das infecções por VSR coincidiu com o pico de amostras coletadas de crianças com sintomas de IRAs e com a máxima identificação de pelo menos um dos vírus pesquisados. Vários estudos demonstraram que existem variações em relação à ocorrência sazonal do VSR.

Em países temperados, como África do Sul (MADHI *et al.*, 2003; VARDAS *et al.*, 1999), Arábia Saudita (JAMJOOM *et al.*, 1993), Argentina (CARBALLAL *et al.*, 2000), Austrália (HIERHOLZER *et al.*, 1994), Chile (AVENDAÑO *et al.*, 1999), Estados Unidos (GILCHRIST *et al.*, 1994; MUFSON *et al.*, 1988), França (LINA *et al.*, 1996) e Japão (KANEKO *et al.*, 2002; TSUTSUMI *et al.*, 1988), as epidemias normalmente ocorrem no inverno, podendo ir do final do outono até o início da primavera. Esse padrão dependente da temperatura parece ser independente das chuvas, uma vez que os meses frios têm elevada pluviometria em alguns lugares como Santiago – Chile (AVENDAÑO *et al.*, 1999), enquanto que, em outros como Joanesburgo – África do Sul (MADHI *et al.*, 2003) estão associados a poucas chuvas. Ao contrário, em Moçambique, o pico de detecção ocorreu na segunda metade da época quente e chuvosa, quando 94,0% das amostras positivas foram coletadas (LOSCERTALES *et al.*, 2002).

Em áreas tropicais, os surtos de VSR variam com o local estudado, porém normalmente estão associados às chuvas, como ocorreu nesse trabalho. O pico geralmente ocorre um a dois meses após o início da estação chuvosa (WEBER *et al.*, 1998). O Quênia (HAZLETT *et al.*, 1988) e Papua Nova Guiné (HIERHOLZER *et al.*, 1994) são exemplos de países onde essa correlação foi observada. Em Singapura, as infecções por VSR apresentaram marcada sazonalidade, com maior número de casos entre março e agosto, com pico em maio e junho, meses de baixa umidade, alta temperatura e elevada variação na temperatura diária (grande diferença entre temperaturas máxima e mínima). Variações na temperatura poderiam agir no epitélio respiratório, levando a mudanças na permeabilidade e maior susceptibilidade a infecções, enquanto que a baixa umidade favoreceria a sobrevivência de certos vírus e

ocasionaria perda da infectividade de outros (CHEW *et al.*, 1998). Na Tailândia, o vírus só não foi detectado no mês de abril e o pico ocorreu de julho a fevereiro, final do verão e durante todo o inverno (SUNAKORN *et al.*, 1990).

No Brasil, a ocorrência do VSR não é uniforme em todas as regiões. No Rio de Janeiro (NASCIMENTO *et al.*, 1991; SUTMÖLLER *et al.*, 1995) e em São Paulo (Cintra, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; VIEIRA *et al.*, 2001), ambos localizados no sudeste do Brasil, os surtos tiveram início em fevereiro, março ou abril, com pequenas variações de ano para ano. O pico das infecções ocorreu no outono e foi declinando no inverno. O pico de VSR no outono nesses estados não pôde ser associado com os meses frios nem com a estação chuvosa. Em São Paulo, o pico coincidiu com altos níveis de poluição do ar (VIEIRA *et al.*, 2001). A associação entre poluição ambiental e prevalência de VSR ainda não está totalmente elucidada. Em Santiago, uma das cidades mais poluídas do mundo, a prevalência do VSR aumentou no inverno, época em que houve uma maior concentração de poluentes no ar (ORELLANA, 2001). Avendaño *et al.* (1999), ainda no Chile, não observaram associação entre a prevalência do VSR e a contaminação aérea, o que poderia ser explicado pela ausência de um efeito direto sobre a saúde a curto prazo. Além disso, os medidores de poluição ambiental utilizados não seriam os mais adequados por não conseguirem medir partículas pequenas, capazes de penetrar mais profundamente na árvore respiratória. No Espírito Santo, também localizado no sudeste do país, o VSR foi detectado na maioria dos meses do ano, exceto em agosto e dezembro. Cerca de 88,5% das amostras positivas foram coletadas entre fevereiro e abril (CHECON *et al.*, 2002; SILVA, 1999). No Rio Grande do Sul, estado com clima temperado do sul do Brasil, as infecções por VSR mostraram um padrão dependente da temperatura, entretanto o vírus também circulou, mesmo em pequenas quantidades, no verão (MACEDO *et al.*, 2003; STRALIOTTO, 1995; STRALIOTTO *et al.*, 2001; STRALIOTTO *et al.*, 2002). Registros de casos no verão também foram feitos nos Estados Unidos (GILCHRIST *et al.*, 1994), Japão (KANEKO *et al.*, 2002), Quênia (HAZLETT *et al.*, 1988) e Papua Nova Guiné (HIERHOLZER *et al.*, 1994). No Pará, região norte do Brasil, o surto coincidiu com a estação chuvosa (MELLO; SILVA, 1992). Essa correlação com as chuvas também foi observada na Bahia (MOURA, 2001; MOURA *et al.*, 2003) e nesse estudo. Salvador e Fortaleza apresentam muitas semelhanças, ambas são cidades litorâneas do nordeste brasileiro, com clima tropical e alta umidade relativa do ar.

Em relação ao sexo, esse estudo mostrou haver uma diferença estatisticamente significativa quanto à prevalência do VSR em meninos e meninas, sendo que os casos em crianças do sexo masculino foram 1,200 vezes igual no sexo feminino. A proporção masculino/feminino encontrada foi de 1,35:1. Muitos trabalhos relatam a maior ocorrência de

casos de VSR em meninos, mas normalmente sem diferença estatística (CHECON *et al.*, 2002; CONSTANTOPOULOS *et al.*, 2002; JAMJOOM *et al.*, 1993; KANEKO *et al.*, 2002; LOSCERTALES *et al.*, 2002; MOURA *et al.*, 2003; SILVA, 1999; STRALIOTTO, 1995; STRALIOTTO *et al.*, 2002; SUTMÖLLER *et al.*, 1995; VIEIRA *et al.*, 2001). Cintra (1997) e Tsai *et al.* (2001) observaram haver um predomínio significativo do gênero masculino em relação ao feminino. Apesar dessa diferença entre os sexos, no primeiro trabalho, as meninas foram associadas a casos mais graves, enquanto nos leves e moderados foi mantido o predomínio dos meninos. Miyao *et al.* (1999) observaram haver diferença estatística entre meninos e meninas infectados pelo VSR A (1,9:1). Em três dos quatro anos de estudo, Glezen *et al.* (1981) encontraram uma maior prevalência em meninos, porém no terceiro ano, quando ocorreu a epidemia mais intensa, houve um predomínio de meninas. Chew *et al.* (1998) observaram haver um pequeno predomínio de meninas (0,98:1). Weber *et al.* (1998) relataram que em doze de quatorze trabalhos realizados em países em desenvolvimento, os meninos foram mais afetados pelo VSR, com uma média de 60,0%. Esse predomínio seria resultado de uma maior frequência de IVAI de diferentes etiologias em garotos.

À semelhança de outros trabalhos, observou-se que à medida que aumentou a idade do paciente diminuiu a prevalência do VSR. Essa associação foi estatisticamente significativa. Crianças no primeiro semestre de vida tiveram 3,126 vezes mais IRAs pelo VSR em comparação à crianças com mais de cinco anos. Esses dados estão de acordo com outros da literatura que citam uma maior prevalência do VSR em crianças nos primeiros anos de vida, principalmente abaixo dos seis meses de idade (CHEW *et al.*, 1998; CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; CONSTANTOPOULOS *et al.*, 2002; GLEZEN *et al.*, 1981; JAMJOOM *et al.*, 1993; KANEKO *et al.*, 2002; LIN *et al.*, 2004; LINA *et al.*, 1996; LOSCERTALES *et al.*, 2002; MIYAO *et al.*, 1999; MOURA *et al.*, 2003; STRALIOTTO *et al.*, 2002). Cintra *et al.* (2001) observaram que as infecções por VSR foram quase duas vezes mais frequentes no primeiro semestre de vida do que no segundo. Em um estudo feito por Hazlett *et al.* (1988) com menores de cinco anos hospitalizados com IRA grave, 68,0% dos pacientes tinham até doze meses de idade e 23,7% até três meses, enquanto que, apenas 47,4% e 13,1% da população estudada encontrava-se nesses grupos etários. Uma recente revisão revelou que 10,0% a 28,0% das crianças hospitalizadas por VSR tinham menos de seis semanas de idade, 49,0% a 70,0%, menos de seis meses e 66,0% a 100,0%, menos de um ano (SIMÕES, 2003). O nascimento da criança imediatamente antes ou durante o surto de VSR aumenta, em média, duas vezes o risco de hospitalização (AUJARD; FAUROUX, 2002; DAGAN *et al.*, 1993; GLEZEN *et al.*, 1981; SIMÕES, 2003). Vieira *et al.* (2001), observando pacientes internados com até quinze anos de idade, descreveram a predominância

significante do VSR sobre todos os outros agentes virais em crianças menores de dois anos. A maior identificação ocorreu em lactentes no primeiro mês de vida. De quatorze crianças dessa idade avaliadas, treze (92,9%) foram positivas para algum dos vírus pesquisados e em 100,0% dos casos esse vírus foi o VSR. Em nosso trabalho, 3,2% (13/409) das crianças positivas para VSR tinham até um mês de idade. Dos treze lactentes, oito foram provenientes da emergência e cinco, das enfermarias. Em relação ao diagnóstico, somente dois apresentavam IVAS, ao passo que onze tinham IVAI, sendo nove casos de bronquiolite, um de pneumonia e um de bronquiolite e pneumonia. Somente uma criança tinha uma doença associada (laringotraqueomalácia). A literatura afirma ser infreqüente a doença grave por VSR nas primeiras seis semanas de vida, idade em que os títulos de anticorpos derivados da mãe ainda seriam elevados (DOMACHOWSKE; ROSENBERG, 1999). Entretanto, outras pesquisas têm evidenciado que lactentes nascidos com altos títulos de anticorpos desenvolveriam infecção numa idade mais avançada e crianças infectadas na presença de moderados níveis de anticorpos teriam doença mais leve do que crianças infectadas com níveis baixos ou indetectáveis (GLEZEN *et al.*, 1981). Essa ocorrência de IVAI causada por VSR em crianças com menos de trinta dias de vida já havia sido observada (CHECON *et al.*, 2002; SILVA, 1999).

O maior percentual de casos positivos para VSR foi encontrado nas enfermarias, seguido pela emergência e ambulatórios. A associação entre o setor de procedência da amostra e a infecção pelo VSR foi estatisticamente significativa e pacientes hospitalizados tiveram 1,589 vezes mais infecção do que crianças atendidas em ambulatórios e 0,670 vezes mais quando comparadas a pacientes da emergência. Esse papel do VSR na hospitalização de crianças já é bem conhecido. O VSR é o mais prevalente vírus entre crianças hospitalizadas e seu período epidêmico está associado ao máximo de internações por IVAI e a um aumento no número de crianças atendidas em serviços de emergência (AVENDAÑO *et al.*, 1999; CINTRA *et al.*, 2001; LAGOS *et al.*, 1999; TSAI *et al.*, 2001). Leader e Kohlhase (2003) relataram a importância do VSR em atendimentos de emergência e enfermarias. Devido à dificuldade de identificação do agente responsável pela IVAI durante a consulta de emergência, os autores definiram um caso de VSR quando o diagnóstico primário era bronquiolite ou pneumonia, ocorrido entre novembro e abril, quando o vírus é epidêmico nos Estados Unidos. De 1997 a 2000, 718.008 menores de um ano foram atendidos em serviços de emergência com diagnóstico primário de bronquiolite durante o surto de VSR, com uma média anual de 22,8/1000. Em janeiro e fevereiro, meses de pico do vírus, ocorreram 48,0% dos atendimentos. No mesmo período, 359.012 crianças foram hospitalizadas com diagnóstico primário de bronquiolite por VSR (22,7/1000); um total de 384.110 tiveram diagnóstico

primário e secundário de VSR (24,3/1000). O pico das internações ocorreu em fevereiro e 76,0% delas foram de menores de seis meses. Nos quatro anos de estudo, as visitas às emergências custaram, aproximadamente, \$ 202 milhões, excluindo custos com oximetria de pulso e medicamentos prescritos. As internações foram responsáveis por mais de \$ 2,6 bilhões, sem incluir os custos dos serviços médicos, gastos antes e após as hospitalizações e com as prescrições. Diversos autores estimaram os custos das infecções por VSR e relataram que elas custam caro ao sistema de saúde (BREDENBERG; GRAHAM, 2001; FARÍÑA *et al.*, 2002; MIEDEMA *et al.*, 2001; RIETVELD *et al.*, 2004). Além disso, essas doenças geram ausência das crianças na escola e dos pais e responsáveis no trabalho (BREDENBERG; GRAHAM, 2001; MIEDEMA *et al.*, 2001). Apesar da importância das infecções causadas por VSR para o sistema de saúde, nenhum trabalho com relação aos custos dessas doenças foi realizado ainda no Brasil.

Quanto aos diagnósticos, o VSR foi identificado tanto em IVAS quanto em IVAI. O vírus foi mais detectado entre os casos de bronquiolite, seguido pelos de pneumonia e IVAS. Em alguns casos houve a concomitância de dois diagnósticos, sendo a associação de bronquiolite e pneumonia a mais comum. A correlação do VSR com as IVAI, principalmente a bronquiolite, foi relatada por Chew *et al.* (1998), Jamjoom *et al.* (1993), Loscertales *et al.* (2002), Macedo *et al.* (2003) e Moura *et al.* (2003). Lina *et al.* (1996) e Miyao *et al.* (1999) descreveram ser o vírus o responsável pela maioria dos casos de bronquiolite, observando diferenças estatisticamente significativas quando esses casos foram comparados com bronquiolites causadas por outras viroses. No primeiro estudo, a bronquiolite foi observada em quase metade (44,5%) dos pacientes infectados por VSR. Dagan *et al.* (1993) relataram que, de 120 crianças menores de dois anos hospitalizadas com bronquiolite, em 83 (69,0%) houve confirmação diagnóstica para VSR. Pacientes com bronquiolite por VSR representaram 18,0% de todas as hospitalizações em menores de nove meses de idade e 35,0% das internações por problemas respiratórios nessa faixa etária.

O desfecho das IVAI causadas por VSR geralmente é favorável, mas complicações respiratórias, infecciosas, cardiovasculares e eletrolíticas podem ocorrer. Willson *et al.* (2003) observaram que 79,4% das crianças com menos de um ano de idade hospitalizadas com bronquiolite ou pneumonia por VSR tiveram uma ou mais complicações. A maioria delas (55,4%) não foi séria, porém a presença de complicações foi significativamente associada a uma maior duração na hospitalização.

Alguns estudos têm mostrado uma correlação entre bronquiolite por VSR e a ocorrência de asma (FONSECA; GRISI, 2003; SIGURS, 2002). Fonseca e Grisi (2003) revisaram artigos que avaliavam seqüelas da bronquiolite por VSR e concluíram que crianças

hospitalizadas com bronquiolite causada por VSR têm, em média, 50,0% mais de chance de desenvolver asma até os seis a dez anos de idade. Na tentativa de explicar essa observação, duas hipóteses foram levantadas. A primeira delas é a de que algumas crianças teriam predisposição a bronquiolite causada por VSR e a asma. Nesse caso, o vírus seria apenas um marcador dessa condição. Essa predisposição estaria relacionada a uma hipersensibilidade a alérgenos, hiperreatividade brônquica e a alterações na anatomia e/ou fisiologia pulmonar que já estariam presentes antes da infecção pelo VSR. A segunda hipótese propõe que o vírus seria diretamente responsável pela asma. Durante o episódio de bronquiolite, o dano causado à mucosa do trato respiratório pela resposta inflamatória do hospedeiro ao VSR contribuiria para a sensibilidade a alérgenos ou para exposição de receptores irritantes, resultando em asma. A administração de imunoglobulina contra VSR em crianças com doença pulmonar crônica, acompanhadas por sete a dez anos, mostrou ter efeito a longo prazo em parâmetros imunológicos e respiratórios relevantes no desenvolvimento da asma (WENZEL *et al.*, 2002). Por não se tratar de um estudo longitudinal, esse aspecto não foi observado em nosso trabalho.

Em relação ao setor de coleta das amostras positivas e o diagnóstico também foi observada diferença estatística, sendo a maior positividade de bronquiolite e pneumonia por VSR identificada nas enfermarias, seguida pela emergência e, por último, o ambulatório. Para as IVAS a ordem é a inversa. Esse achado já era esperado, uma vez que as IVAI são mais graves do que as IVAS e concorda com o trabalho de Moura *et al.* (2003), desenvolvido em Salvador, onde as IVAS foram mais frequentes na emergência, enquanto que as IVAI, nas enfermarias, com diferença estatística significativa. Tal estudo não avaliou crianças atendidas em ambulatórios.

A associação entre as síndromes clínicas e a idade em pacientes infectados pelo VSR foi estatisticamente significativa. Bronquiolite foi mais comum nos primeiros seis meses de vida. Pneumonia foi mais prevalente em pacientes na faixa etária entre um e dois anos de idade. Quanto maior a idade da criança maior o percentual de IVAS causadas pelo VSR. O papel do VSR como principal patógeno responsável por IVAI nos primeiros anos de vida já foi discutido anteriormente. As reinfecções pelo vírus são comuns durante toda a vida e tendem a limitar-se ao trato respiratório superior nas crianças mais velhas e adultos saudáveis (COLLINS *et al.*, 1996; OGRA, 2004). Lina *et al.* (1996) analisaram amostras de pacientes de diferentes idades com doença respiratória aguda “semelhante à gripe”. De 108 espécimes clínicos positivos para VSR, 17 (15,7%) foram de pacientes entre 10 e 65 anos de idade. Houve a detecção do vírus em um paciente com mais de 65 anos.

Crianças infectadas pelo VSR apresentaram mais dispnéia, coriza, espirros e cianose quando comparadas a pacientes negativos para o vírus, com diferença estatística. A

associação entre o primeiro episódio de dispnéia e a presença do VSR foi estatisticamente significativa e foi resultante da elevada prevalência do vírus em crianças pequenas. Pacientes infectados pelo VSR apresentaram menos dor de garganta e otite do que pacientes não infectados por esse vírus. Crianças infectadas ou não pelo VSR não mostraram diferenças quanto à apresentação de febre, rouquidão, cefaléia, exantema, anorexia, tosse, diarreia, vômito, obstrução nasal, conjuntivite e convulsão. Os sinais e sintomas apresentados dependem do tipo de síndrome clínica e já foram descritos na parte introdutória desse trabalho. No caso de IVAI, de uma maneira geral, ocorre dificuldade respiratória, podendo-se observar retração da parede torácica, frequência de até 80 excursões respiratórias por minuto e cianose nos casos graves (GARCIA; SANT'ANNA, 2002; SANT'ANNA; D'ELIA, 1998; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Podem aparecer tosse, febre (geralmente baixa), irritação, insônia, anorexia e vômitos (GARCIA; SANT'ANNA, 2002; LEMLE *et al.*, 2002). No trabalho de Dagan *et al.* (1993), tosse, expiração prolongada, taquipnéia, sibilância e rinorréia foram os principais achados clínicos em pacientes em que houve a confirmação diagnóstica para VSR. Febre foi presente em apenas 40,0% deles. Segundo Loscertales *et al.* (2002), o perfil clínico das infecções pelo VSR inclui crianças apresentando tosse, febre e dispnéia, com acentuada tiragem e elevada frequência respiratória, mas capaz de alimentar-se e reagir a estímulos externos. Stralio *et al.* (1995), em sua dissertação de mestrado, observou uma maior frequência de alguns sinais e sintomas em crianças infectadas pelo vírus, entretanto, nenhum deles isolado mostrou valores satisfatórios de sensibilidade e especificidade de modo a sugerir uma infecção viral. Essa ausência de sinais e sintomas constitucionais poderia ser explicada pela reportagem pobre e, até mesmo ausente, de crianças pequenas (LINA *et al.*, 1996).

Aproximadamente 9,5% (39/408) das crianças com VSR nesse estudo apresentaram pelo menos um problema associado, que seria um fator de risco para doença grave. A prematuridade foi a condição mais encontrada na população estudada e entre os pacientes infectados pelo VSR. Entre as crianças cardiopatas houve uma maior detecção do vírus. Houve a associação de prematuridade e cardiopatia em uma criança positiva para VSR. Algumas crianças infectadas por esse agente apresentaram problemas pulmonares congênitos isolados ou em conjunto com a prematuridade. A presença de laringotraqueomalácia foi observada em um paciente infectado por VSR. A análise da gravidade das infecções causadas por VSR não foi objetivo desse trabalho, porém pôde-se observar uma associação estatisticamente significativa entre o setor de procedência das crianças e a presença de doenças associadas. Dos 39 pacientes, 15,4% foram atendidos em ambulatórios, 41,0% na emergência e 43,6% estavam hospitalizados. Esses percentuais permitem a possibilidade de uma medida indireta da gravidade das infecções por VSR em crianças com problemas

associados. O grupo de risco inclui pacientes com disfunções cardíacas e/ou pulmonares congênitas, prematuros e imunossuprimidos (AUJARD; FAUROUX, 2002; BODEY *et al.*, 1997; COLLINS *et al.*, 1996; CONSTANTOPOULOS *et al.*, 2002; COUCH *et al.*, 1997; HOFFMAN *et al.*, 2004; HORN; SMOUT, 2003; KANEKO *et al.*, 2001; LEADER; KOHLHASE, 2003; MADHI *et al.*, 2003; OGRA, 2004; RAAD *et al.*, 1997; RIETVELD *et al.*, 2004; SAMPALIS, 2003; TAYLOR *et al.*, 2001; WELLIVER, 2003; WILLSON *et al.*, 2003). Alterações anatômicas e fisiológicas cardíacas e/ou pulmonares intensificariam as complicações das infecções por VSR (CABALKA, 2004). A prematuridade, isolada ou acompanhada de disfunções cardíacas e/ou pulmonares, é outro importante fator de risco para doença grave por VSR, em decorrência de baixos títulos de IgG, desenvolvimento incompleto das vias aéreas, reduzida capacidade muscular e imaturidade dos sistemas imune e respiratório (AUJARD; FAUROUX, 2002; WELLIVER, 2003). As viroses respiratórias podem causar doenças graves em imunocomprometidos, devido a uma persistente replicação viral nos pulmões (WELLIVER, 2003). Atualmente existe a suspeita da existência de outros grupos de risco, que incluem crianças com traqueostomia, fibrose cística, problemas neurológicos e outras condições (WELLIVER, 2003).

A média do tempo de internação dos pacientes positivos para VSR foi de 12,83 dias, na presença de algum problema associado, e 8,93 dias, na ausência. Nos pacientes em que não houve a identificação do vírus, essa média foi de 13,26 e 11,75, respectivamente. A análise dessas médias não mostrou diferença estatística. Segundo a literatura, a hospitalização dura, em média, cinco a seis dias, sem diferença estatística entre pacientes positivos e negativos para VSR (JAMJOOM *et al.*, 1993; MIYAO *et al.*, 1999; WILLSON *et al.*, 2003). Rietveld *et al.* (2004) observaram que crianças de risco com VSR permaneceram hospitalizadas por mais tempo. Madhi *et al.* (2003) concluíram que, além de uma internação mais longa (sem diferença estatística), esses pacientes necessitaram de mais cuidados intensivos (com diferença entre os grupos). No trabalho de Jamjoom *et al.* (1993), o tempo médio de internação de crianças com IRAs por VSR e problemas cardiopulmonares foi 13,5 dias.

O VSR freqüentemente causa doença grave, mas normalmente não leva à morte (LOSCERTALES *et al.*, 2002). A taxa de mortalidade pode variar de 0,5%, em países desenvolvidos, a 6,0%, em nações em desenvolvimento (COLLINS *et al.*, 1996; WEBER *et al.*, 1998). Estudos brasileiros têm revelado taxas de mortalidade variando entre 0,0% e 0,5% (CINTRA, 1997; MIYAO *et al.*, 1999; MOURA *et al.*, 2003; VIEIRA *et al.*, 2001). Essa taxa é bem mais expressiva em pacientes pertencentes ao grupo de risco, podendo atingir 44,0% (COUCH *et al.*, 1997; COLLINS *et al.*, 1996). Nesse estudo, houve o óbito de uma criança

das 409 infectadas pelo VSR (0,24%). O paciente era do sexo masculino, tinha três meses de idade e faleceu após 28 dias de internação, em março de 2004, mês de pico do VSR no ano. Ao contrário do esperado, a criança não apresentava nenhum fator de risco para doença grave e foi hospitalizado com diagnóstico inicial de bronquiolite, desenvolvendo, posteriormente, pneumonia bacteriana e septicemia. Em 1999, nos Estados Unidos, 9013 crianças morreram durante o período pós-neonatal (28 a 365 dias após o nascimento); 372 foram atribuídas especificamente ao VSR e IVAI; 84 ocorreram em crianças que tinham pelo menos uma comorbidade de doença cardíaca congênita, doença pulmonar crônica ou anormalidades cromossômicas (LEADER; KOHLHASE, 2003).

As correlações entre o número de habitantes no domicílio do paciente, o número de moradores por cômodo, a presença de fumantes na família e a infecção por VSR não foram estatisticamente significativas. A presença de familiar com IRA concomitante à criança e a infecção pelo VSR mostrou significância estatística. A frequência das crianças em creche ou escola mostrou-se um fator protetor da doença causada pelo vírus. Esse achado pode ter sido resultante do pequeno número de crianças positivas para VSR que freqüentavam creche ou escola observadas nesse estudo (9,0% - 37/409). As crianças mais afetadas pelo VSR estavam numa faixa etária em que normalmente não vão a creches ou escolas. Alguns fatores relacionados às condições sócio-econômicas são citados na literatura como sendo responsáveis por aumentar a prevalência da doença por VSR ou a sua gravidade. Dentre eles estão aglomeração, exposição ao fumo, escolaridade materna e baixo nível sócio-econômico (AUJARD; FAUROUX, 2002; GLEZEN *et al.*, 1981; LEADER; KOHLHASE, 2003; MONTO, 2004; SILVA, 1999; SIMÕES, 2003).

Prietsch *et al.* (2002) estudaram a influência de alguns desses fatores na doença aguda das vias aéreas inferiores em menores de cinco anos. O risco de doença foi 65,0% maior para crianças que tinham mães com baixo nível de escolaridade e 50,0% maior quando as famílias tinham renda mensal inferior a \$ 200. Quanto maior o número de pessoas no domicílio, maior a quantidade de cigarros fumados pelas mães e mais desfavoráveis as condições de moradia maior o risco de IVAI. Houve uma tendência linear de associação entre o número de cigarros fumados pelas gestantes e a presença de doença atual nas crianças. Idade materna igual ou superior a 30 anos foi identificada como um fator de proteção. Nascimento-Carvalho *et al.* (2002), ao analisar crianças com pneumonia atendidas nos serviços de emergência de um hospital público e um privado, constataram que os grupos de pacientes mostraram diferenças na duração da hospitalização e mortalidade. Crianças de famílias de baixo nível sócio-econômico tiveram IVAI mais graves quando comparadas com crianças de padrão sócio-econômico médio a alto.

Quando a pesquisa é realizada diretamente para as infecções causadas especificamente pelo VSR os resultados são semelhantes. O fator aglomeração e a presença de VSR foram estudados por Aujard e Fauroux (2002), Silva (1999) e Simões (2003). Qualquer fator que proporcione o contato de pessoas com as crianças, seja em casa ou em outros ambientes, pode ser associado à ocorrência das infecções (AUJARD; FAUROUX, 2002). A transmissão de viroses respiratórias na família e em creches ou escolas tem sido documentada (MONTO, 2004). Familiares adquirem a infecção em outros lugares, como no trabalho, por exemplo, e a transmitem para as crianças pequenas. O mesmo ocorre com as crianças que freqüentam creche ou escola. Cintra *et al.* (2001) observaram relação entre o início da alta atividade do VSR e a volta às aulas. Segundo eles, é incerto se há uma relação entre os dois eventos, mas a reunião de crianças susceptíveis nas escolas poderia ser um importante meio de transmissão para as crianças menores que ficam em casa, com aumento das doenças relacionadas ao VSR e admissão em hospitais pouco tempo depois disso.

A exposição ao fumo antes e após o nascimento ainda não tem um efeito completamente estabelecido nas infecções por VSR. Aujard e Fauroux (2002) o consideraram um fator de risco fortemente associado às infecções; Simões (2003) concluiu que o seu efeito precisaria ser medido em estudos futuros.

O nível de escolaridade materna, a renda familiar e, conseqüentemente, as condições de moradia também têm sido analisados. De acordo com Monto (2004), a freqüência da doença declinou com o aumento da renda familiar. Essa observação provavelmente estaria relacionada a melhores condições de moradia e menor aglomeração. Para Glezen *et al.* (1981), é lógico sugerir que o risco de exposição numa idade precoce é maior em setores de baixa renda, onde o tamanho da família é geralmente maior e os quartos são divididos por muitas pessoas. Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade associada ao VSR foi mais elevada entre crianças com mães com idade inferior a 20 anos ou que tinham baixa escolaridade. Outros fatores foram associados, como uso de tabaco na gravidez e inadequado pré-natal, definido como tendo início após o 4º mês de gravidez ou realização de menos de 50% das visitas recomendadas.

Nos períodos epidêmicos analisados, os dois grupos do VSR circularam simultaneamente. As porcentagens de A e B foram relativamente iguais, com um pequeno predomínio de A em 2004. Algumas amostras reagiram tanto com os anticorpos monoclonais dirigidos ao grupo A quanto ao grupo B e outras não mostraram reação específica para nenhum dos dois grupos. A freqüência dos grupos A e B do VSR é variável entre os períodos epidêmicos em diferentes partes do mundo. Os trabalhos mostram uma co-circulação dos dois grupos, mas normalmente com uma dominância do grupo A (ANDERSON *et al.*, 1991;

CANE *et al.*, 1994; CARBALLAL *et al.*, 2000; CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; HENDRY *et al.*, 1989; HIERHOLZER *et al.*, 1994; KNEYBER *et al.*, 1996; LOSCERTALES *et al.*, 2002; MADHI *et al.*, 2003; McINTOSH *et al.*, 1993; MOURA *et al.*, 2003; MUFSON *et al.*, 1988; SILVA, 1999; SIQUEIRA; NASCIMENTO, 1990; STRALIOTTO, 1995; STRALIOTTO *et al.*, 2001; STRALIOTTO *et al.*, 1994). Outros têm mostrado a detecção dos dois grupos em percentuais equivalentes ou com uma predominância do grupo B (AKERLIND; NORRBY, 1986; HORNSLETH *et al.*, 1998; TSUTSUMI *et al.*, 1988). Em estudos de maior duração, após análise de várias epidemias anuais, observa-se que o grupo A predomina na maioria dos anos. Nos 15 anos de trabalho em Rochester (Estados Unidos), o domínio de A ocorreu em nove anos (83,0% a 100,0%), o de B em dois e (78,0% a 85,0%), em quatro anos, os grupos foram identificados em percentuais equivalentes (40,0% a 60,0%) (HALL *et al.*, 1990). Os dois grupos aparecem paralelamente, não sendo observadas diferenças temporais ou geográficas na detecção (AKERLIND; NORRBY, 1986). Esses achados epidemiológicos poderiam ser explicados pelo desenvolvimento de uma imunidade grupo-específica, levando-se em consideração duas alternativas. A primeira é a de que a comunidade seria protegida contra a próxima exposição ao mesmo grupo após uma série de epidemias causadas por ele. A segunda delas é a de que a escassez de um grupo em períodos epidêmicos sucessivos poderia reduzir a proteção imunológica contra essa amostra e, como resultado, ela ocasionaria um surto em seguida (TSUTSUMI *et al.*, 1988). O VSR B poderia provocar uma imunidade mais completa ou mais duradoura. A geração de proteção cruzada entre os grupos também poderia ser considerada, entretanto carece de estudos mais detalhados. Outra possibilidade consiste no desenvolvimento de uma doença menos grave pelo grupo B, conseqüentemente ele poderia ser menos detectado (HALL *et al.*, 1990). Algumas pesquisas até então realizadas contradizem esta hipótese ao evidenciarem uma maior patogenicidade ao grupo B (CARBALLAL *et al.*, 2000; HORNSLETH *et al.*, 1998; STRALIOTTO *et al.*, 1994) ou ao não atribuírem diferenças quanto à gravidade das doenças provocadas pelos dois grupos (CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; FLETCHER *et al.*, 1997; KNEYBER *et al.*, 1996; McINTOSH *et al.*, 1993). O grupo B poderia ser identificado com menos freqüência devido a uma maior dificuldade no diagnóstico laboratorial. Esse grupo tende a crescer mais lentamente em cultura de células, desenvolvendo menos freqüentemente sincícios e gerando títulos mais baixos de partículas infecciosas (HALL *et al.*, 1990; HIERHOLZER *et al.*, 1994). Além disso, o grupo A tem mostrado reação mais forte com anticorpos monoclonais em reações como IF e ELISA (HIERHOLZER *et al.*, 1994). A ocorrência de amostras não-A não-B e A e B tem sido relatada na literatura (CINTRA, 1997; CINTRA *et al.*, 2001; MOURA *et al.*, 2003; RUSSI *et al.*, 1989; TSUTSUMI *et al.*, 1988). A

disponibilidade de poucas células para caracterização, com reduzido número de epítomos virais, pode não permitir a detecção do grupo de VSR envolvido na infecção. A existência de um novo grupo ou a co-infecção por amostras A e B tem sido sugerida (RUSSI *et al.*, 1989). Mufson e Stanek (1996) identificaram uma variante do grupo A, designada A-Var, entre amostras coletadas no período de julho de 1993 a junho de 1994, em Huntington (Estados Unidos). De 50 amostras pertencentes ao grupo A, sete reagiram com anticorpos monoclonais contra a proteína F do grupo B. A reação, entretanto, não ocorreu com as outras amostras do grupo A. As amostras do subgrupo A-Var apresentaram fragmento F2 com peso molecular intermediário ao do fragmento dos grupos A e B. O peso molecular foi idêntico nas sete amostras. O subgrupo A-Var foi detectado durante o período epidêmico do VSR e não apresentou variações quanto ao sexo, idade e manifestações clínicas dos pacientes que tiveram infecção pelos grupos A e B do vírus. Segundo os autores, o subgrupo A-Var poderia ser conceituado como um outro grupo do VSR.

Cerca de 29,8% (122/409) das amostras positivas para VSR e estocadas a -20°C foram inoculadas em células HEp-2. O VSR replica-se em uma variedade de células humanas e animais, estando as linhagens celulares HEp-2 e HeLa entre as mais eficientes para detecção e propagação do vírus (COLLINS *et al.*, 1996; PIEDRA *et al.*, 1997; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). O VSR é rapidamente adsorvido às células sensíveis; 50,0% do vírus já estão ligados às células da cultura após duas horas de inoculação e 80,0% após quatro horas (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). A replicação viral é lenta, sendo que o ECP normalmente aparece entre três e sete dias nas culturas como células gigantes multinucleadas com grânulos eosinofílicos característicos no citoplasma (COLLINS; POLLARD, 2002; COLLINS *et al.*, 1996). Segundo Siqueira *et al.* (1986), 70,0% das amostras exibem sincícios após o sexto dia de inoculação. Em cultura de células, a máxima replicação viral é obtida com a inoculação em monocamadas em que as células ainda não estejam totalmente confluentes. Em média, 26,0% das cepas de VSR crescem sem a formação de ECP (TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Em humanos e animais experimentais, muitas células infectadas contêm um único núcleo, sendo observado que a formação de sincícios não é um passo imprescindível para a injúria e morte celular (COLLINS *et al.*, 1996). Diversos meios de cultura são apropriados para o crescimento do VSR; a concentração de cálcio e glutamina são críticas para a formação de ECP (COLLINS *et al.*, 1996; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). A grande labilidade do VSR requer cuidados no transporte, manuseio e estocagem da amostra, na tentativa de conservação da infectividade viral (COLLINS *et al.*, 1996; PIEDRA *et al.*, 1997; TRISTRAM; WELLIVER, 1995). Espécimes clínicos a serem submetidos ao cultivo celular devem ser transportados ao laboratório em gelo e mantidos a 4°C no período compreendido entre a coleta

e a inoculação. O congelamento e descongelamento das amostras freqüentemente resultam em completa perda da infectividade (COLLINS *et al.*, 1996). De acordo com Hall e McCarthy (2000), um único ciclo de congelamento e descongelamento lento ocasiona perda de 50,0% a 100,0% da infectividade viral. Nesse trabalho, a taxa de isolamento de amostras armazenadas em condições desfavoráveis está de acordo com os dados citados acima. O percentual de positividade foi de 0,0%, 32,0% e 36,8% nos anos de 2002, 2003 e 2004, respectivamente. A determinação das taxas de isolamento do VSR a partir de amostras de diferentes anos, estocadas a -20°C , permite uma estimativa da perda da infectividade viral de acordo com o tempo de armazenamento. O estoque das secreções de nasofaringe nessas condições ocorreu devido à falta de um freezer a -70°C . Essa carência de recursos financeiros para compra e/ou manutenção de equipamentos e reagentes é comum em instituições públicas brasileiras, principalmente em regiões menos desenvolvidas, como o Nordeste. Os resultados obtidos podem ser úteis para outros laboratórios que, de maneira semelhante, não tenham acesso a equipamentos mais caros.

Esse trabalho demonstra a importância do VSR como agente etiológico de IRAs, especialmente IVAI, em crianças nos primeiros anos de vida. A observação do período de circulação do vírus em Fortaleza e das características clínicas mais freqüentemente associadas a essas infecções podem auxiliar no uso racional de antibióticos, com a instituição de medidas terapêuticas adequadas. Além disso, permitem que os responsáveis pelos serviços de saúde organizem-se para uma expectativa maior de atendimentos no período epidêmico, providenciando mais leitos hospitalares e prevenindo a ocorrência de infecções nosocomiais.

Em virtude da população estudada apresentar condições sócio-econômicas semelhantes, sugerimos uma melhor caracterização sobre a influência desses aspectos nas IRAs causadas por VSR através de trabalhos em populações heterogêneas.

Os dados iniciais obtidos nesses quatro anos de estudo fornecem uma base para se conhecer melhor a epidemiologia das infecções por VSR em Fortaleza e a manutenção de amostras permite estudos futuros baseados em análises genômicas.

6 CONCLUSÕES

- ✓ A prevalência do VSR encontrada foi de 21,0%.
- ✓ Os períodos epidêmicos estudados tiveram início em janeiro ou fevereiro, pico de março a julho e término em julho ou agosto. A ocorrência do VSR na cidade de Fortaleza mostrou um padrão sazonal regular associado às chuvas.
- ✓ As infecções causadas pelo vírus foram mais freqüentes em crianças do sexo masculino.
- ✓ A prevalência das infecções por VSR na população estudada foi maior em crianças com até dois anos. À medida que aumentou a idade do paciente diminuiu a prevalência desse agente.
- ✓ Os setores de enfermarias e emergência foram os locais onde houve maior identificação do vírus.
- ✓ Bronquiolite e pneumonia foram as síndromes clínicas mais associadas ao VSR.
- ✓ Dispnéia, coriza, espirros e cianose foram os sinais e sintomas significativos nas infecções causadas pelo vírus.
- ✓ Dentre as condições sócio-econômicas investigadas nesse estudo, somente foi significativa a associação entre história familiar de IRA e infecção pelo VSR.
- ✓ Os grupos A e B do VSR co-circularam nos períodos epidêmicos analisados, sem uma predominância significativa de qualquer grupo antigênico.
- ✓ A taxa de isolamento do VSR foi de 0,0%, 32,0% e 36,8% a partir de amostras estocadas a -20°C e coletadas nos anos de 2002, 2003 e 2004, respectivamente. A conservação das amostras em condições desfavoráveis não impossibilitou o isolamento em cultura de células até um ano após seu congelamento; o mesmo não ocorreu com amostras armazenadas por dois anos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLUWALIA, G.; EMBREE, J.; McNICOL, P.; LAW, B.; HAMMOND, G. W. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay and enzyme-linked immunosorbent assay. **J. Clin. Microbiol.**, v. 25, n. 5, p. 763-767, 1987.

AKERLIND, B.; NORRBY, E. Occurrence of respiratory syncytial virus subtypes A and B strains in Sweden. **J. Med. Virol.**, v. 19, p. 241-247, 1986.

AKHTAR, N.; NI, J.; STROMBERG, D.; ROSENTHAL, G. L.; BOWLES, N. E.; TOWBIN, J. A. Tracheal aspirate as a substrate for polymerase chain reaction detection of viral genome in childhood pneumonia and myocarditis. **Circulation**, v. 99, n. 15, p. 2011-2018, 1999.

ANDERSON, L. J.; HENDRY, R. M.; PIERIK, L. T.; TSOU, C.; McINTOSH, K. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. **J. Infect. Dis.**, v. 163, n. 4, p. 687-692, 1991.

ANDERSON, L. J.; HIERHOLZER, J. C.; TSOU, C.; HENDRY, R. M.; FERNIE, B. F.; STONE, Y.; McINTOSH, K. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. **J. Infect. Dis.**, v. 151, n. 4, p. 626-633, 1985.

ANTUÑANO, F. J. L. Epidemiologia das infecções respiratórias agudas em crianças: panorama regional. In: BENGUIGUI, Y.; ANTUÑANO, F. J. L.; SCHMUNIS, G.; YUNES, J. (Ed.). **Infecções respiratórias em crianças**. Washington: OPAS, 1998. p. 3-22.

ARRUDA, E.; HAYDEN, F. G.; McAULIFFE, J. F.; DE SOUSA, M. A.; MOTA, S. B.; McAULIFFE, M. I.; GEIST, F. C.; CARVALHO, E. P.; FERNANDES, M.C.; GUERRANT, R. L.; GWALTNEY Jr., J. M. Acute respiratory viral infections in ambulatory children of urban northeast Brazil. **J. Infect. Dis.**, v. 164, n. 2, p. 252-258, 1991.

AUJARD, Y.; FAUROUX, B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. **Respir. Med.**, v. 96, suppl. B, p. S9-S14, 2002.

AVENDAÑO, L. F.; CÉSPEDES, A.; STECHER, X.; PALOMINO, M. A. Influencia de virus respiratorios, frío y contaminación aérea en la infección respiratoria aguda baja del lactante. **Rev. Méd. Chile**, v. 127, n. 9, p. 1073-1078, 1999.

BACH, N.; CUVILLON, D.; BROUARD, J.; LAFAY, F.; FREYMUTH, F.; LEGRAND, L.; GUILLOIS, B.; DUHAMEL, J. F. Infections respiratoires aiguës à métapneumovirus humain chez l'enfant: études descriptive et comparative avec le virus respiratoire syncytial. **Arch. Pédiatr.**, v. 11, n. 3, p. 212-215, 2004.

BENGUIGUI, Y. (Ed.). **Infecções respiratórias agudas: fundamentos técnicos das estratégias de controle**. Washington: OPAS, 1997. 240p.

BODEY, G. P. Community respiratory viral infections in the immunocompromised host: past, present, and future directions. **Am. J. Med.**, v. 102, p. 77-80, 1997.

BREDENBERG, H. K.; GRAHAM, B. S. Hospitalization costs of respiratory syncytial virus infection. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 20, n. 11, p. 1100-1101, 2001.

CABALKA, A. K. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 23, n. 1, p. S41-S45, 2004.

CANE, P. A. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. **Rev. Med. Virol.**, v. 11, p. 103-116, 2001.

CANE, P. A.; MATTHEWS, D. A.; PRINGLE, C. R. Analysis of respiratory syncytial virus strain variation in successive epidemics in one city. **J. Clin. Microbiol.**, v. 32, n. 1, p. 1-4, 1994.

CANE, P. A.; PRINGLE, C. R. Respiratory syncytial virus heterogeneity during an epidemic: analysis by limited nucleotide sequencing (SH gene) and restriction mapping (N gene). **J. Gen. Virol.**, v. 72, p. 349-357, 1991.

CANE, P. A.; PRINGLE, C. R. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus: a review of the use of reverse transcription-polymerase chain reaction in the analysis of genetic variability. **Electrophoresis**, v. 16, p. 329-333, 1995.

CANE, P. A.; THOMAS, H. M.; SIMPSON, A. F.; EVANS, J. E.; HART, C. A.; PRINGLE, C. R. Analysis of the human serological immune response to a variable region of the attachment (G) protein of respiratory syncytial virus during primary infection. **J. Med. Virol.**, v. 48, p. 253-261, 1996.

CARBALLAL, G.; VIDELA, C.; SEQUEIRA, M. D.; MISTCHENKO A.; REQUEIJO P. V.; ARBIZA J. Respiratory syncytial virus: changes in prevalence of subgroups A and B among Argentinian children, 1990 – 1996. **J. Med. Virol.**, v. 61, n. 2, p. 275-279, 2000.

CHANOCK, R.; ROIZMAN, B.; MYERS, R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA): I. isolation, properties and characterization. **Am. J. Hyg.**, v. 66, p. 281-290, 1957.

CHECON, R. E.; SIQUEIRA, M. M.; LUGON, A. K.; PORTES, S.; DIETZE, R. Short report: seasonal pattern of respiratory syncytial virus in a region with a tropical climate in southeastern Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 67, n. 5, p. 490-491, 2002.

CHEW, F. T.; DORAISINGHAM, S.; LING, A. E.; KUMARASINGHE, G.; LEE, B. W. Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics. **Epidemiol. Infect.**, v. 121, n. 1, p. 121-128, 1998.

CINTRA, O. A. L. **Ocorrência e gravidade do vírus sincicial respiratório, grupos A e B, em crianças de 0 a 24 meses de idade atendidas em pronto socorro de pediatria na cidade de Ribeirão Preto – São Paulo.** 1997. 110p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1997.

CINTRA, O. A. L.; OWA, M. A.; MACHADO, A. A.; CERVI, M. C.; FIGUEIREDO, L. T. M.; ROCHA, G. M.; SIQUEIRA, M. M.; ARRUDA, E. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. **J. Med. Virol.**, v. 65, n. 2, p. 408-412, 2001.

- COLLINS, C. L.; POLLARD, A. J. Respiratory syncytial virus infections in children and adults. **J. Infect.**, v. 45, p. 10-17, 2002.
- COLLINS, P. L.; McINTOSH, K.; CHANOCK, R. M. Respiratory syncytial virus. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. *et al.* (Ed.). **Fields virology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott, 1996. v. 1, p. 1313-1351.
- CONSTANTOPOULOS, A. G.; KAFETZIS, D. A.; SYROGIANNOPOULOS, G. A.; ROILIDES, E. J.; MALAKA-ZAFIRIU, E. E.; SBYRAKIS, S. S.; MARCOPOULOS, M. L. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 21, n. 2, p. 102-107, 2002.
- COUCH, R. B.; ENGLUND, J. A.; WHIMBEY, E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. **Am. J. Med.**, v. 102, p. 2-9, 1997.
- CUBIE, H. A.; WINTER, G. F.; LESLIE, E. E.; INGLIS, J. M. Rapid detection of respiratory syncytial virus antigens in nasopharyngeal secretions. **J. Virol. Methods**, v. 27, n. 1, p. 121-124, 1990.
- DAGAN, R.; LANDAU, D.; HAIKIN, H.; TAL, A. Hospitalization of jewish and bedouin infants in southern Israel for bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 12, n. 5, p. 381-386, 1993.
- DENNY Jr., F. W. The Clinical impact of human respiratory virus infections. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 152, p. S4-S12, 1995.
- DOMACHOWSKE, J. B.; ROSENBERG, H. F. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 12, n. 2, p. 298-309, 1999.
- DURIGON, E. L.; TAKAHASHI, V. N. V. O.; SOARES, P. B. M.; BOTOSSO, V. F. **Vírus sincicial respiratório humano: revisão e levantamento dos dados brasileiros**. São Paulo: Laboratório de Virologia Clínica e Molecular, Universidade de São Paulo, 2000. 16p.
- FARIÑA, D.; RODRÍGUEZ, S. P.; BAUER, G.; NOVALI, L.; BOUZAS, L.; GONZÁLEZ, H.; GILLI, C.; LAFFAIRE, E. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 21, n. 4, p. 287-291, 2002.
- FLETCHER, J. N.; SMYTH, R. L.; THOMAS, H. M.; ASHBY, D.; HART, C. A. Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. **Arch. Dis. Child.**, v. 77, p. 508-511, 1997.
- FONSECA, C. B.; GRISI, S. Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, and recurrent wheezing: what is the relationship? **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo**, v. 58, n. 1, p. 39-48, 2003.
- FREYMUTH, F. Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains: épidémiologie. **EMC-Pédiatr.**, v. 1, p. 2-11, 2004.

FREYMUTH, F.; EUGENE, G.; VABRET, A.; PETITJEAN, J.; GENNETAY, E.; BROUARD, J.; DUHAMEL, J. F.; GUILLOIS, B. Detection of respiratory syncytial virus by reverse transcription-PCR and hybridization with a DNA enzyme immunoassay. **J. Clin. Microbiol.**, v. 33, n. 12, p. 3352-3355, 1995.

FUNDAÇÃO CEARENSE DE METEOROLOGIA. **Monitoramento**. Disponível em: <<http://www.funceme.br>>. Acesso em: 20 ago. 2004.

GARCÍA-BARRENO, B.; PALOMO, C.; PEÑAS, C.; DELGADO, T.; PEREZ-BREÑA, P.; MELERO, J. A. Marked differences in the antigenic structure of human respiratory syncytial virus F and G glycoproteins. **J. Virol.**, v. 63, n. 2, p. 925-932, 1989.

GARCIA, A.; SANT'ANNA, C. C. Principais aspectos da pneumologia infantil. In: BETHLEM, N. **Pneumologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 920-944.

GARDNER, P. S.; McQUILLIN, J. **Rapid virus diagnosis**: application of immunofluorescence. 2. ed. London: Butterworth, 1980. 317p.

GASPARINI, R.; ANSALDI, F.; BANFI, F.; FERRO, G.; BIANCHI, C.; CONTOS, S.; CROVARI, P. The Impact of influenza and respiratory syncytial virus in a 0 – 14 – year children cohort: a comparison with national network and between methods for influenza virological surveillance. **Int. Congress Series**, v. 1263, p. 329-333, 2004.

GILCHRIST, S.; TÖRÖK, T. J.; GARY Jr., H. E.; ALEXANDER, J. P.; ANDERSON, L. J. National surveillance for respiratory syncytial virus, United States, 1985-1990. **J. Infect. Dis.**, v. 170, n. 4, p. 986-990, 1994.

GLEZEN, W. P.; PAREDES, A.; ALLISON, J. E.; TABER, L. H.; FRANK, A. L. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. **J. Pediatr.**, v. 98, n. 5, p. 708-715, 1981.

GONÇALVES, A. J. R.; MAGARÃO, S. L.; LIMA, F. P. S.; ROSENBAUM, R.; BETHLEM, N. Infecções respiratórias agudas. pneumonias e broncopneumonias. In: BETHLEM, N. **Pneumologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 279-334.

GOTTSCHALK, J.; ZBINDEN, R.; KAEMPF, L.; HEINZER, I. Discrimination of respiratory syncytial virus subgroups A and B by reverse transcription-PCR. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, n. 1, p. 41-43, 1996.

GRACI, J. D.; CAMERON, C. E. Quasispecies, error, catastrophe, and the antiviral activity of ribavirin. **Virology**, v. 298, p. 175-180, 2002.

GRANDIEN, M.; PETTERSSON, C. A.; GARDNER, P. S.; LINDE, A.; STANTON, A. Rapid viral diagnosis of acute respiratory infections: comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and the immunofluorescence technique for detection of viral antigens in nasopharyngeal secretions. **J. Clin. Microbiol.**, v. 22, n. 5, p. 757-760, 1985.

GUEUDIN, M.; VABRET, A.; PETITJEAN, J.; GOUARIN, S.; BROUARD, J.; FREYMUTH, F. Quantitation of respiratory syncytial virus RNA in nasal aspirates of children by real-time RT-PCR assay. **J. Virol. Methods**, v. 109, n. 1, p. 39-45, 2003.

HAEBERLE, H. A.; KUZIEL, W. A.; DIETERICH, H. J. Inducible expression of inflammatory chemokines in respiratory syncytial virus infected mice: role of MIP-1 α in lung pathology. **J. Virol.**, v. 75, n. 2, p. 878-890, 2001.

HALL, C. B.; DOUGLAS JR., R. G. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. **J. Pediatr.**, v. 99, n. 1, p. 100-103, 1981.

HALL, C. B.; DOUGLAS JR., R. G.; GEIMAN, J. M. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. **J. Infect. Dis.**, v. 141, p. 98-102, 1980.

HALL, C. B.; McCARTHY, C. A. Respiratory syncytial virus. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (Ed.). **Principles and practice of infectious diseases**. 5. ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. p. 1782-1801.

HALL, C. B.; WALSH, E. E.; SCHNABEL, K. C.; LONG, C. E.; McCONNOCHIE, K. M.; HILDRETH, S. W.; ANDERSON, L. J. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. **J. Infect. Dis.**, v. 162, n. 6, p. 1283-1290, 1990.

HALONEN, P.; HERHOLZER, J.; ZIEGLER, T. Advances in the diagnosis of respiratory virus infections. **Clin. Diagn. Virol.**, v. 5, p. 91-100, 1996.

HALSTEAD, D. C.; TODD, S.; FRITCH, G. Evaluation of five methods for respiratory syncytial virus detection. **J. Clin. Microbiol.**, v. 28, n. 5, p. 1021-1025, 1990.

HAZLETT, D. T. G.; BELL, T. M.; TUKEI, P. M.; ADEMBA, G. R.; OCHIENG, W. O.; MAGANA, J. M.; GATHARA, G. W.; WAFULA, E. M.; PAMBA, A.; NDINYA-ACHOLA, J. O.; ARAP SIONGOK, T. K. Viral etiology and epidemiology of acute respiratory infections in children in Nairobi, Kenya. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 39, n. 6, p. 632-640, 1988.

HENDRY, R. M.; PIERIK, L. T.; McINTOSH, K. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups over six consecutive outbreaks: 1981-1987. **J. Infect. Dis.**, v. 160, n. 2, p. 185-190, 1989.

HENKEL, J. H.; ABERLE, S. W.; KUNDI, M.; POPOW-KRAUPP, T. Improved detection of respiratory syncytial virus in nasal aspirates by seminested RT-PCR. **J. Med. Virol.**, v. 53, n. 4, p. 366-371, 1997.

HIERHOLZER, J. C.; TANNOCK, G. A.; HIERHOLZER, C. M.; COOMBS, R. A.; KENNETT, M. L.; PHILLIPS, P. A.; GUST, I. D. Subgrouping of respiratory syncytial virus strains from Australia and Papua New Guinea by biological and antigenic characteristics. **Arch. Virol.**, v. 136, p. 133-147, 1994.

HOFFMAN, S. J.; LAHAM, F. R.; POLACK, F. P. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. **Microbes Infect.**, v. 6, p. 767-772, 2004.

HORN, S. D.; SMOUT, R. J. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. **J. Pediatr.**, v. 143, p. S133-S141, 2003.

HORNSLETH, A.; KLUG, B.; NIR, M.; JOHANSEN, J.; HANSEN, K. S.; CHRISTENSEN, L. S.; LARSEN, L. B. Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 17, n. 12, p. 1114-1121, 1998.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo demográfico 2000**. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2000/populacao/Ufs/>. Acesso em: 19 jul. 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional por amostra de domicílios 1999**. Microdados. Rio de Janeiro: IBGE, 2000. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 19 jul. 2004.

JAMJOOM, G. A.; AL-SEMRANI, A. M.; BOARD, A.; AL-FRAYH, A. R.; ARTZ, F.; AL-MOBAIREEK, K. F. Respiratory syncytial virus infection in young children hospitalized with respiratory illness in Riyadh. **J. Trop. Pediatr.**, v. 39, p. 346-349, 1993.

JENSEN, I. P.; THISTED, E.; GLIKMANN, G.; OBEL, N.; KOFOED, P. E.; SAMBO, M.; VALERIUS, N. H.; MORDHORST, C. H. Secretory IgM and IgA antibodies to respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates: a diagnostic supplement to antigen detection. **Clin. Diagn. Virol.**, v. 8, p. 219-226, 1997.

JOHNSON JR., P. R.; OLMSTED, R. A.; PRINCE, G. A.; JOHANSEN, J.; HANSEN, K. S.; CHRISTENSEN, L. S.; LARSEN, L. B. Antigenic relatedness between glycoproteins of human respiratory syncytial virus subgroups A and B: evaluation of the contributions of F and G glycoproteins to immunity. **J. Virol.**, v. 61, n. 10, p. 3163-3166, 1987.

KANEKO, M.; WATANABE, J.; KUWAHARA, M.; UENO E; HIDA M; KINOSHITA A; SONE T. Impact of respiratory syncytial virus infection as a cause of lower respiratory tract infection in children younger than 3 years of age in Japan. **J. Infect.**, v. 44, n. 4, p. 240-243, 2002.

KANEKO, M.; WATANABE, J.; UENO, E.; HIDA, M.; SONE, T. Risk factors for severe respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract infection in children. **Pediatr. Internat.**, v. 43, n. 5, p. 489-492, 2001.

KLINGUER-HAMOUR, C.; BUSSAT, M. C.; PLOTNICKY, H.; VELIN, D.; CORVAIA, N.; NGUYEN, T.; BECK, A. Synthesis, refolding and protective immune responses of a potential antigen for human respiratory syncytial virus vaccine. **J. Pept. Res.**, v. 62, n. 1, p. 27-36, 2003.

KNEYBER, M. C. J.; BRANDENBURG, A. H.; ROTHBARTH, H.; DE GROOT, R.; OTT, A.; VAN STEENSEL-MOLL, H. A. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. **Arch. Dis. Child.**, v. 75, n. 2, p. 137-140, 1996.

LAGOS, R.; AVENDAÑO, L. F.; LEVINE, M. M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, parainfluenza y adenovirus, en niños ambulatorios con infecciones respiratorias agudas. **Rev. Méd. Chile**, v. 127, n. 9, p. 1063-1072, 1999.

LANGLEY, J. M.; LeBLANC, J. C.; WANG, E. E. L.; LAW, B. J.; MacDONALD, N. E.; MITCHELL, I.; STEPHENS, D.; McDONALD, J.; BOUCHER, F. D.; DOBSON, S. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in canadian pediatric hospitals: a pediatric investigators collaborative network on infections in Canada study. **Pediatrics**, v. 100, n. 6, p. 943-946, 1997.

LEADER, S.; KOHLHASE, K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among us Infants, 1997 to 2000. **J. Pediatr.**, v. 143, p. S127-S132, 2003.

LEMLE, A.; BETHLEM, E. P.; BETHLEM, N. Pneumonias intersticiais. In: BETHLEM, N. **Pneumologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 354-365.

LIN, T. Y.; HUANG, Y. C.; NING, H. C.; TSAO, K. C. Surveillance of respiratory viral infections among pediatric outpatients in northern Taiwan. **J. Clin. Virol.**, v. 30, n. 1, p. 81-85, 2004.

LINA, B.; VALETTE, M.; FORAY, S.; LUCIANI, J.; STAGNARA, J.; SEE, D. M.; AYMARD, M. Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, n. 12, p. 3007-3011, 1996.

LOSCERTALES, M. P.; ROCA, A.; VENTURA, P. J.; ABACASSAMO, F.; DOS SANTOS, F.; SITAUBE, M.; MENÉNDEZ, C.; GREENWOOD, B. M.; SAIZ, J. C.; ALONSO, P. L. Epidemiology and clinical presentation of respiratory syncytial virus infection in a rural area of southern Mozambique. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 21, n. 2, p. 148-155, 2002.

MACEDO, S. E. C.; MENEZES, A. M. B.; POST, P.; ALBERNAZ, E.; KNORST, M. Respiratory syncytial virus infection in children under one year of age hospitalized for acute respiratory diseases in Pelotas, RS. **J. Pneumol.**, v. 29, n. 1, p. 4-8, 2003.

MACKIE, P. L. The Classification of viruses infecting the respiratory tract. **Paediatr. Respir. Rev.**, v. 4, p. 84-90, 2003.

MADHI, S. A.; VENTER, M.; ALEXANDRA, R.; LEWIS, H.; KARA, Y.; KARSHAGEN, W. F.; GREEF, M.; LASSEN, C. Respiratory syncytial virus associated illness in high-risk children and national characterisation of the circulating virus genotype in South Africa. **J. Clin. Virol.**, v. 27, n. 2, p. 180-189, 2003.

MALDONADO, S. D.; PINA, L. M.; YOLKEN, R. H.; KING DAGEN, M. E; FIGUEROA, M. Estudio etiológico de enfermedades en vias respiratorias de niños. **Rev. Méd. Hondur.**, v. 53, n. 1, p. 3-7, 1985.

McCARTHY, C. A.; HALL, C. B. Respiratory syncytial virus: concerns and control. **Pediatr. Rev.**, v. 24, n. 9, p. 1-13, 2003.

McCONNOCHIE, K. M.; HALL, C. B.; WALSH, E. E.; ROGHMANN, K. J. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. **J. Pediatr.**, v. 117, n. 1, p. 52-62, 1990.

McINTOSH, E. D. G.; SILVA, L. M.; OATES, R. K. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 12, n. 10, p. 815-819, 1993.

MELERO, J. A.; GARCÍA-BARRENO, B.; MARTÍNEZ, I.; PRINGLE, C. R.; CANE, P. A. Antigenic structure, evolution and immunobiology of human respiratory syncytial virus attachment (G) protein. **J. Gen. Virol.**, v. 78, p. 2411-2418, 1997.

MELLO, W. A.; PINHEIRO, F. P. **Viroses respiratórias**. Belém: Fundação de Serviços de Saúde Pública, Instituto Evandro Chagas, 1986. p. 473-481.

MELLO, W. A.; SILVA, C. Epidemiological aspects of RSV subgroups in Belém, Brazil. **Bol. Latino-Am.**, v. 1, p. 8, 1992.

MIEDEMA, C. J.; KORS, A. W.; TJON A TEN, W. E.; KIMPEN, J. L. L. Medical consumption and socioeconomic effects of infection with respiratory syncytial virus in the Netherlands. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 20, n. 2, p. 160-163, 2001.

MLINARIC-GALINOVIC, G.; VARDA-BRKIC, D. Nosocomial respiratory syncytial virus infections in children's wards. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 37, p. 237-246, 2000.

MIYAO, C. R.; GILIO, A. E.; VIEIRA, S.; HEIN, N.; PAHL, M. M. C.; BETTA, S. L.; DURIGON, E. L.; STEWIEN, K. E.; QUEIROZ, D. A. O.; BOTOSO, V. F.; GOMES, M. C. S.; LOPES, C. L. B. C.; EJZENBERG, B.; OKAY, Y. Infecções virais em crianças internadas por doença aguda do trato respiratório inferior. **J. Pediatr. (Rio Janeiro)**, v. 75, n. 5, p. 334-344, 1999.

MONTO, A. S. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 32, n. 1, p. S58-S64, 2004.

MORRIS, J. A.; BLOUNT Jr., R. E.; SAVAGE, R. E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 92, p. 544-549, 1956.

MOURA, F. E. A. **Infecções respiratórias agudas virais em crianças de Salvador: caracterização antigênica e genômica dos vírus sincicial respiratório e adenovírus isolados e correlação clínico-epidemiológica**. 2001. 196p. Tese (Doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2001.

MOURA, F. E. A.; BORGES, L. C.; PORTES, S. A. R.; RAMOS, E. A. G.; SIQUEIRA, M. M. Respiratory syncytial virus infections during an epidemic period in Salvador, Brazil. Viral antigenic group analysis and description of clinical and epidemiological aspects. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 6, p. 739-743, 2003.

MOURA, F. E. A.; RIBEIRO, D. H.; BORGES, L. C.; RAMOS, E. A. G. Diagnóstico laboratorial de infecções respiratórias agudas de etiologia viral: uma opção diagnóstica disponível para clínicos no nordeste do Brasil. **Pediatr. Mod.**, v. 38, n. 6, p. 255-260, 2002.

MUFSON, M. A.; BELSHE, R. B.; ÖRVELL, C.; NORRBY, E. Respiratory syncytial virus epidemics: variable dominance of subgroups A and B strains among children, 1981-198. **J. Infect. Dis.**, v. 157, n. 1, p. 143-148, 1988.

MUFSON, M. A.; ÖRVELL, C.; RAFNAR, B.; NORRBY, E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. **J. Gen. Virol.**, v. 66, p. 2111-2124, 1985.

MUFSON, M. A.; STANEK, R. J. Identification of a variant subgroup A strain of respiratory syncytial virus. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, n. 10, p. 2493-2496, 1996.

- MULHOLLAND, E. K.; OLINSKY, A.; SHANN, F. A. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. **Lancet**, v. 335, p. 1259-1261, 1990.
- NAGAI, K.; TSUTSUMI, H.; YAMAZAKI, H.; PATTAMADILOK, S.; CHIBA, S. Three antigenic variant groups in human respiratory syncytial virus subgroup B isolated in Japan. **Arch. Virol.**, v. 128, p. 55-63, 1993.
- NARAYANA, K.; D'SOUZA, U. J. A.; SEETHARAMA RAO, K. P. The Genotoxic and cytotoxic effects of ribavirin in a rat bone marrow. **Mutat. Res.**, v. 521, p. 179-185, 2002.
- NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. C. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 5, n. 2, p. 87-97, 2001.
- NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; ROCHA, H.; BENGUIGUI, Y. Effects of socioeconomic status on presentation with acute lower respiratory tract disease in children in Salvador, Northeast Brazil. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 33, p. 244-248, 2002.
- NASCIMENTO, J. P.; SIQUEIRA, M. M.; SUTMOLLER, F.; KRAWCZUK, M. M.; FARIAS, V.; FERREIRA, V.; RODRIGUES, M. J. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 33, n. 4, p. 287-296, 1991.
- NJENGA, M. K.; LWAMBA, H. M.; SEAL, B. S. Metapneumoviruses in birds and humans. **Virus Res.**, v. 91, p. 163-169, 2003.
- NOAH, T. L.; IVINS, S. S.; MURPHY, P.; KAZACHKOVA, I.; MOATS-STAATS, B.; HENDERSON, F. W. Chemokines and inflammation in the nasal passages of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. **Clin. Immunol.**, v. 104, n. 1, p. 86-95, 2002.
- OGRA, P. L. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. **Paediatr. Respir. Rev.**, v. 5, suppl. A, p. S119-S126, 2004.
- ONG, G. M.; WYATT, D. E.; O'NEILL, H. J.; McCAUGHEY, C.; COYLE, P. V. A Comparison of nested polymerase chain reaction and immunofluorescence for the diagnosis of respiratory infection children with bronchiolitis, and the implications for a cohort strategy. **J. Hosp. Infect.**, v. 49, n. 2, p. 122-128, 2001.
- ORELLANA, C. Respiratory syncytial virus outbreak in Chile. **Lancet Infect. Dis.**, v. 1, p. 144, 2001.
- OTTOLINI, M. G.; HEMMING, V. G. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection: background and clinical experience 40 years after discovery. **Drugs**, v. 54, n. 6, p. 867-884, 1997.
- PAIVA, T. M.; KISIELIUS, J. J.; BENEGA, M. A.; UEDA, M.; SUGAHARA, T. K. N.; SANTOS, C. L. S.; TIMENETSKY, M. C. S. T.; CRUZ, A. S.; CARVALHANAS, T. R. M. P.; BARBOSA, H. A.; PARADELLA, R. M. B. Severe acute respiratory syndrome – a global concern – influenza virus isolated from suspected cases in Brazil from april to june 2003. **Int. Congress Series**, v. 1263, p. 422-425, 2004.

PATON, A. W.; PATON, J. C.; LAWRENCE, A. J.; GOLDWATER, P. N.; HARRIS, R. J. Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by reverse transcription and polymerase chain reaction amplification. **J. Clin. Microbiol.**, v. 30, n. 4, p. 901-904, 1992.

PIEDRA, P. A.; CRON, S. G.; JEWELL, A.; HAMBLETT, N.; McBRIDE, R.; PALACIO, M. A.; GINSBERG, R.; OERMANN, C. M.; HIATT, P. W. Immunogenicity of a new purified fusion protein vaccine to respiratory syncytial virus: a multi-center trial in children with cystic fibrosis. **Vaccine**, v. 21, p. 2448-2460, 2003.

PIEDRA, P. A.; ENGLUND, J. A.; GLEZEN, W. P. Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. In: RICHMAN, D. D.; WHITLEY, R. J.; HAYDEN, F. G. (Ed.). **Clinical virology**. New York: Churchill Livingstone, 1997. p. 787-819.

PIEDRA, P. A.; JEWEL, A. M.; CRON, S. G.; ATMAR, R. L.; GLEZEN, W. P. Correlates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-hospitalization: establishment of minimum protective threshold levels of serum neutralizing antibodies. **Vaccine**, v. 21, p. 3479-3482, 2003.

PLOTNICKY-GILQUIN, H.; ROBERT, A.; CHEVALET, L.; HAEUW, J. F.; BECK, A.; BONNEFOY, J. Y.; BRANDT, C.; SIEGRIST, C. A.; NGUYEN, T. N.; POWER, U. F. CD4+ T-Cell-mediated antiviral protection of the upper respiratory tract in BALB/c mice following parenteral immunization with a recombinant respiratory syncytial virus G protein fragment. **J. Virol.**, v. 74, n. 8, p. 3455-3463, 2000.

PORTES, S. A. R.; DA SILVA, E. E.; SIQUEIRA, M. M.; DE FILIPPIS, A. M. B.; KRAWCZUK, M. M.; NASCIMENTO, J. P. Enteroviruses isolated from patients with acute respiratory infections during seven years in Rio de Janeiro (1985-1991). **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 40, n. 6, p. 337-342, 1998.

POWER, U. F.; PLOTNICKY, H.; BLAECHE, A.; NGUYEN, T. N. The Immunogenicity, protective efficacy and safety of BBG2Na, a subunit respiratory syncytial virus (RSV) vaccine candidate, against RSV-B. **Vaccine**, v. 22, n. 2, p. 168-176, 2003.

PRIETSCH, S. O. M.; FISCHER, G. B.; CESAR, J. A.; FABRIS, A. R.; MEHANNA, H.; FERREIRA, T. H. P.; SCHEIFER, L. A. Doença aguda das vias aéreas inferiores em menores de cinco anos: influência do ambiente doméstico e do tabagismo materno. **J. Pediatr. (Rio Janeiro)**, v. 78, n. 5, p. 415-422, 2002.

PRINCE, G. A.; HORSWOOD, R. L.; KOENING, D. W.; CHANOCK, R. M. Antigenic analysis of a putative new strain of respiratory syncytial virus. **J. Infect. Dis.**, v. 151, n. 4, p. 634-637, 1985.

QUEIRÓZ, D. A. O.; DURIGON, E. L.; BOTOSSO, V. F.; EJZEMBERG, B.; VIEIRA, S. E.; MINEO, J. R.; YAMASHITA, C.; HEIN, N.; LOPES, C. L.; CACHARO, A. L.; STEWIEN, K. E. Immune response to respiratory syncytial virus in young Brazilian children. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 35, n. 10, p. 1183-1193, 2002.

RAAD, I.; ABBAS, J. WHIMBEY, E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. **Am. J. Med.**, v. 102, p. 48-52, 1997.

RIETVELD, E.; JONGE, H. C. C.; POLDER, J. J.; VERGOUWE, Y.; VEEZE, H. J.; MOLL, H. A.; STEYERBERG, E. W. Anticipated costs of hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children at risk. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 23, n. 6, p. 523-529, 2004.

RODRIGUES, O. G.; ROZOV, T.; SILVA, E. M. K.; KOPELMAN, B. I. Infecções virais em crianças portadoras de doenças respiratória aguda, atendidas em um centro de saúde escola, em Belém, Pará, Brasil. **Pediatria (São Paulo)**, v. 26, n. 1, p. 13-20, 2004.

RUSSI, J. C.; DELFRARO, A.; ARBIZA, J. R.; CHIPARELLI, H.; ÖRVELL, C.; GRANDIEN, M.; HORTAL, M. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus associated with acute respiratory infections in Uruguayan children from 1985 to 1987. **J. Clin. Microbiol.**, v. 27, n. 7, p. 1464-1466, 1989.

SAMPALIS, J. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. **J. Pediatr.**, v. 143, p. S150-S156, 2003.

SANT'ANNA, C. C. **Infecções respiratórias agudas na prática pediátrica**. São Paulo: Lemos, 2002. 96p.

SANT'ANNA, C. C.; D'ELIA, C. Bronquiolite. In: BENGUIGUI, Y.; ANTUÑANO, F. J. L.; SCHMUNIS, G.; YUNES, J. (Ed.). **Infecções respiratorias em crianças**. Washington: OPAS, 1998. p. 263-281.

SANZ, M. C.; KEW, O. M.; ANDERSON, L. J. Genetic heterogeneity of the attachment glycoprotein among group A respiratory syncytial viruses. **Virus Res.**, v. 33, p. 203-217, 1994.

SAVY, V.; BAUMEISTER, E.; BORI, F.; SHIROMA, M.; CAMPOS, A. Evaluacion etiologica y clinica de infecciones respiratorias agudas bajas en una poblacion infantil. **Medicina (B. Aires)**, v. 56, n. 3, p. 213-217, 1996.

SCHMIDT, A. C.; COUCH, R. B.; GALASSO, G. J.; HAYDEN, F. G.; MILLS, J.; MURPHY, B. R.; CHANOCK, R. M. Current research on respiratory viral infections: Third International Symposium. **Antivir. Res.**, v. 50, n. 3, p. 157-196, 2001.

SCHMIDT, A. C.; JOHNSON, T. R.; OPENSHAW, P. J. M., BRACIALE, T. J.; FALSEY, A. R.; ANDERSON, L. J.; WERTZ, G. W.; GROOTHUIS, J. R.; PRINCE, G. A.; MELERO, J. A.; GRAHAM, B. S. Respiratory syncytial virus and other pneumoviruses: a review of the International Symposium – RSV 2003. **Virus Res.**, v. 106, n. 1, p. 1-13, 2004.

SHEK, L. P. C.; LEE, B. W. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. **Paediatr. Respir. Rev.**, v. 4, p. 105-111, 2003.

SHEN, K.; ZHAORI, G.; ZWEYGBERG-WIRGART, B.; YING, M.; GRANDIEN, M.; WAHREN, B.; LINDE, A. Detection of respiratory viruses in nasopharyngeal secretions with immunofluorescence technique for multiplex screening – an evaluation of the chemicon assay. **Clin. Diagn. Virol.**, v. 6, p. 147-154, 1996.

SHIH, S. R.; TSAO, K. C.; NING, H. C.; HUANG, Y. C.; LIN, T. Y. Diagnosis of respiratory tract viruses in 24 h by immunofluorescent staining of shell vial cultures containing madin-darby canine kidney (MDCK) cells. **J. Virol. Methods**, v. 81, p. 77-81, 1999.

SIGURS, N. A Cohort of children hospitalised with acute RSV bronchiolitis: impact on later respiratory disease. **Paediatr. Respir. Rev.**, v. 3, p. 177-183, 2002.

SILVA, R. E. C. F. **Contribuição ao estudo epidemiológico do vírus sincicial respiratório na região metropolitana de Vitória – ES – Brasil**. 1999. 99p. Dissertação (Mestrado) – Núcleo de Doenças Infecciosas, Centro Biomédico, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 1999.

SIMOES, E. A. F. Overlap between respiratory syncytial virus infection and influenza. **Lancet**, v. 358, p. 1382-1383, 2001.

SIMOES, E. A. F. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. **J. Pediatr.**, v. 143, p. S118-S126, 2003.

SINANOTIS, C. A. Viral pneumoniae in children: incidence and aetiology. **Paediatr. Respir. Rev.**, v. 5, suppl. A, p. S197-S200, 2004.

SIQUEIRA, M. M.; FERREIRA, V.; NASCIMENTO, J. P. RS Virus diagnosis: comparison of isolation, immunofluorescence and enzyme immunoassay. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 81, n. 2, p. 225-232, 1986.

SIQUEIRA, M. M.; NASCIMENTO, J. P. Respiratory syncytial virus: occurrence of subgroups A and B strains in Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 85, n. 4, p. 483-484, 1990.

SIQUEIRA, M. M.; NASCIMENTO, J. P.; ANDERSON, L. J. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus group A and B isolates in Rio de Janeiro, Brazil. **J. Clin. Microbiol.**, v. 29, n. 3, p. 557-559, 1991.

SIQUEIRA, M. M.; NASCIMENTO, J. P.; PORTES, S. A. R.; SCHUY, W. Enzyme immunoassay for respiratory syncytial virus: rapid detection in nasopharyngeal secretions and evaluation of isolates representing different RSV subgroups. **J. Clin. Lab. Anal.**, v. 7, n. 2, p. 130-133, 1993.

SOUKUP, J. M.; BECKER, S. Role of monocytes and eosinophils in human respiratory syncytial virus infection *in vitro*. **Clin. Immunol.**, v. 107, n. 3, p. 178-185, 2003.

STOCKTON, J.; ELLIS, J. S.; SAVILLE, M.; CLEWLEY, J. P.; ZAMBON, M. C. Multiplex PCR for typing and subtyping influenza and respiratory syncytial viruses. **J. Clin. Microbiol.**, v. 36, n. 10, p. 2990-2995, 1998.

STRALIOTTO, S. M. **Prevalência de vírus respiratórios em pacientes pediátricos**. 1995. 121f. Dissertação (Mestrado) – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1995.

STRALIOTTO, S. M.; NESTOR, S. M.; SIQUEIRA, M. M. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 2, p. 155-158, 2001.

STRALIOTTO, S. M.; ROITMAN, B.; LIMA, J. B.; FISCHER, G. B.; SIQUEIRA, M. M. Respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: comparative study of RSV groups A and B infected children. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 27, n. 1, p. 1-4, 1994.

STRALIOTTO, S. M.; SIQUEIRA, M. M.; MULLER, R. L.; FISCHER, G. B.; CUNHA, M. L. T.; NESTOR, S. M. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 4, p. 283-291, 2002.

SULLENDER, W. M.; ANDERSON, L. J.; ANDERSON, K.; WERTZ, G. W. Differentiation of respiratory syncytial virus subgroups with cDNA probes in a nucleic acid hybridization assay. **J. Clin. Microbiol.**, v. 28, n. 8, p. 1683-1687, 1990.

SULLENDER, W. M.; MUFSON, M. A.; PRINCE, G. A.; ANDERSON, L. J.; WERTZ, G. W. Antigenic and genetic diversity among the attachment proteins of group A respiratory syncytial viruses that have caused repeat infections in children. **J. Infect. Dis.**, v. 178, n. 4, p. 925-932, 1998.

SULLENDER, W. M.; SUN, L.; ANDERSON, L. J. Analysis of respiratory syncytial virus genetic variability with amplified cDNAs. **J. Clin. Microbiol.**, v. 31, n. 5, p. 1224-1231, 1993.

SUNAKORN, P.; CHUNCHIT, L.; NILTAWAT, S.; WANGWEERAWONG, M.; JACOBS, R. F. Epidemiology of acute respiratory infections in young children from Thailand. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 9, n. 12, p. 873-877, 1990.

SUTMÖLLER, F.; ANDRADE FERRO, Z. P.; ASENSI, M. D.; FERREIRA, V.; MAZZEI, I. S.; CUNHA, B. L. Etiology of acute respiratory tract infections among children in a combined community and hospital study in Rio de Janeiro. **Clin. Infect. Dis.**, v. 20, n. 4, p. 854-860, 1995.

SUTMÖLLER, F.; MAIA, P. R. Acute respiratory infections in children living in two low income communities of Rio de Janeiro, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 90, n. 6, p. 665-674, 1995.

TAKEUCHI, R.; TSUTSUMI, H.; OSAKI, M.; SONE, S.; IMAI, S.; CHIBA, S. Respiratory syncytial virus infection of neonatal monocytes stimulates synthesis of interferon regulatory factor 1 and interleukin-1 β (IL-1 β) converting enzyme and secretion of IL-1 β . **J. Virol.**, v. 72, n. 1, p. 837-840, 1998.

TALAAT, A. M.; LYONS, R.; JOHNSTON, S. A. A Combination vaccine confers full protection against co-infections with influenza, herpes simplex and respiratory syncytial viruses. **Vaccine**, v. 20, p. 538-544, 2002.

TAYLOR, G. S.; VIPOND, I. B.; CAUL, E. O. Molecular epidemiology of outbreak of respiratory syncytial virus within bone marrow transplantation unit. **J. Clin. Microbiol.**, v. 39, n. 2, p. 801-803, 2001.

THORBURN, K.; KERR, S.; TAYLOR, N.; VAN SAENE, H. K. F. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. **J. Hosp. Infect.**, v. 57, p. 194-201, 2004.

TOP Jr., F. H. Clinical overview of palivizumab: a novel monoclonal RSV antibody. **Inf. Med.**, v. 16, suppl. C, p. 15-19, 1999.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Virus. In: TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000. p. 359-392.

TRIPP, R. A.; MOORE, D.; JONES, L.; SULLENDER, W.; WINTER, J.; ANDERSON, L. J. Respiratory syncytial virus G and/or SH protein alters Th1 cytokines, natural killer cells, and neutrophils responding to pulmonary infection in BALB/c mice. **J. Virol.**, v. 73, n. 9, p. 7099-7107, 1999.

TRISTRAM, D. A.; WELLIVER, R. C. Respiratory syncytial virus. In: LENNETTE, E. H.; LENNETTE, D. A.; LENNETTE, E. T. (Ed.). **Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections**. 7. ed. Washington: American Public Health Association, 1995. p. 539-552.

TSAI, H. P.; KUO, P. H.; LIU, C. C.; WANG, J. R. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. **J. Clin. Microbiol.**, v. 39, n. 1, p. 111-118, 2001.

TSUTSUMI, H.; ONUMA, M.; SUGA, K.; HONJO, T.; CHIBA, Y.; CHIBA, S.; OGRA, P. L. Occurrence of respiratory syncytial virus subgroup A and B strains in Japan, 1980 to 1987. **J. Clin. Microbiol.**, v. 26, n. 6, p. 1171-1174, 1988.

VALDIVIA, A.; GONZÁLEZ, G.; CHACÓN, D.; SAVÓN, C.; OTERO, A.; VÁLDES, O.; CANCIO, R.; OROPESA, S.; MELERO, J. A.; GARCÍA-BARRENO, B.; GOYENECHEA, A. Antigenic and genetic characterization of twenty-six strains of human respiratory syncytial virus (subgroup A) isolated during three consecutive outbreaks in Havana city, Cuba. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 4, p. 469-475, 1999.

VARDAS, E.; BLAAUW, D.; McANERNEY, J. The Epidemiology of respiratory syncytial virus (RSV) infections in South African children. **S. Afr. Med. J.**, v. 89, n. 10, p. 1079-1084, 1999.

VIEIRA, S. E.; STEWIEN, K. E.; QUEIROZ, D. A. O.; DURIGON, E. L.; TÖRÖK, T. J.; ANDERSON, L. J.; MIYAO, C. R.; HEIN, N.; BOTOSSO, V. F.; PAHL, M. M.; GILIO, A. E.; EJZENBERG, B.; OKAY, Y. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 43, n. 3, p. 125-131, 2001.

VUJOVIC, O.; MILLS, J. Preventive and therapeutic strategies for respiratory syncytial virus infection. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 1, p. 497-503, 2001.

WEBER, M. W.; MULHOLLAND, E. K.; GREENWOOD, B. M. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. **Trop. Med. Int. Health**, v. 3, n. 4, p. 268-280, 1998.

WELLIVER, R. C. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. **J. Pediatr.**, v. 143, p. S112-S117, 2003.

WENZEL, S. E.; GIBBS, R. L.; LEHR, M. V.; SIMÕES, E. A. F. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. **Am. J. Med.**, v. 112, n. 8, p. 627-633, 2002.

WILLSON, D. F.; LANDRIGAN, C. P.; HORN, S. D.; SMOUT, R. J. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. **J. Pediatr.**, v. 143, n. 5, p. S142-S149, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Generic protocol to examine the incidence of lower respiratory infection due to respiratory syncytial virus in children less than five years of age.** Geneva, 2000. (Document WHO/V&B/00.08).

WRIGHT, P. F.; KARRON, R. A.; BELSHE, R. B.; THOMPSON, J.; CROWE Jr., J. E.; BOYCE, T. G.; HALBURNT, L. L.; REED, G. W.; WHITEHEAD, S. S.; ANDERSON, E. L.; WITTEK, A. E.; CASEY, R.; EICHELBERGER, M.; THUMAR, B.; RANDOLPH, V. B.; UDEM, S. A.; CHANOCK, R. M.; MURPHY, B. R. Evaluation of a live, cold-passaged, temperatura-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. **J. Infect. Dis.**, v. 182, p. 1331-1342, 2000.

XEPAPADAKI, P.; PSARRAS, S.; BOSSIOS, A.; TSOLIA, M.; GOURGIOTIS, D.; LIPI-ADAMIDOU, G.; CONSTANTOPOULOS, A. G.; KAFETZIS, D.; PAPADOPOULOS, N. G. Human metapneumoviruses as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. **J. Clin. Virol.**, v. 30, n. 3, p. 267-270, 2004.

ZAMBON, M. C.; STOCKTON, J. D.; CLEWLEY, J. P.; FLEMING, D. M. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. **Lancet**, v. 358, n. 9291, p. 1410-1416, 2001.

ZAMBRANO, B.; VILLARROEL, L.; GARCÍA, A.; AYMARD, M.; VALETTE, M.; BOADA, M.; SALGADO, J.; VALERI, F. Estudio epidemiológico de virus respiratorios en niños en el Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro IVSS, Caracas. **Arch. Venez. Pueric. Pediatr.**, v. 62, n. 1, p. 31-34, 1999.

ANEXOS

ANEXO I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INFECÇÕES POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM CRIANÇAS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DA CIDADE DE FORTALEZA – CEARÁ

O objetivo desta pesquisa é conhecer os aspectos epidemiológicos das infecções por VSR em crianças apresentando doença respiratória aguda, atendidas em ambulatório, enfermarias ou serviço de emergência no Hospital Infantil Albert Sabin, localizado na cidade de Fortaleza.

Será coletada a secreção nasal da criança, através de aspiração, com a introdução, em uma das narinas, de uma sonda uretral acoplada a uma seringa. Caso não seja coletado material suficiente para o exame (1 a 2mL), o procedimento será repetido na outra narina. O responsável deve ajudar a conter a criança, permanecendo no local durante toda a coleta. A criança pode chorar ou ficar irritada. Raramente, pode ocorrer sangramento da mucosa nasal.

O responsável pela criança ou o médico que acompanha o caso poderão ter acesso ao resultado obtido.

Em caso de dúvida ou solicitação de resultado, entrar em contato com Ila Fernanda da Silva Nunes ou Prof^a. Dr^a. Fernanda Edna Araújo Moura, telefone nº 288-8303.

Eu, _____, declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em deixar o menor de idade _____ participar do presente protocolo de pesquisa, sendo eu o seu responsável legal.

Fortaleza, ____ de _____ de 200 ____

Assinatura do Responsável pela Criança

Assinatura do Responsável pela Coleta

ANEXO II – Ficha Epidemiológica

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INFECÇÕES POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM CRIANÇAS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DA CIDADE DE FORTALEZA – CEARÁ

DADOS PESSOAIS

Nome do Paciente: _____
Bairro: _____ Telefone: _____ Pessoa p/ Contato: _____
Idade: _____ Sexo: Feminino () Masculino ()

PROCEDÊNCIA

Ambulatório () Emergência () Observação () UTI ()
Prontuário: _____ Leito: _____ Bloco: _____

ASPECTOS SÓCIO-ECONÔMICOS

Renda Familiar: _____
Pai e Mãe Empregados () Pai e Mãe Desempregados () Pai ou Mãe Empregados ()
Escolaridade do Pai: _____ Mãe: _____
Quantas Pessoas Moram em Casa: _____ Nº de Cômodos: _____
Frequente Creche/Escola: Sim () Não () Quantas Horas por Dia: _____

HISTÓRICO DO PACIENTE

Parto Normal () Cesárea () Fórceps () A Termo () Prematuro ()
Não Mamou () Mamou < 6 Meses () Mamou > 6 meses () Ainda Mama ()
Vacinação: Em Dia () Atrasada ()
1ª Vez que Cansa: Sim () Não () Idade que Cansou a 1ª Vez: _____
Internação Anterior por Problema Respiratório: Sim () Não () Nº de Vezes _____
Gripa Frequentemente: Sim () Não ()
Nº de Vezes nos Últimos Dois Meses: () 1-2x () 3-5x () >5x

HISTÓRICO FAMILIAR

História de Cansaço na Família: Mãe () Pai () Irmãos () Primos () Tios () Avós ()
Outro Familiar com Infecção: Sim () Não () Quem _____
Fumantes em Casa: Sim () Não () Quem _____

EXAME FÍSICO E ASPECTOS CLÍNICOS

Peso: _____ Temperatura: _____ FR: _____
Queixa Principal: _____
Tempo de Início dos Sintomas: _____
Coriza () Obstrução Nasal () Espirros () Tosse Cheia () Tosse Seca () Dispnéia ()
Febre () Conjuntivite () Otite () Dor de Garganta () Dor de Cabeça () Gemente ()
Rouquidão () Anorexia () Vômitos () Diarréia () Cianose () Convulsões ()
Doenças Associadas: Sim () Não () Qual _____
Ausculta Pulmonar: Roncos () Sibilos () Estertores () Tiragem Intercostal () Tiragem
Supraesternal () Batimentos de Asa do Nariz () Exantema ()

EXAMES REALIZADOS

Raio-X de Tórax: Sim () Não ()

Data	Resultado – Achados Radiológicos
	Normal () Condensação () Infiltrado Intersticial () Hiperinsuflação () Outros _____
	Normal () Condensação () Infiltrado Intersticial () Hiperinsuflação () Outros _____
	Normal () Condensação () Infiltrado Intersticial () Hiperinsuflação () Outros _____

Hemograma

Data	Ht	Hb	Leuc.	Segm.	Linfoc.	Linf. Atípicos	Basóf.	Eosin.	Monóc.	Plaq.

Gasometria

Data	pH	PCO ₂	PO ₂	Sat. O ₂			

Hemocultura: Sim () Não () Negativa () Positiva ()

Bactéria Isolada: _____

Antibiograma: Resistente _____
Sensível _____

TRATAMENTO INSTITUÍDO PELO MÉDICO

Antitérmico () Aerosol () Salbutamol () Corticóide () Sorine () Cateter de O₂ ()
Oxi-Hood () Ventilação Mecânica () Adrenalina () Antibiótico ()

	Especificação	Início	Término	Nº Total de Dias	
Antibiótico 1					
Antibiótico 2					
Antibiótico 3					
Antibiótico 4					

Outros: _____

Data Admissão: _____ Data Alta: _____ Dias Internação: _____

Diagnóstico Provável: _____

Diagnóstico Final: _____

Óbito: Sim () Não ()