

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

**Gabriela Fontanella Biondo**

**Mensuração do ângulo  
interbrônquico na bronquiolite viral  
aguda**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2021**

**Gabriela Fontanella Biondo**

# **Mensuração do ângulo interbrônquico na bronquiolite viral aguda**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós-Graduação Pediatria: Atenção à  
Saúde da Criança e do Adolescente da  
Fundação Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre  
como requisito para a obtenção do grau  
de Mestre

Orientador: Dr. Sérgio Luís Amantéa

**Porto Alegre  
2021**

### Catálogo na

Fontanella Biondo, Gabriela  
Mensuração do ângulo interbrônquico na bronquiolite  
viral aguda / Gabriela Fontanella Biondo. -- 2021.  
66 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Pediatria, 2021.

Orientador(a): Sérgio Luís Amantéa.

1. bronquiolite. 2. ângulo interbrônquico. I. Título.

### Publicação

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a)

## **Dedicatória**

**À minha família, principalmente ao meu Vicente,  
por me permitirem sonhar.**

## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, professor Sérgio Amantéa, pela oportunidade de cursar o mestrado, proporcionando crescimento pessoal e científico imenso. Obrigada pela orientação, pela amizade e incentivo para o amadurecimento dos meus conhecimentos, que tornaram possível a conclusão deste trabalho. Agradeço também pelas conversas que sempre foram muito proveitosas e pela preocupação mesmo fora do cunho acadêmico, que o tornam exemplo de profissional e pessoa a ser seguido.

Agradeço ao professor José Antônio Monteiro Flores, que aceitou o convite para ser colaborador do estudo. Que acrescentou muito e que trouxe mais conhecimento, dando importantes sugestões, que foram fundamentais para elaboração e conclusão deste trabalho.

Agradeço à residente de pediatria do Hospital da Criança Santo Antônio, Bruna Lorentz, que colaborou na elaboração do estudo.

A todos os funcionários e professores do PPG pediatria pelo conhecimento e pela ajuda em todos os processos da conclusão do mestrado.

Aos meus colegas, pelas agradáveis lembranças que, com certeza, serão eternas.

Agradeço a minha família, pelo apoio, pelos momentos de alegria que me proporcionaram, por estarmos sempre juntos nos momentos mais importantes, principalmente aos meus pais Wânia e Renato pelo amor incondicional e pelo carinho que foram essenciais. Por serem esses pais maravilhosos e por estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida.

## Resumo

**Introdução:** bronquiolite viral aguda (BVA) é a mais comum infecção das vias aéreas inferiores em crianças com menos de 2 anos de idade e o principal motivo de hospitalização por causas respiratórias em lactentes abaixo de 1 ano. As tentativas em determinar a gravidade da doença com base nas manifestações clínicas e radiológicas se constituem num grande desafio. As mensurações da anatomia da traqueia, dos brônquios principais e até dos bronquíolos não são limitadas somente à antropometria pura, mas também são úteis para melhor conhecimento e aplicabilidade em fisiologia pulmonar, cirurgia torácica, anestesiologia e em cuidados de pacientes criticamente doentes. **Métodos:** Estudo transversal, de eixo retrospectivo, onde foram incluídos todos os pacientes admitidos no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre, durante o período de um ano, com diagnóstico clínico de BVA no ano de 2016 e 2017. Foi mensurado o ângulo interbrônquico (ITB) destes pacientes e analisados características clínicas e epidemiológicas. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 425 pacientes, com diagnóstico de BVA por vírus sincicial respiratório (VSR) confirmados por imunofluorescência. A maioria destes pacientes era do gênero masculino n 253 (59,5%) e a mediana de ITB tem correlação com o prognóstico dos pacientes com BVA podendo, após mais estudos, ser utilizado como escore de gravidade foi de 130 dias. A maioria dos pacientes, n387 (91,11%), necessitou de oxigenoterapia por cateter nasal como medida suporte, 3,3% fizeram uso de ventilação não invasiva (VNI) (n14) e 4% de ventilação mecânica (VM) (n17). Entre os pacientes estudados obtivemos apenas um que evoluiu para óbito (0,2%). Foram considerados graves os pacientes que necessitaram de VM ou VNI e suporte em unidade de terapia intensiva. A média do ITB foi menor para estes pacientes do que para os de menor gravidade.

**Conclusão:** Com base nesse estudo conclui-se que o ITB de pacientes pediátricos com BVA apresenta mensuração menor do que as séries fisiológicas de mesma faixa etária publicadas na literatura.

**Palavras chave:** bronquiolite, vírus sincicial respiratório, ângulo interbrônquico

## **Lista de abreviaturas**

- BVA - bronquiolite viral aguda
- ITB - ângulo interbrônquico
- VSR - vírus sincicial respiratório
- VM - ventilação mecânica
- VNI - ventilação não invasiva
- O<sub>2</sub> - oxigênio
- SpO<sub>2</sub> - Saturação de oxigênio
- EIC - espaço intercostal
- UTIP - unidade de terapia intensiva pediátrica
- CNAF - cateter nasal de alto fluxo
- US - ultrassonografia
- IRA – insuficiência respiratória aguda
- RN – recém nascido
- AAP – Academia Americana de Pediatria
- EV – endovenoso
- DBP – displasia broncopulmonar

## **Sumário**

- 1) Introdução
- 2) Revisão da literatura
- 3) Objetivos
  - 3.1) Objetivo principal
  - 3.2) Objetivos específicos
- 4) Hipótese
- 5) Materiais e métodos
- 6) Conclusão
- 7) Referências
- 8) Anexos

## 1) INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a mais comum infecção das vias aéreas inferiores em crianças com menos de 2 anos de idade e o principal motivo de hospitalização por causas respiratórias em lactentes abaixo de 1 ano. A enfermidade resulta em obstrução inflamatória das pequenas vias aéreas, de rápida evolução clínica, variando desde quadros leves até insuficiência respiratória. <sup>1,2,3</sup>

O principal agente patogênico da BVA é o vírus sincicial respiratório (VSR), porém outros vírus também podem estar envolvidos. Seu diagnóstico é estabelecido pela história clínica e achados do exame físico, a avaliação radiológica não está indicada para todos os pacientes. Tem sido mais realizada nos casos graves, na suspeita de complicações ou pela necessidade de se afastar outra hipótese diagnóstica. <sup>3,4,5</sup>

Alguns fatores estão associados a desfechos de maior gravidade como prematuridade, menor faixa etária, doenças pulmonares ou cardíacas de base, imunossupressão entre outras. Entretanto, até o momento, não existem dados clínicos ou recursos laboratoriais capazes de prever com segurança a evolução para quadros desfavoráveis. <sup>3</sup>

Na investigação radiológica, hiperinsuflação pulmonar é um dos achados mais frequentemente encontrados em séries de pacientes hospitalizados pela doença. Caracteriza-se pela identificação de mais de seis espaços intercostais em projeção frontal além de inclinação descendente e retificação das hemicúpulas diafragmáticas com um aumento de espaço aéreo em situação retroesternal. Como em outras doenças obstrutivas, a tentativa de

associação do achado a quadros de maior gravidade não apresentou dados conclusivos.<sup>2,4</sup>

As mensurações da anatomia da traqueia, dos brônquios principais e até dos bronquíolos tem sido aplicadas para se obter um maior conhecimento da fisiologia pulmonar, aprimorar técnicas cirúrgicas e anestésicas, bem como para melhorar o cuidado do paciente criticamente enfermo. A avaliação da bifurcação do ângulo interbrônquico (ITB) também tem sido alvo de uma série de estudos, com diferentes objetivos e utilizando diferentes técnicas de mensuração. Onoe e colaboradores demonstraram que pacientes adultos portadores de doença pulmonar crônica obstrutiva apresentavam uma diminuição do ITB influenciada pela severa obstrução ao fluxo aéreo e a presença de enfisema.<sup>3,5,6</sup>

Em lactentes, o assunto tem sido pouco estudado. Adriani e Griggs avaliaram o ITB em uma série de pacientes saudáveis com idade inferior a três anos. Não encontraram diferenças entre os ângulos traqueobrônquicos do lado direito e esquerdo que contabilizavam uma medida de 110° do ITB (55° para cada lado).<sup>1,7</sup>

Em pacientes portadores de BVA torna-se importante avaliar o ITB. A doença pode cursar com um componente pulmonar obstrutivo importante. Possui áreas de alçapamento aéreo similares as encontradas no enfisema e compromete uma população com faixa etária onde o desenvolvimento anatômico de seu sistema de ventilação colateral pulmonar ainda é pouco desenvolvida.<sup>1,2,3</sup>

Este cenário nos remete a uma questão de pesquisa interessante. Ao indagarmos se a mensuração do ITB em pacientes portadores de BVA pode

sofrer influência por ação da doença, abrimos uma nova perspectiva sob o ponto de vista da avaliação desta patologia tão prevalente na população pediátrica.

## **2) REVISÃO LITERATURA**

A BVA é a mais comum infecção das vias aéreas inferiores em crianças com menos de 2 anos de idade e o principal motivo de hospitalização por causas respiratórias em lactentes abaixo de 1 ano nos meses de inverno. A enfermidade resulta em obstrução inflamatória das pequenas vias aéreas, de rápida evolução clínica, variando desde quadros leves até excepcionais desfechos desfavoráveis com insuficiência respiratória e necessidade de VM.

1,2,3

Embora venha a se constituir numa causa frequente de busca por assistência, tanto ambulatorialmente, quanto em ambiente hospitalar, possui uma série de indefinições.

Os números se mostram impactantes na saúde mundial, uma vez que aproximadamente 34 milhões de novos casos de infecção respiratória inferior devido ao VSR ocorrem globalmente em crianças menores de 5 anos, com 3,4 milhões de admissões em hospitais e cerca de 199.000 mortes por ano, predominantemente nos países em desenvolvimento.<sup>4</sup>

O principal agente envolvido na patogênese da BVA é o VSR, porém outros vírus podem estar presentes na doença como rinovírus, influenza A e B, parainfluenza, coronavírus, metapneumovírus e o adenovírus.<sup>2</sup>

O manejo clínico continua desafiador, apesar da frequência, alcance global, impacto econômico, morbidade e mortalidade associadas à BVA. Várias estratégias de tratamento (incluindo broncodilatadores e corticosteroides) não mostraram efeito nas meta-análises agrupadas, tornando o tratamento de suporte a marca registrada da terapia atual dessa doença.<sup>2,3,4</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A infecção das vias aéreas inferiores caracteriza-se fundamentalmente por seu caráter sazonal, predominante no inverno e início da primavera, e com duração de cerca de 4 a 6 meses, dependendo das características de cada país ou região. No Brasil, um país com dimensões continentais, a sazonalidade varia de região para região. Na região Sul, o pico de VSR ocorre mais tardiamente, entre abril e agosto, concomitantemente com a incidência de outro, o vírus da influenza, que apesar de seu impacto epidemiológico vem a cada ano vem acometendo menos crianças graças aos avanços das campanhas vacinais anuais.<sup>5</sup>

Um dos fatores que facilita a transmissão viral é a aglomeração interna em áreas com grande densidade populacional, sem ventilação natural, durante as estações chuvosas ou meses mais frios. Além disso, fatores relacionados ao clima, como inalação de ar frio e seco que pode prejudicar a função ciliar, a mucosa das vias aéreas e a inibição das respostas antivirais dependentes da temperatura, podem influenciar a transmissão e a gravidade da doença. Além disso, poluentes do ar, foram associados a exacerbações de infecções respiratórias em crianças menores de 5 anos. Em particular, a fumaça ambiental do tabaco tem sido associada ao aumento do risco de internação

hospitalar atribuível ao VSR e à gravidade da doença nos pacientes internados com BVA.<sup>6,7</sup>

### FISIOPATOLOGIA

A BVA é caracterizada por extensa inflamação e edema das vias aéreas inferiores, aumento da produção de muco e necrose das células epiteliais das vias aéreas.<sup>8</sup> Os agentes patogênicos ligam-se às células epiteliais e se replicam, resultando em necrose epitelial e destruição ciliar.<sup>8,9</sup> A destruição celular desencadeia uma resposta inflamatória com proliferação de células polimorfonucleares e linfócitos. Os tecidos da submucosa e adventícia tornam-se edemaciados com aumento da secreção de muco.<sup>9</sup> Tampões compostos de detritos celulares e muco se formam nos lúmens dos bronquíolos, levando à obstrução bronquiolar, aprisionamento de ar e diferentes graus de colapso lobar, fazendo com que o paciente acometido apresente algum grau de sibilância na ausculta pulmonar e necessite aumentar o trabalho respiratório a fim de manter a oxigenação/ perfusão celular.<sup>8</sup>

### MICROBIOLOGIA

Os testes moleculares levaram a uma melhor compreensão dos vírus associados à BVA. O VRS é responsável aproximadamente por 80% dos episódios de BVA em crianças com menos de 2 anos. O VSR é um RNA vírus, não segmentado, envelopado, da família Paramyxoviridae. A sazonalidade do VSR normalmente inicia entre o outono e a primavera, com seu pico no inverno.<sup>10</sup>

Outros vírus associados à bronquiolite incluem rinovírus, metapneumovírus, coronavírus, bocavírus humano, vírus influenza, adenovírus e vírus parainfluenza.<sup>2,11,12</sup>

Alguns estudos investigaram se a gravidade da doença, medida pela necessidade de internação hospitalar, tempo de internação hospitalar, admissão na unidade de terapia intensiva, visitas repetidas ao departamento de emergência e apneia, está associada a infecções virais específicas ou coinfeções, mas as evidências são conflitantes. Cerca de 30% das crianças com bronquiolite apresentam coinfeções com dois outros vírus, sendo a combinação de vírus sincicial respiratório e rinovírus a mais comumente relatada.<sup>11</sup> Dados mostram que, em infecções envolvendo um único vírus, o VSR, está associado a um curso mais grave em comparação com outros vírus.<sup>13,14</sup> Algumas evidências sugerem que a coinfeção em BVA, particularmente o VSR em combinação com rinovírus ou metapneumovírus, pode estar associada a um curso de doença mais grave em comparação com a infecção por um vírus isoladamente.<sup>11,13,15</sup> No entanto, outros estudos não confirmam essa associação.<sup>16,17</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As manifestações clínicas pouco variam de acordo com o agente patológico, não sendo determinantes na elucidação do vírus envolvido. A patogênese da BVA envolve uma combinação de edema das vias aéreas, aumento da produção de muco e necrose de células epiteliais das vias aéreas devido a lesão citotóxica direta.<sup>3,4,18,19</sup>

A maioria dos pacientes portadores da doença apresenta um quadro autolimitado. Entre 1 a 3% dos lactentes com essa patologia irão necessitar de

internação hospitalar por apresentarem dificuldades de ingestão via oral, apneia, esforço respiratório, baixa saturação de oxigênio e, aproximadamente, 5 a 15% destes necessitam ser admitidos em unidade de terapia intensiva. <sup>3,20,21,22</sup>

Sabemos que existem vários fatores de risco individuais e ambientais que podem colocar crianças com BVA em risco aumentado de doença grave. Estes incluem doenças cardíacas congênitas, distúrbios neuromusculares, imunodeficiência, doença pulmonar crônica e prematuridade. <sup>3,19,23</sup>

Estudos mostram que o sexo masculino tem risco de doença mais grave, tal como acontece com outras infecções virais respiratórias, essa discrepância pode ser devida a diferenças no desenvolvimento do pulmão e das vias aéreas e a fatores genéticos. <sup>8,19,24</sup>

A prematuridade é um dos principais fatores de risco para hospitalização em pacientes com BVA. Em prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional ao nascer, a taxa de internação hospitalar é de 13,4% (IC95% 11,8- 13,8%); esta taxa decresce com o aumento da idade gestacional. Pacientes nascidos pré-termo podem apresentar displasia broncopulmonar (DBP) que é uma condição na qual uma injúria pulmonar se estabelece num pulmão imaturo, o que leva à necessidade de suplementação de oxigênio e outras terapias medicamentosas. Muitos estudos demonstram uma maior susceptibilidade de crianças com DBP em desenvolver infecções graves, nesta situação a taxa de internação hospitalar pode atingir até 17%. <sup>5,19,25</sup>

A presença de cardiopatias também está relacionada a uma maior gravidade e taxas de hospitalização maiores em caso de infecções causadas pelo VSR. A hiperreatividade vascular pulmonar e a hipertensão pulmonar são responsáveis pela gravidade do quadro. A taxa de admissão hospitalar nesses

pacientes é, em média, de 10,4%, com maior necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica 37% x 1,5% ( $p < 0,01$ ) e mortalidade de 3,4% comparada a uma taxa de 0,5% na população previamente sadia.<sup>1,2,3,26</sup>

Portanto, as características anatômicas e fisiológicas do aparelho respiratório do lactente são determinantes para a evolução do quadro clínico.

Além disso, lactentes jovens tendem a desenvolver doença mais grave devido a superfície de troca gasosa nos pulmões ainda não estar plenamente desenvolvida e a resistência aérea ser alta nos primeiros meses de vida, é esperado uma frequência respiratória mais elevada. Além disso, os anticorpos adquiridos passivamente da mãe durante a vida intrauterina e que protegem contra uma variedade de patógenos, caem bruscamente nos primeiros meses após o nascimento, expondo o bebê a diversas doenças. O pulmão da criança de baixa idade é relativamente mal adaptado a suportar agressões e desenvolvem enfermidades mais facilmente.<sup>2,27</sup>

#### VIA DE TRANSMISSÃO

O vírus atinge o trato respiratório através do contato direto com secreções respiratórias de pessoas infectadas pelo vírus ou através de superfícies ou objetos contaminados. A infecção ocorre quando o material infectado atinge o organismo através da membrana mucosa dos olhos, boca e nariz ou pela inalação de gotículas derivadas de tosse ou espirro.<sup>19</sup>

O tempo de sobrevivência do VSR nas mãos é de menos de 1 hora, no entanto, em superfícies duras e não porosas, pode durar até aproximadamente 24

horas.<sup>24,26</sup> Portanto a lavagem de mãos permanece sendo a medida mais efetiva de bloqueio de contaminação pelos vírus causadores da BVA.

Estima-se que o período de incubação da doença é de quatro a cinco dias. O vírus se replica em nasofaringe e o período de excreção viral varia de 2 a 8 dias ou até a melhora clínica. Em recém-nascidos, lactentes jovens e pacientes imunocomprometidos a disseminação do vírus pode persistir por períodos mais prolongados, até 3 a 4 semanas.<sup>2,3,19</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de BVA é feito principalmente com base em história clínica e achados do exame físico, os pacientes geralmente apresentam uma história de alguns dias de sintomas respiratórios superiores iniciais como rinorreia e congestão nasal podendo ou não apresentar febre, progredindo para sintomas do trato respiratório inferior como tosse, chiado no peito, taquipneia e sinais de aumento do trabalho respiratório (tiragem intercostal, subcostal ou supraclavicular) e batimento de asa nasal.<sup>1,2,3,40</sup>

Apesar do conhecimento da etiologia viral da doença, não existe indicação rotineira do uso de testes específicos de detecção viral, de acordo com as últimas diretrizes sobre o manejo da doença.<sup>1,5</sup> Entretanto, em determinadas situações, a detecção da etiologia da infecção respiratória pode ser importante como, por exemplo, em pacientes imunocomprometidos ou com formas de apresentação grave da doença. A comprovação da etiologia viral da doença também corrobora em reduzir o uso inapropriado de antimicrobianos além de proporcionar vigilância em saúde podendo assim ser estabelecidas medidas de isolamento hospitalar e em alguns casos, dias de internação e

consequentemente diminuir custos hospitalares. Nesses casos, o diagnóstico pode ser realizado por diversos métodos, a seguir destacados:

1. Isolamento do vírus em cultura de tecido: o isolamento do vírus em cultura permite a caracterização antigênica assim como o perfil de susceptibilidade aos antivirais. Entretanto, esta técnica possui um número elevado de dias para se obter os resultados, além de ser cara e de difícil realização, restrita a laboratórios especializados não sendo utilizada como rotina. <sup>40,41</sup>

2. Detecção de antígenos virais: esta técnica baseia-se na identificação de fragmentos antigênicos dos vírus, por imunofluorescência direta ou indireta ou por testes de detecção antigênica rápida. Os exames por imunofluorescência direta têm a vantagem de propiciar melhor acurácia na identificação do organismo, exigindo, entretanto, maior expertise na revisão das amostras. Os testes de detecção rápida incluem os ensaios de imunoabsorção enzimática e os ensaios imunocromatográficos, e têm como principal apelo a facilidade de uso e a possibilidade de oferecer os resultados em até 10 minutos, permitindo a instituição precoce de intervenções. <sup>40,41</sup> A sensibilidade destes ensaios em comparação com a cultura do vírus, em crianças, varia de 80% a 90%. Em crianças maiores e adultos existe uma tendência de menores taxas de sensibilidade de detecção, em função de menores concentrações de carga de excreção viral. <sup>40,41,42</sup>

3. Detecção de sequências de ácidos nucleicos específicos por ensaios de amplificação, predominantemente reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR-TR). Estas técnicas revolucionaram a possibilidade de identificar os agentes relacionados às infecções respiratórias. Oferecem rapidez de

resultados com acurácia, mostrando elevada sensibilidade quando comparadas com a cultura e os testes rápidos.<sup>42,43</sup>

4. Sorologias: Os testes sorológicos são utilizados menos frequentemente na rotina diagnóstica. Embora importantes para estudos epidemiológicos de soroprevalência, esses exames não são úteis para o diagnóstico a tempo de orientar o atendimento aos pacientes, uma vez que são necessárias amostras de soro na fase aguda e convalescente para se demonstrar um aumento significativo no título de anticorpos.<sup>40,41,42</sup>

O uso do ultrassom (US) pulmonar em pacientes com BVA vem se tornando um exame cada vez mais utilizado em grandes centros pois através dele temos a disponibilidade de uma ferramenta não invasiva capaz de facilitar o diagnóstico e em alguns casos prever a evolução clínica de lactentes com bronquiolite podendo melhorar significativamente o manejo da doença.<sup>44</sup>

Na última década, foi demonstrado que o US pulmonar pode ser usada no diagnóstico de bebês com várias doenças pulmonares além da BVA como taquipnéia transitória do recém-nascido, síndrome do desconforto respiratório agudo, displasia broncopulmonar, pneumonia, pneumotórax e derrame pleural.<sup>44,45,46</sup> Além disso, o US é uma técnica rápida, não invasiva, barata e repetível, que pode ser realizada não só por radiologistas mas também por pediatras, após treinamento adequado. Vários autores demonstraram que o US pode ajudar na identificação de crianças que precisam de suporte respiratório e pode ajudar os médicos a avaliar melhor a gravidade da doença e orientar o manejo de pacientes com BVA.<sup>45,46</sup> Embora até o momento, o US não está incluído no algoritmo de diagnóstico de bronquiolite dos principais *guidelines*. Entre os achados do US pulmonar nos pacientes com BVA encontram-se linhas B,

consolidação subpleural e anormalidades da linha pleural. Apesar de ser uma técnica relativamente nova na aplicação em pediatria, estudos demonstram uma correlação positiva entre o escore US preconizado e o escore clínico em bebês hospitalizados por BVA. Além disso, o escore US se correlacionou com o tempo de internação e a necessidade de oxigênio do paciente. A presença de anormalidades nas linhas pleurais no US pulmonar se correlacionou com o aprisionamento de ar difuso na radiografia de tórax.<sup>44,45,46</sup>

### AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

As diretrizes para o manejo da BVA, não recomendam o uso rotineiro de radiografia de tórax, porém em casos selecionados, exames devem ser solicitados. Os achados mais frequentes são hiperinsuflação, atelectasias ou infiltrados. Este exame de imagem também auxilia no diagnóstico de complicação bacteriana, tendo boa sensibilidade para o diagnóstico de broncopneumonia.

As tentativas de se determinar a gravidade da BVA, com base nas manifestações clínicas, se constitui em um grande desafio. Alguns instrumentos de caracterização de gravidade procuram compilar o efeito de variáveis clínicas conjuntamente, resultando em escores frequentemente utilizados em estudos clínicos para avaliação da gravidade da doença. A partir destes achados outros estudos se propuseram a avaliar a anatomia do ângulo brônquico utilizando diferentes instrumentos: tomografia de tórax, raio x de tórax, e até estudos em cadáveres. Os resultados foram discrepantes no que tange as medidas do ITB, comprimento traqueal, brônquios (principal direito e esquerdo), ângulos brônquicos, diâmetros do tórax, diâmetros traqueais e de brônquios. No entanto, existem variações e discrepâncias significativas nas

medidas relatadas, com alguns estudos relatando direitos iguais e ângulos brônquicos esquerdos em crianças até 3 anos de idade e outros estudos relatando ângulos brônquicos direitos e esquerdos iguais até 13 anos de idade. Estudos anteriores também diferem em relação às magnitudes dos ângulos, com alguns relatando ângulo subcarinal de  $80^\circ$  e outros relatando ângulo subcarinal de  $110^\circ$ .<sup>6,7,18,27,28</sup>

A avaliação do ITB tem sido alvo de uma série de estudos, com diferentes objetivos. Várias técnicas podem ser utilizadas, sem evidência de superioridade relatada entre elas: radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada helicoidal e até avaliação em cadáveres.<sup>6,7,31,32,33</sup>

Os primeiros estudos avaliando ângulos traqueobrônquicos surgiram no século 19 e foram baseados em cadáveres, Kobler e Von Hovarka, fizeram o primeiro estudo mencionando a bifurcação traqueobrônquica e afirmaram que o ângulo de divergência (ITB) era em média  $70^\circ$ .<sup>34,35</sup>

Em outro estudo, Noback avaliou 102 cadáveres fetais e recém-nascidos e ângulos brônquicos direitos relatados de  $10^\circ$ -  $30^\circ$  e ângulos brônquicos esquerdos de  $38^\circ$ -  $45^\circ$ . Além desse achado, observou-se que o desvio do brônquio esquerdo do plano sagital mediano variou em grande medida e que o ângulo era muito maior do que o de o brônquio principal direito.<sup>20</sup>

Já Harjeet et al usaram radiografia simples para medir os ângulos traqueobrônquicos em 40 fetos e concluiu que o ângulo brônquico direito médio era de  $17^\circ$  e que o ângulo brônquico esquerdo médio era de  $32^\circ$ .<sup>21</sup>

Adriani e Griggs notaram que os brônquios direito e esquerdo bebês divergiram em ângulos iguais de  $55^\circ$ , resultando em um ângulo interbrônquico de  $110^\circ$ .<sup>7</sup>

Alavi e cols. relataram que o ângulo da bifurcação traqueobrônquica (ângulo subcarinal) variou de 52 ° a 78 ° em crianças de até 16 anos.<sup>36</sup>

Ulusoy e cols. usaram imagens de tomografia com foco nas medidas do ângulo interbrônquico e do ângulo subcarinal. Seus resultados em crianças de 0 a 18 anos mostraram ângulos brônquicos direitos menores em comparação com os ângulos brônquicos esquerdos.<sup>37</sup>

Como fica evidente nos estudos citados, não há uniformidade quanto às medidas do ITB em crianças entre os estudos. Alguns investigadores relataram medições do ângulo subcarinal (ângulo entre o eixo traqueal e borda externa inferior direita e brônquio principal esquerdo), enquanto a maioria usou medidas dos ângulos interbrônquicos (ângulo entre a coluna de ar do eixo traqueal e uma linha imaginária passando pelo meio da luz dos brônquios principais direito e esquerdo). Como tal, parte da disparidade nos resultados é baseada na falta de definições padrão de medidas, uma ampla gama de idades que são agrupadas, bem como o uso de diferentes técnicas e modalidades de medidas (cadáveres, radiografias simples, imagens de tomografia). Por outro lado, os livros de anestesia comumente afirmam que as crianças são propensas à intubação do brônquio principal direita, e a intubação endobrônquica do lado direito é facilmente realizada às cegas devido à orientação anatômica do brônquio principal direito em um ângulo menos agudo em relação ao eixo traqueal vertical, enquanto outros livros afirmam que os ângulos brônquicos direito e esquerdo são iguais em crianças de até 3 anos de idade.<sup>38,39</sup>

Muitas controvérsias existem sobre seus resultados, muitas determinadas pela avaliação conjunta de adultos e crianças, variabilidades raciais e ausência

de controle para outros fatores confundidores. O fato é que várias situações clínicas podem interferir nos resultados obtidos e justificar muitas das diferenças encontradas.

## TRATAMENTO

O tratamento da BVA é amplamente baseado no suporte, apesar de numerosos estudos buscando terapias e intervenções eficazes, nenhuma foi encontrada para ser significativamente benéfica. A base da terapêutica inicia na avaliação da necessidade de cuidados de suporte, avaliando estado de hidratação e oxigenação do paciente, determinando assim o âmbito do tratamento, domiciliar ou hospitalar.<sup>1,2,3,40</sup>

Nos casos em que o tratamento domiciliar é recomendado deve ser orientado aos cuidadores:

- Fazer higiene das mãos com água e sabão e ou álcool a 70%.
- Evitar tabagismo passivo. (A fumaça ambiental do tabaco tem sido associada ao aumento do risco de internação hospitalar atribuível ao vírus sincicial respiratório e à gravidade da doença nos internados.)
- Manter alimentação normal para a idade da criança.
- Fazer higiene da cavidade nasal com solução salina.
- Uso de antitérmicos se for necessário.
- Reavaliação médica se houver dúvidas ou se sinais de alerta presentes.
- Orientar os cuidadores sobre os sinais e sintomas de “alerta”.

Pacientes que apresentarem episódios de apneia, com piora do estado geral (hipoatividade, prostração, sonolência), sinais de desconforto respiratório

(gemência, retração torácica, frequência respiratória >60, cianose, saturação <92% persistente), sinais de desidratação, recusa alimentar, ingestão reduzida e/ou sem diurese por 12 horas, dificuldade de acesso ao serviço de saúde se houver piora clínica ou incapacidade, falta de confiança para identificar sinais de “alerta” devem ser admitidos em ambiente hospitalar.<sup>1,2,19,40</sup>

Não é incomum que os pacientes com BVA apresentem desidratação devido ao aumento das perdas insensíveis com a taquipnéia, febre e aumento das secreções ou devido à diminuição da ingestão oral. O tratamento de suporte para desidratação pode ser fornecido na forma oral, por sonda nasogástrica ou intravenosa, sendo que nenhuma modalidade é superior às demais, portanto a escolha devendo ser feita conforme o grau de comprometimento do paciente que quando apresentam taquipneia importante, sonolência entre outros sintomas ficam impedidos de aceitar via oral de forma segura.<sup>1,2,3</sup>

Estudo multicêntrico com 759 lactentes abaixo de 12 meses internados por BVA não mostrou diferença entre a administração de fluidos endovenosos (EV) versus sonda nasogástrica para as variáveis: tempo de internação, necessidade de UTI, necessidade de ventilação invasiva e eventos adversos. Este estudo também demonstrou ser o uso de sonda nasogástrica mais acessível<sup>29</sup>. As diretrizes recomendam administração de líquidos por sonda ou EV para manter a hidratação. Se houver necessidade de administração por via EV, os fluidos isotônicos são recomendados com a finalidade de evitar hiponatremia.<sup>47</sup>

A aspiração ou sucção de vias aéreas superiores (VAS) e fisioterapia respiratória são recomendadas em casos específicos. Lactentes tem respiração

nasal e quando doentes por BVA podem ter dificuldade para se alimentar devido à congestão nasal e pelo esforço respiratório, fazer higiene das narinas, em algumas situações, pode ser recomendado para melhora do esforço respiratório e facilitar a alimentação. Contudo, a aspiração pode irritar a mucosa nasal e desencadear edema. Não há estudos randômicos controlados que avaliaram a aspiração nasal em pacientes com BVA. Estudo de coorte retrospectivo com 740 lactentes e outro observacional com 40 lactentes sugerem que a aspiração profunda ou intermitente pode aumentar o tempo de internação hospitalar.<sup>47,48</sup>

Conclusões a partir de estudos observacionais podem levar a erro de interpretação (por exemplo, crianças mais doentes podem necessitar aspirações mais frequentes e mais profundas). Existe evidência na prática clínica de melhora da saturação de O<sub>2</sub> com lavagem nasal sem aspiração. A recomendação é fazer aspiração nasal suave e mais superficial, somente quando necessário.<sup>49,50</sup>

As recomendações da realização de fisioterapia respiratória diferem conforme o local estudado. Uma revisão recente da Cochrane com 12 estudos (1.249 participantes) não demonstrou evidencia de benefício para qualquer tipo de fisioterapia em pacientes internados por BVA quanto ao tempo de internação, saturação de oxigênio e parâmetros respiratórios. Os *guidelines* não recomendam fisioterapia de rotina para o tratamento da BVA não complicada e que não apresentam comorbidades<sup>1,2,3,40,52</sup>

A hipoxemia frequentemente é encontrada na BVA, e pode ser intermitente ou variável devido a obstrução dos bronquíolos por muco, resultando em incompatibilidade ventilação-perfusão. Recente diretriz de prática clínica da

Academia Americana de Pediatria (AAP) sugere o suporte com oxigênio deve ser fornecido quando o paciente apresentar saturações menores que 90%, ao passo que em outras sociedades o limite é 92%. Nessas situações o suporte com oxigênio é recomendado sendo administrados por diversas maneiras de acordo com a necessidade do paciente. Desde cânulas nasais até suporte em pacientes críticos que necessitam de ventilação mecânica.<sup>1,2,3,4,40</sup>

A oxigenoterapia convencional tem as desvantagens da limitação do fluxo (15L/minuto) e dos efeitos deletérios do O<sub>2</sub> não aquecido e umidificado. A VNI, embora tenha se mostrado útil sobretudo para pacientes com doenças respiratórias obstrutivas, apresenta importantes taxas de intolerância; suas complicações mais frequentes são lesões cutâneas, irritação ocular e sensação de claustrofobia.

Na tentativa de disponibilizar uma alternativa para pacientes com insuficiência respiratória aguda (IR), que necessitam de maior e melhor aporte de O<sub>2</sub>, mas sem as complicações da oxigenoterapia convencional ou o desconforto da VNI, os cateteres nasais de alto fluxo (CNAF) têm sido estudados. A técnica, inicialmente desenvolvida para populações neonatais, em razão dos bons resultados relativos à eficácia e à segurança, tem ganhado espaço também entre a população pediátrica na última década, principalmente em serviços de emergência.<sup>53,53</sup>

A ventilação por CNAF surgiu como um método para oferecer suporte respiratório para recém-nascidos (RN), lactentes, crianças e adultos. O ar umidificado e aquecido produz um grau de pressão positiva na VA. Estudos observacionais sugerem que o CNAF diminui o trabalho respiratório, melhora a oxigenação e reduz as taxas de intubação. Em conjunto, os componentes do

CNAF permitem fornecer O<sub>2</sub> aquecido e umidificado em fluxos superiores aos da oxigenoterapia convencional. O circuito do CNAF permite fornecer uma FiO<sub>2</sub> de até 100% e um fluxo máximo de 60L/minuto, o que se torna extremamente interessante, uma vez que uma das grandes limitações da oxigenoterapia convencional é a impossibilidade de fornecer fluxos adequados à necessidade de cada paciente com IRA. O paciente pode demandar um fluxo muito elevado para obter uma fração alveolar de oxigênio adequada, já que a FiO<sub>2</sub> é diluída com o ar ambiente, dependendo do padrão ventilatório do indivíduo.<sup>53,54</sup>

Existem diversas vantagens do uso dos CNAF, entre elas melhora o controle sobre a fração inspirada de oxigênio fornecida, lava o gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e reduz o espaço morto (contribui para melhora no trabalho respiratório e redução da frequência respiratória), umidifica e aquece o ar inalado, gera uma pequena pressão positiva expiratória final (em inglês, positive end-expiratory pressure [PEEP]) e proporciona mais conforto do que o uso de O<sub>2</sub> frio e seco.<sup>52,53,54</sup>

Estudos realizados em animais demonstraram que a exposição ao ar frio e seco por, pelo menos, três horas se relaciona com lesão epitelial, perda da função ciliar e reação inflamatória local.<sup>52,53,54</sup>

O CNAF, ao fornecer O<sub>2</sub> umidificado e aquecido à temperatura corporal (37°C), evita os efeitos secundários ao fluxo elevado de O<sub>2</sub>, muitas vezes necessário ao paciente. Esse aspecto o torna uma técnica ventilatória facilmente tolerada.<sup>52</sup>

Alguns estudos demonstraram que um dos mecanismos pelos quais a ventilação por CNAF melhora a oxigenação envolve a geração de pressão

positiva na via aérea como consequência dos elevados fluxos de O<sub>2</sub> administrados de forma contínua. Contudo, esses valores de pressão ainda são baixos quando comparados com os obtidos com a VNII (PEEP ao redor de 5 a 6). Ainda existem dúvidas sobre o aumento da PEEP ser significativo fisiologicamente. Todavia, estudos realizados com tomografia por impedância elétrica mostraram que o efeito PEEP representa aumento de até 25% no volume pulmonar expiratório. Tal efeito, evidentemente, depende de a boca do paciente não estar aberta, da complacência pulmonar e do fluxo.<sup>52,53,54</sup>

Uma das principais características da ventilação por CNAF é o conforto, observado principalmente 30 minutos após o início da técnica. Alguns estudos demonstram diminuição da frequência respiratória depois do início da administração do alto fluxo de O<sub>2</sub>, traduzindo uma melhora do padrão respiratório. Em pacientes com muita secreção nas vias aéreas superiores, o CNAF não precisa ser retirado para higiene, como acontece na VPMNI. Além disso, essa técnica permite o consumo de líquidos e alimentos sem limitação (no caso de bebês, é possível manter o aleitamento materno) e não limita a comunicação verbal. O paciente pode, inclusive, sair do leito.<sup>52,53,54</sup>

De maneira geral, o CNAF é bastante seguro, desde que utilizado dentro de parâmetros clínicos aceitáveis. Os efeitos adversos são pouco frequentes e não costumam ter gravidade, como epistaxe, irritação da pele, aerofagia. Eventos adversos graves são extremamente raros, mas existem relatos de pneumotórax e pneumomediastino. Isso justifica a importância da utilização de um sistema aberto com um cateter não oclusivo de tamanho adequado, que permita amplo vazamento de gás entre as pontas e as narinas, reduzindo o risco de aumento repentino da pressão nas vias aéreas superiores.<sup>52,53,54</sup>

Muitas intervenções farmacológicas têm sido sugeridas, incluindo broncodilatadores, corticoterapia, fisioterapia respiratória e terapia antiviral. A base de evidências para o benefício dessas terapias, entretanto, é frequentemente pobre e não devem ser rotineiramente prescritos, devendo sim atender a casos particulares onde estas podem trazer algum benefício para o paciente com BVA.<sup>1,2,3,4,19,40</sup>

Em 2014, uma revisão da Cochrane identificou 30 estudos sobre o uso de broncodilatadores em pacientes internados por BVA. Foram analisados 1.192 lactentes, em tratamento ambulatorial e hospitalar. Para pacientes internados, a saturação de O<sub>2</sub>, o tempo de resolução de sintomas e o tempo de internação não foram superiores quando comparados com placebo. Em ambiente ambulatorial foi observado pequena melhora na média de escore de sintomas, com pouca importância clínica. Os estudos com pacientes ambulatoriais são heterogêneos e os benefícios foram observados onde a idade era maior e havia sibilância recorrente. Não houve redução na taxa de admissão hospitalar.<sup>55</sup>

O uso de adrenalina por nebulização foi avaliado também por revisão sistemática. Não foi observado benefício quando comparado com placebo em pacientes internados, quanto ao tempo de internação e outras variáveis. Estudo multicêntrico, realizado na Escandinávia, demonstrou que pacientes recebendo doses contínuas de adrenalina tinham maior tempo de internação quando comparado ao uso intermitente ou placebo. Para pacientes admitidos em serviço de emergência, houve menor frequência de internações na avaliação inicial, mas não ao longo de uma semana. Os principais *guidelines* não recomendam o uso de broncodilatadores para BVA. O uso de acordo com a

resposta clínica pode eventualmente ser considerado, mas só deve ser mantido se houver evidência de melhora imediata.<sup>1,2,3,4,40,56</sup>

A principal revisão sobre o uso de solução salina hipertônica (SSH) foi publicada em 2015 e avaliou 24 trials com 3.209 pacientes<sup>44</sup>, neste estudo lactentes que receberam nebulização com solução salina hipertônica (3 a 7%) apresentaram menos dias de internação (0,45 dias) quando comparados ao grupo tratamento padrão ou que recebeu solução salina a 0,9%. Em sete estudos, o uso de SSH diminuiu 20% o risco de internação hospitalar em comparação a solução salina a 0,9%. Não foram observados efeitos colaterais. Em meta análise de 2015, com 15 trials e 1.922 pacientes, a utilização de SSH (3 - 6%) levou a uma pequena redução, mas significativa, nas taxas de admissão hospitalar a favor da solução salina hipertônica. No entanto, esta meta-análise verificou heterogeneidade e disparidade de resultados entre os estudos, o que significa que nem os ensaios analisados de forma individual ou em conjunto fornecem evidência para o uso de SSH. No ano seguinte, foi realizada a reavaliação de duas metanálises, onde foram excluídos dois estudos com heterogeneidade. Então, foram avaliados 18 estudos, com 2.063 lactentes (63%) masculinos com média de idade de 4,2 meses. Após correção da heterogeneidade foi observado que o uso de SSH não reduz o tempo de internação hospitalar.<sup>57,58</sup>

Estudos têm avaliado o uso de corticosteroides no tratamento de crianças com BVA. A revisão da Cochrane apresenta estudos com crianças abaixo de 24 meses com o primeiro episódio de sibilância causada por infecção viral, nela foram avaliadas publicações com pacientes ambulatoriais (n=8 e 1.824 pacientes) onde foi comparado o uso de corticoide versus placebo. Não se

observou redução na taxa de internação no dia 1 e no dia 7 após iniciar o estudo. Entre nove estudos de pacientes internados (772 participantes), o tempo de internação não foi reduzido.<sup>59</sup>

A utilização de antimicrobianos tem indicação específica em casos de sobreinfecção bacteriana comprovada. Revisão detalhada de estudos randômicos demonstrou que o uso rotineiro de antibióticos não reduz dias de sintomas, tempo de internação, necessidade de O2 e taxa de internação hospitalar em pacientes apenas com infecção viral. O uso de antibióticos macrolídeos tem potencial para reduzir o processo inflamatório da bronquiolite. Estudos randômicos não observaram diferença entre azitromicina versus placebo para as variáveis tempo de internação, necessidade de O2 e readmissão hospitalar.<sup>60,61</sup>

Antivirais específicos como ribavirina para o tratamento de VSR não são recomendados devido às dificuldades de seu uso, alto custo e risco para os cuidadores.<sup>61</sup>

## PROGNÓSTICO

Devido à alta prevalência da doença, muitos trabalhos foram publicados sobre o risco de desenvolver sibilância e asma recorrentes após bronquiolite na infância. Estudos seguiram coortes de nascimento para determinar o risco de sibilância subsequente após infecção do trato respiratório inferior na infância, e coortes de crianças internadas no hospital com bronquiolite. Em geral, a internação hospitalar com bronquiolite em uma idade jovem está associada a um risco aumentado de sibilância recorrente. Estudos relatam que 17–60% das crianças com bronquiolite podem desenvolver sibilância recorrente nos anos após sua admissão inicial no hospital. Um grande estudo de Taiwan que

acompanhou 1981 crianças admitidas com bronquiolite antes dos 3 anos de idade descobriu que, aos 10 anos, 351 (17,7%) de 1981 crianças com bronquiolite tinham diagnóstico de asma em comparação com 2159 (11,7%) de 18.527 controles (razão de risco 1,58; IC 95% 1,41–1,71).<sup>118</sup> Um pequeno estudo de coorte com 138 pacientes sugeriu que 18 (39%) das 46 crianças admitidas com bronquiolite antes dos 12 meses tinham asma aos 18 anos, em comparação com oito (9%) de 92 controles. No entanto, outro estudo que acompanhou uma coorte de nascimento de 1.246 crianças descobriu que, embora a infecção do trato respiratório inferior na infância estivesse associada a um risco aumentado de sibilância recorrente, essa associação diminuía com a idade e não era significativa aos 13 anos. A maioria das crianças nesta coorte tinha doença leve, não exigindo internação hospitalar, e a gravidade da doença pode estar associada ao aumento do risco de asma. A questão permanece se a infecção respiratória em uma idade jovem predispõe as crianças à asma por meio de danos ou alteração da função pulmonar, ou se crianças com bronquiolite grave podem ter fatores de risco individuais (como resposta imune alterada ou função das vias aéreas) que os predispõe a doenças graves bronquiolite e sibilância recorrente.<sup>62,63</sup>

## MEDIDAS DE CONTROLE DE TRANSMISSÃO

As medidas padrão de controle de infecção hospitalar, higiene frequente e criteriosa das mãos e uso de equipamentos de proteção (luvas, óculos, máscaras e aventais), têm sido considerados efetivos, em graus variados, na prevenção e redução das taxas de infecções e de surtos hospitalares desta e

de outras infecções virais. Em alguns centros existem protocolos de isolamento de casos confirmados e suspeitos além das medidas supracitadas.<sup>64-68.</sup>

## PROFILAXIA

A profilaxia para a infecção pelo VSR e os demais vírus que acometem pacientes com BVA inclui medidas gerais, tanto em ambiente domiciliar quanto hospitalar, principalmente quando bebês de alto risco estão expostos.

Os familiares destes pacientes devem ser orientados sobre a importância da profilaxia, principalmente durante a sazonalidade, incentivando a lavagem das mãos, uso de álcool em gel, evitar ambientes fechados e aglomerados, além de exposição a pessoas com sintomas respiratórios. Os bebês também não devem ser expostos a tabaco e o incentivo ao aleitamento materno deve ser reforçado, exclusivamente até os 6 meses de idade e após mantido até 2 anos conforme a sociedade brasileira de pediatria.<sup>1,2,3,5</sup>

Em ambiente hospitalar, a prevenção inclui controle de contatos infectados, tanto pacientes, como profissionais e visitantes. Medidas de bloqueio de infecção hospitalar são necessárias e a higienização rotineira das mãos deve ser incentivada.<sup>40,41</sup>

Não há vacinas disponíveis contra o VSR, porém, há décadas se dispõe de imunização passiva, importante instrumento de prevenção para bebês de risco.

Como medida preventiva de BVA por VSR na população de risco, em 1998 foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) o palivizumabe, que é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para um epítipo no sítio antigênico A da proteína de fusão do vírus sincicial respiratório (VSR). É composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos, e

apresenta atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o VSR. É indicado para a profilaxia passiva de infecção pelo VSR em crianças menores de 2 anos de idade com risco elevado de doença grave pelo VSR. O estudo de Feltes e cols avaliou a eficácia do palivizumabe na diminuição do número de hospitalizações por VSR comparou pacientes portadores de cardiopatias congênitas de repercussão hemodinâmica que receberam palivizumabe e placebo havendo redução de 44% na taxa de hospitalização dos que receberam a medicação comparadas ao grupo controle. <sup>1,2,3,40,64</sup>

### **3) OBJETIVOS**

#### 3.1) Objetivo principal

- Avaliar o ITB em uma série de pacientes hospitalizados com BVA por VSR.

#### 3.2) Objetivos específicos

- Avaliar a associação do ITB com a gravidade clínica dos pacientes hospitalizados por BVA.
- Determinar características demográficas da população que possam interferir no ITB.
- Comparar os ITB dos pacientes de acordo com a evolução clínica.

#### **4) HIPÓTESE**

Pacientes internados com diagnóstico de BVA que evoluem de forma mais grave, isto é, necessidade de suporte ventilatório invasivo e tempo de internação maior, possuem ITB menor devido a presença hiperinsuflação pulmonar associada à fisiologia da doença.

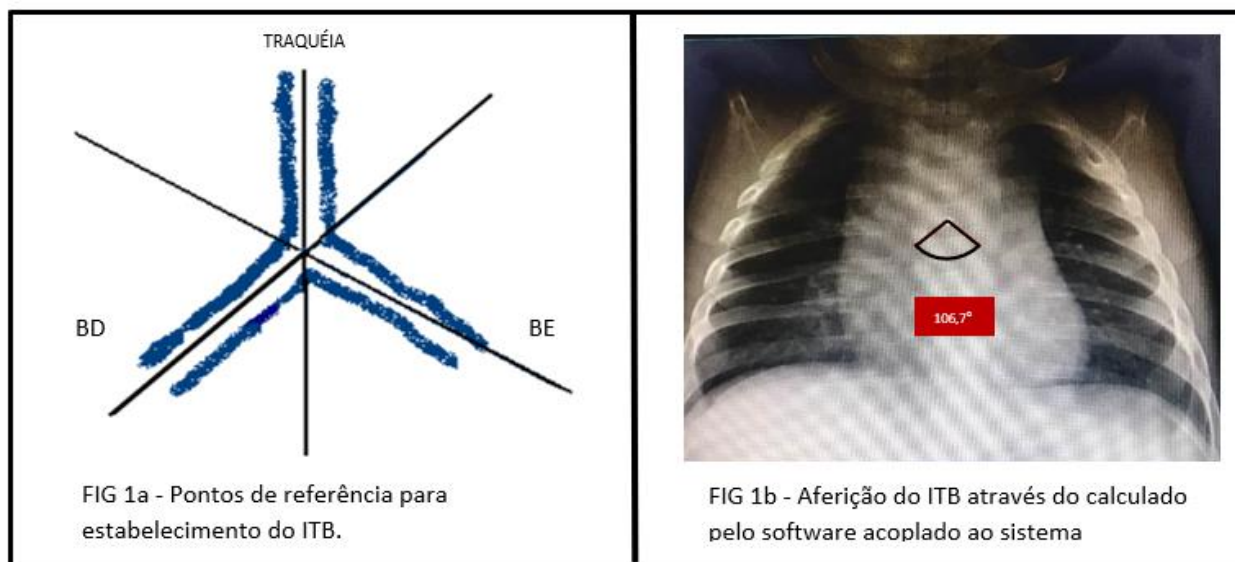
## 5) MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de um estudo transversal, de eixo retrospectivo, onde foram incluídos todos os pacientes admitidos no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre, RS-Brasil, durante o período de um ano, com diagnóstico clínico de BVA. Seguindo a rotina assistencial da Unidade, pacientes com suspeita clínica de BVA por ocasião da admissão hospitalar, realizam radiografia de tórax (AP-P) e coletam secreção nasofaríngea para identificação de vírus respiratório (técnica de imunofluorescência) no serviço de emergência. O hospital possui política de controle de infecção que faz isolamento dos pacientes nas unidades de internação por coorte de vírus. Todo sistema de prontuário é eletrônico e serviu como ferramenta inicial para selecionar as internações com diagnóstico de BVA que tiveram vírus sincicial respiratório (VSR) como agente envolvido. Foram excluídos da amostra os pacientes portadores de cardiopatia congênita, pneumotórax ou atelectasias que comprometessem mais de um segmento pulmonar, massas mediastinais, broncopneumonias extensas e padrão radiológico impeditivo para mensuração adequada do ITB.

Os dados clínicos e demográficos dos pacientes, bem como a sua evolução e intercorrências foram retirados dos prontuários e transcritos para uma ficha padrão.

A mensuração do ITB foi realizada no radiograma de tórax realizado no momento da admissão e, somente esse seria avaliado, mesmo no caso de existirem imagens sequenciais. A técnica de determinação do ITB foi a mesma utilizada por Adriani e Griggs. As imagens armazenadas no PACS Aurora® - Vision (*Picture Archiving and Communication System*), eram selecionadas na

sua projeção Anteroposterior (AP), e linhas imaginárias, coincidentes com o cruzamento dos brônquios fontes direito e esquerdo eram traçadas pelo examinador. O ângulo resultante do processo era calculado pelo próprio software acoplado ao sistema de arquivamento de imagem. (Fig. 1a e 1b)



Dois examinadores foram os responsáveis pela avaliação dos ITB, após treinamento com radiologista pediátrico do hospital. Antes de iniciarem o processo de avaliação das imagens do estudo, realizaram estimativa de variabilidade individual por cálculo do seu Coeficiente de Correlação Intraclassa (ICC) em uma série de imagens pré-selecionadas. O ICC obtido foi de 0.964, caracterizando uma excelente reprodutibilidade das análises realizadas inter-examinadores (valores situados entre 0.92-0.99 o nível de reprodutibilidade é considerado excelente).<sup>29</sup> Além disso, todas as imagens com o processo de traço das linhas imaginárias e a medida do ângulo foram fotografadas e arquivadas em arquivo digital separado, para que fossem auditadas quanto a sua adequação, por equipe de dois examinadores independentes. Se o processo de aquisição do ângulo fosse considerado inadequado, o mesmo

poderia ser refeito e nova medida de ângulo obtida pelo consenso dos dois examinadores independentes.

Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa *IBM SPSS statistics versão 20.0* para análise estatística. Foi avaliada a simetria das variáveis pelo teste de Kolmogorov Smirnov. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas pela média e o desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes ou Análise de Variância (ANOVA) conforme o número de categorias a serem comparadas. As variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram descritas pela mediana e o intervalo interquartil (percentis 25 e 75) e comparadas pelo teste de Mann Whitney. As variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais e comparadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates. A correlação entre variáveis quantitativas foi realizada através do coeficiente de correlação de Pearson. Uma análise de Regressão multivariável foi realizada tendo como desfecho o ângulo e como fatores a gravidade (dada pelo uso de ventilação pulmonar mecânica -VPM- ou ventilação não invasiva - VNI), o sexo e a idade. Foi considerado um nível de significância de 5%.

## **6) CONCLUSÃO**

O ITB de pacientes pediátricos portadores de BVA apresenta mensuração menor do que as séries fisiológicas de mesma faixa etária publicadas na literatura.

Pacientes portadores de doença mais grave (necessidade de suporte ventilatório) apresentam ângulos menores quando comparados ao perfil de menor gravidade.

Características demográficas da população não parecem influenciar na determinação do ITB.

O ITB não parece influenciar a evolução dos pacientes quanto ao tempo de internação .

## 7) REFERÊNCIAS

1. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, et al; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) Network, Australasia. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health*. 2019 Jan;55(1):42-53. doi: 10.1111/jpc.14104. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30009459.
2. Zorc, JJ, Hall CB. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management. *Pediatrics* 2010;125:342–349.
3. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312–22
4. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1545-1555
5. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo Vírus sincicial respiratório (VSR) – 2017. Sociedade Brasileira de Pediatria.
6. Kim BJ Seo JH Jung YH et al. Air pollution interacts with past episodes of bronchiolitis in the development of asthma. *Allergy*. 2013; 68: 517-523
7. Rice MB Rifas-Shiman SL Oken E et al. Exposure to traffic and early life respiratory infection: a cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2014; (published online March 27).
8. Ali S Plint AC Klassen TP Bronchiolitis. in: Wilmott RW Kendig EL Boat TF Bush A Chernick V Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. 8th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia 2012: 443-452
9. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner OS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol*. 1970; 23: 7-18

10. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:3-38.
11. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166: 700-706
12. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: 950-955
13. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among children hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. *J Infect Dis.* 2015; 211: 1550-1559
14. Scagnolari C, Midulla F, Selvaggi C, et al. Evaluation of viral load in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Med Microbiol Immunol.* 2012; 201: 311-317
15. Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2005; 191: 382-386
16. Calvo C, Pozo F, Garcia-Garcia ML, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 883-887
17. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One.* 2009; 4: e4596

18. Kubota Y, Toyoda Y, Nagata N, et al. Tracheo-bronchial angles in infants and children. *Anesthesiology*. 1986;64:374-376
19. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of RSV infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-98
20. Noback GJ. The developmental topography of the larynx, trachea, and lungs in the fetus, newborn, infant and child. *Am J Dis Child*. 1923;26:515-533.
21. Harjeet , Sahni D, Batra YK, Subramanyam R. Anatomical dimensions of trachea, main bronchi, subcarinal and bronchial angles in fetuses measured ex vivo. *Pediatr Anesth*. 2008;18:1029-1034.
22. Fidkowski CW, Zheng H, Firth PG. The anesthetic considerations of tracheobronchial foreign bodies in children: a literature review of 12,979 cases. *Anesth Analg*. 2010 Oct;111(4):1016-25. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181ef3e9c. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20802055.
23. Stollar, F., Alcoba, G., Gervaix, A., & Argiroffo, C. B. (2014). Virologic testing in bronchiolitis: does it change management decisions and predict outcomes?. *European journal of pediatrics*, 173(11), 1429-1435.
24. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016; 374: 62-72
25. Carpenter TC, Stenmark KR. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(suppl1):S33-S40.
26. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2017.30:277–319.

27. Galante D. Tracheobronchial angles in children: can it change during anesthesia? *Paediatr Anaesth.* 2018 Sep;28(9):826. doi: 10.1111/pan.13457. PMID: 30175437.
28. Winningham PJ, Martínez-Jiménez S, Rosado-de-Christenson ML, Betancourt SL, Restrepo CS, Eraso A. Bronchiolitis: A Practical Approach for the General Radiologist. *Radiographics.* 2017 May-Jun;37(3):777-794. doi: 10.1148/rg.2017160131. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28362556.
29. Adriani J, Griggs TS. An improved endotracheal tube for pediatric use. *Anesthesiology.* 1954;15:466-470.
30. Onoe R, Yamashiro T, Handa H, Azagami S, Matsuoka S, Inoue T, Miyazawa T, Mineshita M. 3D-measurement of tracheobronchial angles on inspiratory and expiratory chest CT in COPD: respiratory changes and correlation with airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Aug 10;13:2399-2407. doi: 10.2147/COPD.S165824. PMID: 30127602; PMCID: PMC6089108.
31. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, et al. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;136:687–701.
32. Sinha IP, McBride AK, Smith R, et al. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. *Chest.* 2015;148:810–23.
33. Litman RS. *Basics of Pediatric Anesthesia*, lite edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013:201.
34. Cleveland RH. Symmetry of bronchial angles in children. *Radiology.* 1979 Oct;133(1):89-93. doi: 10.1148/133.1.89. PMID: 472318.

35. Taskin V, Bates MC, Chillag SA. Tracheal carinal angle and left atrial size. *Arch Intern Med.* 1991 Feb;151(2):307-8. PMID: 1825165
36. Alavi SM, Keats TE, O'Brien WM. The angle of tracheal bifurcation: its normal mensuration. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1970;108:546-549
37. Ulusoy M, Uysal II, Kirvak AS, et al. Age and gender related changes in bronchial tree: a morphometric study with multidedector CT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:3351-3357
38. Wani TM, Buchh B, AlGhamdi FS, Jan R, Tumin D, Tobias JD. Tracheobronchial angles in children: Three-dimensional computed tomography-based measurements. *Paediatr Anaesth.* 2018 May;28(5):463-467. doi: 10.1111/pan.13377. Epub 2018 May 6. PMID: 29732652.
39. Miller WS. *The Lung.* Springfield, IL: Charles C. Thomas Publishing Co.; 1937:21.
40. Silver, AH e Nazif, JM (2019). Bronchiolite. *Pediatrics in Review*, 40 (11), 568-576. doi: 10.1542 / pir.2018-0260
41. Jha A, Jarvis H, Fraser C et al. Respiratory Syncytial Virus. *Eur Respir Soc Monogr.* 2016;72:84–109
42. Mesquita FS, Oliveira DBL, Crema D, et al. Rapid antigen detection test for respiratory syncytial virus diagnosis as a diagnostic tool. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93:246-252.
43. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatrics Rev.* 2014;35(12):519-530.

44. Supino MC, Buonsenso D, Scateni S, et al. Point of care lung ultrasound in infants with bronchiolitis in the pediatric emergency department: a prospective study. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(5): 623-632.
45. Bueno-Campaña M, Sainz T, Alba M, et al. Lung ultrasound for prediction of respiratory support in infants with acute bronchiolitis: a cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(6): 873-880.
46. La Regina, DP, Bloise, S, Pepino, D, et al. Lung ultrasound in bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology.* 2021; 56: 234-239. <https://doi.org/10.1002/ppul.25156>
47. Moschino L, Mario F, Carraro S, et al. Is nasal suctioning warranted before measuring O2 saturation in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child.* 2016;101:114-115.
48. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016;105:292-96.
49. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline, 2015. Disponível em <https://www.nice.org.uk/Guidance/NG9>.
50. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016;105:292-96
51. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, et al. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD004873.

52. Milési, C., Essouri, S., Pouyau, R. et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in Young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study) *Int Care Med.* 2017, 43:209
53. Habra B, Janahi IA, Dauleh H, Chandra P, Vetan A. A comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in the management of infants and young children with acute bronchiolitis in the PICU. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Feb;55(2):455-461. doi: 10.1002/ppul.24553. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31922360.
54. Mikalsen IB, Davis P, Øymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016 Jul 12;24:93. doi: 10.1186/s13049-016-0278-4. PMID: 27405336; PMCID: PMC4942966.
55. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.*2014;6:CD001266.
56. Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2013;368 2286–93.
57. Maguire C, Cantrill H, Hind D, et al. Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015;15:148.
58. Brooks CG, Harrison WN, Ralston SL. Association between hypertonic saline and hospital length of stay in acute viral bronchiolitis: a reanalysis of 2 /meta-analyses. *JAMA Pediatr.* 2016;170:577–84.

59. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004878
60. McCallum GB, Morris PS, Chatfield MD, et al. A single dose of zithromycin does not improve clinical outcomes of children hospitalised with bronchiolitis: a randomised, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2013;8:e74316.
61. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;161:1104–08.
62. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65: 1045-1052
63. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (61.e1): 1055
64. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532–540

## 8)ANEXOS

### 8.1) Aprovação Comitê de Ética

HOSPITAL DA CRIANÇA  
SANTO ANTÔNIO



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO ÂNGULO TRAQUEO-BRONQUICO EM PACIENTES COM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA

**Pesquisador:** Sérgio Luis Amantéa

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 84789318.9.0000.5683

**Instituição Proponente:** Hospital da Criança Santo Antônio - Santa Casa/RS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.587.770

##### Apresentação do Projeto:

Estudo transversal, de eixo retrospectivo. Serão avaliados os radiogramas de tórax armazenados no PACs do Hospital da Criança Santo Antônio, com diagnóstico clínico de BVA. Para efeito de seleção, só serão considerados aqueles com VSR positivo (técnica de imunofluorescência). A partir da identificação do paciente considerado caso, isto é, VSR positivo, sua avaliação radiológica será processada. Serão excluídos da amostra os pacientes portadores de cardiopatia congênita associada, pneumotórax ou atelectasias que comprometam mais de um segmento pulmonar, massas mediastinais, broncopneumonias extensas e padrão radiológico inadequado para mensuração do ângulo.

##### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Determinar o valor do ângulo traqueobrônquico em uma população de pacientes pediátricos portadores de bronquiolite viral aguda.

**Objetivo Secundário:** -Avaliar se a faixa etária influencia o ângulo traqueobrônquico aferido; - Determinar se os pacientes admitidos em UTI por BVA possuem diferenças na aferição do ângulo traqueobrônquico.

Endereço: Av. Independência, 155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.095-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephsa@hantacasa.tche.br

Continuação do Parecer: 2.507.770

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Não haverá contato direto com pacientes, os dados serão obtidos através de registros do laboratório e da unidade radiológica portanto os riscos serão mínimos.

**Benefícios:** Elaboração de critérios de avaliação para doença bronquiolite viral aguda.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo é relevante pois, deste poderão se elaborar critérios para avaliar a BVA de forma mais assertiva.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentados e de acordo.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O presente Comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O pesquisador responsável deve encaminhar ao CEP : 1)relatórios parciais , 2) relatório final e 3) resultados obtidos (cópia da publicação) .

Diante do exposto , o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP , de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 e na Norma Operacional nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1076174.pdf	09/03/2018 09:20:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoMarco.pdf	09/03/2018 09:19:55	Sérgio Luis Amantéa	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ticelsencao.pdf	25/02/2018 14:46:41	Sérgio Luis Amantéa	Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	25/02/2018 14:44:59	Sérgio Luis Amantéa	Aceito
Outros	formularioInscricao.pdf	25/02/2018 14:44:37	Sérgio Luis Amantéa	Aceito

Endereço: Av. Independência,155  
Bairro: INDEPENDENCIA CEP: 90.035-074  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8007 Fax: (51)3214-8007 E-mail: cep@hcsa@hantacessa.tche.br

HOSPITAL DA CRIANÇA  
SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 2.507.770

Outros	Isencaoonus.pdf	25/02/2018 14:44:14	Sérgio Luis Amantéa	Aceito
Outros	responsavelpelaarea.pdf	25/02/2018 14:43:55	Sérgio Luis Amantéa	Aceito
Outros	usodados.pdf	25/02/2018 14:43:14	Sérgio Luis Amantéa	Aceito
Outros	termoanuencia.pdf	25/02/2018 14:42:56	Sérgio Luis Amantéa	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	materialbiologico.pdf	25/02/2018 14:42:14	Sérgio Luis Amantéa	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoass.pdf	25/02/2018 14:39:01	Sérgio Luis Amantéa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Abril de 2018

---

Assinado por:  
Cátiane Zanin Cabral  
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência, 155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cepcon@hscasas.tche.br

## 8.2) Orientações da revista submetida: Pediatric Pneumology

All manuscript types must include a title page, abstract, text and references in the Main Document. Standard, double-spaced manuscript format, in 12 point font is requested. Number all pages consecutively.

**Title page:** The title should be brief (no more than 100 words in length including spaces) and useful for indexing. All authors' names with highest academic degree, affiliation of each, but no position or rank, should be listed. For cooperative studies, the institution where research was primarily done should be indicated. In a separate paragraph, specify grants, other financial support received, and the granting institutions (grant number(s) and contact name(s) should be indicated on the title page). If support from manufacturers of products used is listed, assurances about the absence of bias by the sponsor and principal author must be given. Identify meetings, if any, at which the paper was presented. The name, complete mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address of the person to whom correspondence and reprint requests are to be sent must be included. Keywords should also be noted on the title page. For usage as a running head, provide an abbreviated title (maximum 50 characters) on the bottom of the title page.

**Summary/Abstract:** In accordance with the structure of the article, with or without separate headings, outline the objectives, working hypothesis, study design, patient-subject selection, methodology, results (including numerical findings) and conclusions. The Summary should not exceed the word counts outlined above. If abbreviations are used several times, spell out the words followed by the abbreviations in parentheses.

**Acknowledgements:** Technical assistance, advice, referral of patients, etc. may be briefly acknowledged at the end of the text under "Acknowledgements."

**Informed Consent:** Informed consent statements, if applicable, should be included in the Methods section.

**References/citations:** References may be included at the end of your text, or uploaded as a separate file. Ensure your references are up to date, and include a critical selection from the world literature. References should be prepared according to CSE (Council of Science Editors) citation-sequence style. Refer to the *Scientific Style and Format: The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers*, 8th edition (University of Chicago Press). Start the listing on a new page, double-spaced throughout.

Number the references in the sequence in which they first appear in the text, listing each only once even though it may be cited repeatedly.

When citing a reference in the text, the style advocated by CSE suggests numbers appear in superscript, and appear before punctuation marks (commas or periods). In the **citation-sequence** system, sources are numbered by order of reference so that the first reference cited in the paper is <sup>1</sup>, the second <sup>2</sup>, and so on. If the numbers are not in a continuous sequence, use commas (with no spaces) between numbers. If you have more than two numbers in a continuous sequence, use the first and last number of the sequence joined by a hyphen, for example <sup>2,4,6-10</sup>.

In the references, list the first ten authors of the cited paper. If there are more than ten authors, list the first 10 authors followed by 'et al'.

Journals' names should be shown by their abbreviated title in *Index Medicus*.

Manuscripts in preparation or submitted for publication are not acceptable references. If a manuscript "in press" is used as a reference, a copy of it must be provided with your submission.

### Sample references:

*Standard* *journal* *article*  
Landau IL, Morgan W, McCoy KS, Taussig LM. Gender related differences in airway tone in children. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:31-35.

*Book* *with* *authors*  
Voet D, Voet JG. 1990. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons. 1223 p.

*Book* *with* *editors*  
Coutinho A, Kazatch Kine MD, editors. *Autoimmunity physiology and disease*. New York. Wiley-Liss; 1994. 459 p.

*Chapter* *from* *a* *book*  
Hausdorf G. Late effects of anthracycline therapy in childhood: evaluation and current therapy. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editors. *Cardiac toxicology after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss; 1993. p 73-86.

For a book reference only include the page numbers that have direct bearing on the work described.

**Keywords:** On the title page, supply a minimum of 3 to 5 keywords, exclusive of words in the title of the manuscript. A guide to medical subject heading terms used by PubMed is available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

**Abbreviations:** Define abbreviations when they first occur in the manuscript and from there on use only the abbreviation. Whenever standardized abbreviations are available use those. Use standard symbols with subscripts and superscripts in their proper place.

**Drug names:** Use generic names. If identification of a brand name is required, insert it in parentheses together with the manufacturer's name and address after the first mention of the generic name.

**Eponyms:** Eponyms (diseases or biologic entities named for persons) should not be used when standard descriptive terminology is available. Examples include club cells (formerly known as Clara cells); and granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis). It is permissible to use the eponym in parenthesis at the first mention of the term in cases in which the eponym is still in common use.

**Formatting Specific to Original Research Articles:** Divide article into: Title Page, Summary/Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and References, starting each section on a new page. All methodology and description of experimental subjects should be under Materials and Methods; results should not be included in the Introduction. Please ensure the following appears in the appropriate section of your manuscript:

- a concise introductory statement outlining the specific aims of the study and providing a discussion of how each aim was fulfilled;
  - a succinct description of the working hypothesis;
  - a detailed explanation of assumptions and choices made regarding study design and methodology;
  - a description of the reasons for choosing the type and number of experimental subjects (patients, animals, controls) and individual measurements; if applicable, information about how and why the numbers may differ from an ideal design (e.g., the number required for achieving 90% confidence in eliminating Type II error);
  - specifics about statistical principles, techniques and calculations employed and, if applicable, methods for rejecting the null hypothesis;
  - a concise comparison of the results with those of conflicting or confirmatory studies in the literature;
  - a brief summary of the limitations of the scientific methods and results; and
  - a brief discussion of the implications of the findings for the field and for future studies.
- **Tables**

Tables should not be included in the Main Document, but submitted as a separate DOC or RTF file. Number tables with Arabic numbers consecutively and in order of appearance. Type each table double-spaced on a separate page, captions typed above the tabular material. Symbols for units should be used only in column headings. Do not use internal horizontal or vertical lines; place horizontal lines between table caption and column heading, under column headings, and at the bottom of the table (above the footnotes if any). Use footnote letters (a, b, c, etc.) in consistent order in each table. All tables should be referred to in the text. Do not submit tables as photographs and do not separate legends from tables.

- **Images**

Image files must be submitted in TIF or EPS (with preview) formats. Do not embed images in the Main Document. Number images with Arabic numbers and refer to each image in the text. The preferred form is 5 X 7 inches (12.5 X 17.5 cm). Print reproduction requires files for full color images to be in a CMYK color space.

Please note authors are encouraged to supply color images regardless of whether or not they are amenable to paying the color reproduction fees. Color images will be published online, while greyscale versions will appear in print at no charge to the author. See [Author Charges](#) below.

Journal quality reproduction requires grey scale and color files at resolutions yielding approximately 300 ppi. Bitmapped line art should be submitted at resolutions yielding 600-1200 ppi. These resolutions refer to the output size of the file; if you anticipate that your images will be enlarged or reduced, resolutions should be adjusted accordingly.

Lettering on images should be of a size and weight appropriate to the content and the clarity of printing must allow for legibility after reduction to final size. Labeling and arrows on images must be done professionally. Spelling, abbreviations, and symbols should precisely correspond to those used in the text. Indicate the stain and magnification of each photomicrograph. Photographs of recognizable subjects must be accompanied by signed consent of the subject of publication. Images previously published must be accompanied by the author's and publisher's permission.

Image legends should be brief, and included as a separate DOC file under the heading: "Image Legends." When borrowed material is used, the source of the image should be shown in parentheses after its legend, either by a reference number or in full if not listed under References.

### **8.3) Artigo**

#### **Measurement of the interbronchial angle in acute viral bronchiolitis**

##### **INTRODUCTION**

Acute viral bronchiolitis (AVB) is the most common infection of the lower airways in children under 2 years of age and the main reason for hospitalization for respiratory causes in infants under 1 year old. The disease results in inflammatory obstruction of the small airways, of rapid clinical evolution, ranging from mild conditions to exceptional unfavorable outcomes with respiratory failure.<sup>1,2,3</sup> The anatomical and physiological characteristics of the infant's respiratory system appear to be determinants of clinical manifestations in the first months of life. Since the gas exchange surface in the lungs is not yet fully developed and the air resistance is high, respiratory dysfunction is very easily established.<sup>2,3,4,5</sup> Although chest X-rays (CXR) are not routinely requested in specific cases, they can assist in the management of AVB and its complications. The most observed radiographic findings in AVB are pulmonary hyperinflation, atelectasis and / or diffuse interstitial infiltrates, however, without any of them being related to clinical severity or prognosis.<sup>5,6,7</sup> Attempts to determine the severity of the disease based on clinical and radiological manifestations are a major challenge.<sup>1,2,3,6</sup> Measurements of the anatomy of the trachea, the main bronchi and even the bronchioles are not only limited to pure anthropometry, but are also useful for better knowledge and applicability in pulmonary physiology, thoracic surgery, anesthesiology and in the care of critically ill patients. Certain parameters of the tracheobronchial tree - such as lengths, diameters and angulations - can optimize procedures involving these airways, e.g. endotracheal intubation, reconstruction of the respiratory tree and the use of new equipment such as fiber optic endoscopes and different endotracheal tubes.<sup>1,7,8,9</sup> In the case of AVB, the evaluation of the interbronchial angle (ITB) and the measurements of certain parameters can also be important to expand knowledge about the anatomy of the child's airways and to analyze the possibility of these measurements changing in the face of different respiratory failure conditions because of respiratory obstruction of the lower airways. Although there are studies to measure the airways, there are many

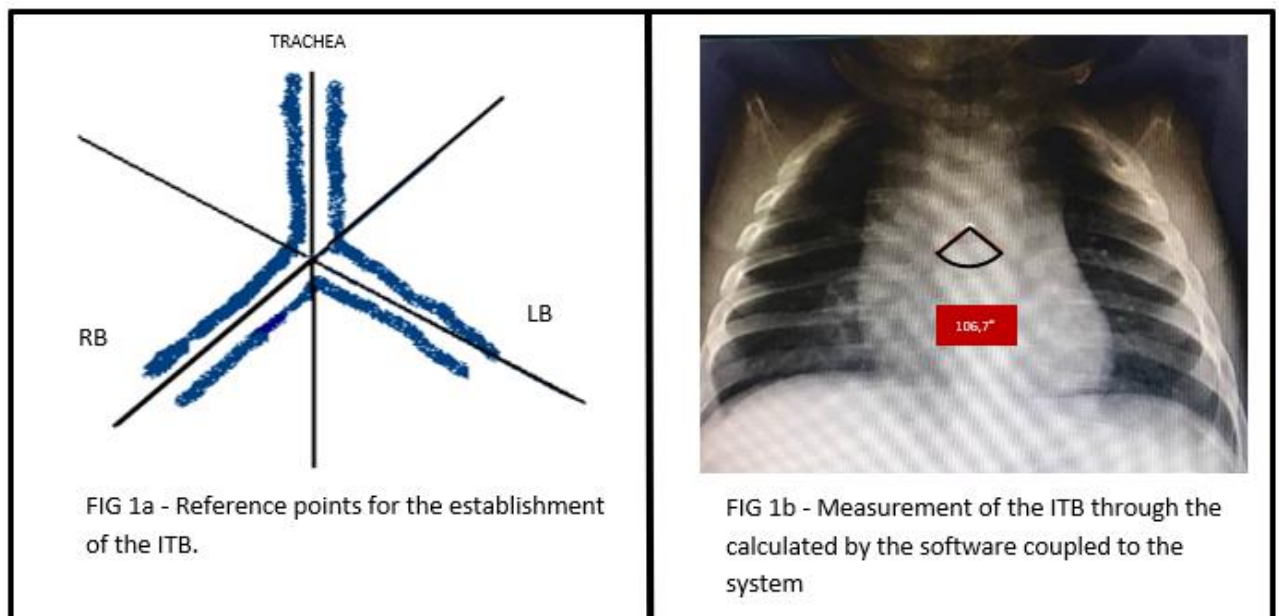
controversies about their results, due to the inclusion of different age groups, racial variability and lack of control for confounding factors. Several clinical situations can interfere with the measured values, and it is even possible for the ITB to suffer influences secondary to pulmonary diseases that are obstructive to airflow and these measures are related to different clinical developments.<sup>9,10,11,12,13</sup>

The aim of the present study is to measure the ITB in a series of pediatric patients hospitalized for AVB and to analyze the relationship between the values of these angulations and the clinical severity presented.

## **METHODS**

This is a cross-sectional, retrospective study, which included all patients admitted to the Santo Antônio Children's Hospital in Porto Alegre, RS-Brazil, over a period of one year, with a clinical diagnosis of AVB by respiratory syncytial virus (RSV). Following the care routine of the Unit, patients with clinical suspicion of AVB at hospital admission, in the emergency department, perform CXR (AP-P) and collect nasopharyngeal secretion for identification of respiratory virus (immunofluorescence technique). The hospital has an infection control policy that isolates patients in inpatient units by a cohort of viruses. Every medical record system is electronic and served as an initial tool to select hospitalizations diagnosed with AVB that had RSV as the agent involved. The sample excluded patients with congenital heart disease, pneumothorax or atelectasis that involved more than one pulmonary segment, mediastinal masses, extensive bronchopneumonies and an impeding radiological pattern for adequate measurement of ITB. The clinical and demographic data of the patients, as well as their evolution and complications were removed from the medical records and transcribed to a standard form. The measurement of the ITB was performed on the CXR carried out at the time of admission and only this would be evaluated, even if there were sequential images. The ITB

determination technique was the same used by Adriani and Griggs.<sup>11</sup> The images stored in the PACS Aurora® - Vision (*Picture Archiving and Communication System*), were selected in their anteroposterior (AP) projection, and imaginary lines, coinciding with the crossing of the right and left bronchi were drawn by the examiner. The resulting angle of the process was calculated by the software coupled to the image filing system. (Figures 1a and 1b)



Two examiners were responsible for evaluating the ITB after training with a pediatric radiologist at the hospital. Before beginning the study image evaluation process, they performed an individual variability estimate by calculating their Intraclass Correlation Coefficient (ICC) in a series of pre-selected images. The obtained ICC was 0.964, characterizing an excellent

reproducibility of the analyzes performed between examiners (values between 0.92-0.99, the level of reproducibility is considered excellent).<sup>14</sup> In addition, all images with the tracing process of the imaginary lines and the measurement of the angle were photographed and filed in a separate digital file, so that they could be audited as to their suitability, by a team of two independent examiners. If the angle acquisition process were considered inadequate, it could be redone and a new angle measurement obtained by the consensus of the two independent examiners. The data were entered into the Excel software and later exported to the *IBM SPSS statistics version 20.0 software* for statistical analysis. The symmetry of the variables was assessed using the Kolmogorov Smirnov test. Quantitative variables with symmetrical distribution were described by means and standard deviations and compared by Student's t test for independent samples or Analysis of Variance (ANOVA) according to the number of categories to be compared. Quantitative variables with asymmetric distribution were described by the median and the interquartile range (25 and 75 percentiles) and compared using the Mann Whitney test. Categorical variables were described by frequencies and percentages and compared using the Chi-square test with Yates correction. The correlation between quantitative variables was performed using Pearson's correlation coefficient. An analysis of multivariable regression was performed with the outcome as the angle and as factors the severity (given by the use of mechanical ventilation – MV - or non-invasive ventilation - NIV), sex and age. A significance level of 5% was considered.

## **RESULTS**

The study included 425 patients seen at the pediatric emergency room at the Santo Antônio Children's Hospital during 2017, diagnosed with AVB by RSV

confirmed by immunofluorescence. Most of these patients were male  $n = 253$  (59.5%) and the median age was 130 days. Table 1 shows the characteristics of these patients.

Table 1.- Descriptive table of the sample characteristics ( $n = 425$ )

Age in days, median (IQR)	130 (61-244)
Male, n(%)	253 (59.5)
ICU, n(%)	27 (6.4)
O <sub>2</sub> , n(%)	387 (91.1)
NIV, n(%)	14 (3.3)
MV, n(%)	17 (4.0)
Hospitalization days, median (IQR)	5 (3-7)
ICU days, median (IQR)	0 (0-0)
Deaths, n(%)	1 (0.2)

IQR: interquartile range (25-75 percentiles)

Most patients,  $n = 387$  (91.11%), required oxygen therapy through a nasal catheter as a support measure; 3.3% used non-invasive ventilation ( $n = 14$ ) and 4% used mechanical ventilation ( $n = 17$ ). Among the studied patients, only one evolved to death (0.2%), which is consistent with data from the literature already published.

In general, patients remained hospitalized in nursing or emergency beds when they were overcrowded, however 27 of them were transferred to the pediatric intensive care unit (PICU), corresponding to 6.45% and remaining hospitalized for a median of 5 days. The ITB had an average of  $78.6^\circ (\pm 10.8)$  in the sample.

In Table 2, the association of the angle with the characteristics of the patients was evaluated. When comparing the ITB with the sex and age of the patients, there was no statistically significant association between them. There was also no difference in the mean angle of patients who used and did not use O<sub>2</sub>. Patients who went to the PICU have a smaller angle when compared to

those who did not go to the PICU ( $\bar{x} = 71.8^{\circ} \pm 11.5$  versus  $79.0^{\circ} \pm 10.6$ ;  $P=0.001$ ). Patients who used NIV also have a lower mean angle value when compared to those who did not use NIV ( $\bar{x} = 73.0^{\circ} \pm 12.3$  versus  $78.8^{\circ} \pm 10.7$ ;  $P=0.047$ ). Patients who used MV also have a lower mean angle value when compared to those who did not use MV ( $\bar{x} = 68.3^{\circ} \pm 9.2$  versus  $79.0^{\circ} \pm 10.6$ ;  $P<0.001$ ). The days of hospitalization and the days of PICU had statistically significant correlations with the ITB, inverse and weak ( $r = -0.16$  and  $r = -0.16$  respectively,  $P = 0.001$  for both correlations). The comparison of the ITB between patients who died and did not die is not possible due to the presence of only one death in the sample.

Table 2.- Comparative table of the ITB for the different characteristics.

Variables	Angle	P
Age*	-0.01	0.836
Sex**		0.179
	Male	78.0±10.7
	Female	79.4±10.8
ICU**		<b>0.001</b>
	Yes	71.8±11.5
	No	79.0±10.6
O <sub>2</sub> **		0.063
	Yes	78.3±10.7
	No	81.7±10.9
NIV**		<b>0.047</b>
	Yes	73.0±12.3
	No	78.8±10.7
MV**		<b>&lt;0.001</b>
	Yes	68.3±9.2
	No	79.0±10.6
Hospitalization days*	-0.16	<b>0.001</b>
ICU days*	-0.16	<b>0.001</b>
Death***		
	Yes	79.6
	No	78.6±10.8

\*r: Pearson's correlation coefficient; \*\* mean ± standard deviation, Student's t test for independent samples. \*\*\* it is not possible to compare since there was 1 patient who died, so there is no variability and therefore the absence of standard deviation in the description.

\*\*\*\* ANOVA

For the purpose of analysis, patients were divided into critically ill and non-critically ill. Those who used MV and/or NIV were considered critically ill

and those who used O<sub>2</sub> or did not require ventilatory support were considered non-critically ill. There were 21 patients considered severe (4.9% of the sample). Table 3 shows the results of critically ill and non-critically ill patients. The mean angle was lower for critically ill patients than for non-critically ill patients ( $\bar{x}$  = 71.4°±10.5 versus 79°±10.7; P=0.002). The age of critically ill patients was also lower, as they were younger (median 60 days versus 140 days, P = 0.010).

Table 3.- Comparative table of critically ill and non-critically ill patients.

	Critically ill n=21	Non-critically ill n=404	P
Angle, mean ±SD	71.4±10.5	79.0±10.7	<b>0.002*</b>
Age, median (IQR)	60 (46-147)	140 (64-259)	<b>0.010**</b>
Sex, n(%)	13 (61.9)	240 (59.4)	0.999***

SD: standard deviation; IQR: interquartile range (25-75 percentiles). \* Student's t test for independent samples; \*\* Mann-Whitney test; \*\*\* Chi-square test with Yates correction.

Multiple linear regression was performed using the group (critically ill/ non-critically ill), sex and age as explanatory variables. After adjusting for sex and age, the group of critically ill patients has an average angle value of 7.74 degrees **less** than the group of non-critically ill patients (95% confidence interval of -12.46 to -3.02; P = 0.001).

Table 4.- Multiple linear regression table of the factors associated with the measurement of the tracheobronchial angle.

Variables	b (IC95%)	β	P
Age (days)	0.00 (-0.01 a 0.00)	-0.03	0.501
Male	-1.46 (-3.54 a 0.62)	-0.07	0.169
Critically ill group	-7.74 (-12.46 a -3.02)	-0.16	<b>0.001</b>

b: slope of Regression. β: standardized regression coefficient. IC95%: 95% confidence interval

## DISCUSSION

Our findings demonstrate that patients with AVB have a decrease in ITB when compared to literature data obtained from healthy patients. Likewise, when observing the ITB in patients who progressed to more severe conditions

(admission to the ICU or need for ventilatory support), the angle was even smaller when compared to patients who were assisted in the emergency room or in the inpatient units.

The possibility that the ITB may be influenced by diseases located inside the chest has already been considered by other studies. Taskin and collaborators demonstrated in a series of 70 adult patients, with a mean age of 56 years, that an ITB greater than  $90^\circ$  would be a satisfactory predictor of left atrial enlargement (LA) and that when it was greater than  $100^\circ$ , the LA would have diameter greater than 5cm assessed by echocardiography ( $r=0.746$ ,  $p<0.001$ ).<sup>15</sup>

More recently, Onoe and collaborators carried out a study of tracheobronchial angles (tracheobronchial R, tracheobronchial L and interbronchial) by computed tomography with 3D reconstruction. In a series of 80 smoking patients, 55 had chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The decrease in the ITB was significantly correlated with the more severe airflow limitation and the greater extent of emphysema. In the same study, they point out that the angle could be influenced by numerous factors, including age, race and the measurement methodology itself.<sup>12</sup>

In the child population, the subject has been less studied. Adriani and Griggs demonstrated an angle of  $110^\circ$  in a series of normal patients below 3 years of age, using a measurement technique similar to ours. They emphasize that they found no difference between tracheobronchial R and tracheobronchial L ( $55^\circ$  for each side).<sup>11</sup> Cleveland RH had already demonstrated results similar to the present study. In a series of 50 normal pediatric patients (1 month to 18 years old), only observed difference between the angles (right and left) from 15

years of age on. For patients where the aortic arch was not visible radiologically, the angle was approximately 30° on each side. Although there is reference to the acquisition of the image on inspiration and expiration, there is no greater detail of the technique used to obtain the image (position). This is the series where the smallest ITB is presented. However, the methodological limitation is the great age variability and the small number of patients per age group.<sup>16</sup>

Within this aspect, it is important to establish some comments. Although we have not found any study making a comparative assessment of the ITB in the horizontal decubitus or supine position, we believe that this factor may influence the results to be measured. All of our patients performed the image acquisition in the horizontal position, which in theory would present less potential for gravity, which could have less influence on decreasing the angle measurement.

Based on the finding by Onoe and collaborators, where patients with greater airflow obstruction presented a greater decrease in ITB, the mechanical effect seems to be repeated in AVB.<sup>12</sup>

Patients who required intensive care in the PICU had a lower mean angle value when compared to those who did not go to the PICU (means 71.8° versus 79.0°; P= 0.001). Patients who used NIV also had a lower mean angle value when compared to those who did not use NIV ( $\bar{x} = 73.0^{\circ} \pm 12.3$  versus  $78.8^{\circ} \pm 10.7$ ; P=0.047). Those who needed MV also had smaller MV angles ( $\bar{x} = 68.3^{\circ} \pm 9.2$  versus  $79.0^{\circ} \pm 10.6$ ; P<0.001). Hospitalization days and PICU days also had statistically significant correlations with the ITB, which were inverse and weak

( $r = -0.16$  and  $r = -0.16$  respectively,  $P = 0.001$  for both correlations). Thus, all clinical outcomes, linked to the severity of AVB, showed lower values of ITB.

Even with greater methodological care than most published pediatric series (sample size, standardization of the age range and diagnosis of AVB with etiological confirmation of RSV, measurement of the angle by digital radiology technique and establishment of calculation lines by trained and concordant researchers), our study has some limitations.

In this age group, there is no way to obtain, in a healthcare setting, pulmonary function measures that objectively translate the degree of obstruction to airflow. The parameters, selected by us as unfavorable clinical outcomes, were those that could be obtained in a retrospective research axis, less susceptible to information bias.

Our study presents interesting results, which can make a simple and accessible tool to be considered in the radiological evaluation of inpatients with AVB. Such patients have a lower ITB than those of healthy populations of the same age group, measured by a similar technique. In addition, they demonstrate a more important effect (smaller angle), in those patients with more severe clinical outcomes. This finding deserves to be validated in other populations, to see if the data maintain the same behavior, as it can become a useful tool in the clinical evaluation of hospitalized patients with AVB.

## REFERENCES

1. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, et al; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) Network, Australasia. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health*. 2019 Jan;55(1):42-53. doi: 10.1111/jpc.14104. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30009459.
2. Zorc, JJ, Hall CB. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management. *Pediatrics* 2010;125:342–349.
3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1545-1555
4. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 950-955
5. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among children hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. *J Infect Dis*. 2015; 211: 1550-1559
6. Scagnolari C, Midulla F, Selvaggi C, et al. Evaluation of viral load in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Med Microbiol Immunol*. 2012; 201: 311-317
7. Jha A, Jarvis H, Fraser C et al. Respiratory Syncytial Virus. *Eur Respir Soc Monogr*. 2016;72:84–109
8. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38.
9. Galante D. Tracheobronchial angles in children: can it change during anesthesia? *Paediatr Anaesth*. 2018 Sep;28(9):826. doi: 10.1111/pan.13457. PMID: 30175437.
10. Winningham PJ, Martínez-Jiménez S, Rosado-de-Christenson ML, Betancourt SL, Restrepo CS, Eraso A. Bronchiolitis: A Practical Approach for the General Radiologist. *Radiographics*. 2017 May-Jun;37(3):777-794. doi: 10.1148/rg.2017160131. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28362556.
11. Adriani J, Griggs TS. An improved endotracheal tube for pediatric use. *Anesthesiology*. 1954;15:466-470.
12. Onoe R, Yamashiro T, Handa H, Azagami S, Matsuoka S, Inoue T, Miyazawa T, Mineshita M. 3D-measurement of tracheobronchial angles on inspiratory and expiratory chest CT in COPD: respiratory changes and correlation with airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Aug 10;13:2399-2407. doi: 10.2147/COPD.S165824. PMID: 30127602; PMCID: PMC6089108.
13. Wani TM, Buchh B, AlGhamdi FS, Jan R, Tumin D, Tobias JD. Tracheobronchial angles in children: Three-dimensional computed tomography-based measurements. *Paediatr Anaesth*. 2018 May;28(5):463-467. doi: 10.1111/pan.13377. Epub 2018 May 6. PMID: 29732652.
14. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research [published correction appears in *J Chiropr Med*. 2017 Dec;16(4):346]. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155-163. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012

15. Taskin V, Bates MC, Chillag SA. Tracheal carinal angle and left atrial size. Arch Intern Med. 1991 Feb;151(2):307-8. PMID: 1825165
- 16 . Cleveland RH. Symmetry of bronchial angles in children. Radiology. 1979 Oct;133(1):89-93. doi: 10.1148/133.1.89. PMID: 472318.