

Infecções respiratórias em crianças menores de dois anos de idade submetidas a profilaxia com palivizumabe

Respiratory infections in children up to two years of age on prophylaxis with palivizumab

Ana Isabel M. P. Monteiro¹, Nancy Cristina J. Bellei¹, Alessandra Ramos Sousa¹, Amélia Miyashiro N. dos Santos¹, Lily Yin Weckx¹

RESUMO

Objetivo: Identificar os vírus envolvidos nos quadros de infecções agudas de trato respiratório e analisar as taxas de internação e de óbito em crianças submetidas à profilaxia com palivizumabe.

Métodos: Coorte prospectiva com 198 crianças menores de um ano nascidas antes de 29 semanas de idade gestacional e crianças menores de dois anos com cardiopatia hemodinamicamente instável ou doença pulmonar crônica que receberam palivizumabe para profilaxia contra infecções graves pelo vírus sincicial respiratório, em 2008. No período do estudo, em cada episódio de infecção aguda do trato respiratório, coletou-se aspirado de nasofaringe para identificar vírus sincicial respiratório, adenovírus, parainfluenza 1, 2 e 3, influenza A e B por imunofluorescência direta, rinovírus e metapneumovírus por reação em cadeia de polimerase precedida de transcriptase reversa. Monitoraram-se internações e óbitos nesse grupo.

Resultados: Das 198 crianças acompanhadas, 117 (59,1%) apresentaram infecções agudas de trato respiratório, totalizando 175 episódios. De 76 aspirados de nasofaringe coletados na vigência de infecções do trato respiratório, 37 foram positivos, encontrando-se: rinovírus (75,7%), vírus sincicial respiratório (18,9%), parainfluenza (8,1%), adenovírus (2,7%), metapneumovírus (2,7%) e múltiplos

agentes em três amostras. Das 198 crianças, 48 (24,4%) foram internadas, sendo 30 (15,2%) por etiologia não respiratória e 18 (9,1%) por problemas respiratórios; entre os 18 casos, um foi por vírus sincicial respiratório. Duas crianças evoluíram para óbito, não tendo sido identificado o vírus sincicial respiratório.

Conclusões: Na vigência de profilaxia, observou-se frequência baixa de infecções pelo vírus sincicial respiratório e baixo índice de hospitalizações, sugerindo benefício da profilaxia com palivizumabe.

Palavras-chave: vírus sinciciais respiratórios; anticorpos monoclonais; infecções respiratórias/prevenção & controle; lactente.

ABSTRACT

Objective: To identify the viruses involved in acute respiratory tract infections and to analyze the rates of hospitalization and death in children on palivizumab prophylaxis.

Methods: Prospective cohort of 198 infants up to one year old who were born before 29 weeks of gestational age and infants under two years old with hemodynamically unstable cardiopathy or chronic pulmonary disease who received prophylactic palivizumab against severe respiratory syncytial virus infections in 2008. During the study

Instituição: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

¹Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Ana Isabel M. P. Monteiro
Rua Loefgreen, 1.998
CEP 04040-003 – São Paulo/SP
E-mail: anaisabelmpmonteiro@gmail.com

Fonte Financiadora: Abbott Laboratories (Chicago, EUA) custeou os testes laboratoriais

Conflito de interesse: Lily Yin Weckx realiza pesquisa clínica financiada pela GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dome, Novartis, Sanofi e Pfizer e palestras científicas para a GSK, MSD, Abbott, Sanofi, Novartis e Pfizer. Os demais autores não apresentam conflito de interesse

Recebido em: 23/9/2013
Aprovado em: 27/11/2013

period, in each episode of acute respiratory tract infection, nasopharyngeal aspirate was collected to identify respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza 1, 2 and 3, influenza A and B by direct immunofluorescence, rhinovirus and metapneumovirus by polymerase chain reaction preceded by reverse transcription. Data regarding hospitalization and deaths were monitored.

Results: Among the 198 studied infants, 117 (59.1%) presented acute respiratory tract infections, with a total of 175 episodes. Of the 76 nasopharyngeal aspirates collected during respiratory tract infections, 37 were positive, as follow: rhinovirus (75.7%), respiratory syncytial virus (18.9%), parainfluenza (8.1%), adenovirus 2 (2.7%), metapneumovirus (2.7%) and three samples presented multiple agents. Of the 198 children, 48 (24.4%) were hospitalized: 30 (15.2%) for non-infectious etiology and 18 (9.1%) for respiratory causes. Among these 18 children, one case of respiratory syncytial virus was identified. Two deaths were reported, but respiratory syncytial virus was not identified.

Conclusions: During the prophylaxis period, low frequency of respiratory syncytial virus infections and low rates of hospitalization were observed, suggesting the benefit of palivizumab prophylaxis.

Key-words: respiratory syncytial viruses; antibodies, monoclonal; respiratory tract infections/prevention & control; infant.

Introdução

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente de infecções agudas do trato respiratório inferior em crianças com menos de dois anos. Tem distribuição global e comportamento sazonal. Estima-se que, no mundo, 33,8 milhões de novos episódios de infecções agudas do trato respiratório inferior por VSR ocorram anualmente em menores de cinco anos. Destes, cerca de 3,4 milhões necessitam de internação hospitalar e 66 mil a 199 mil crianças evoluem para óbito, das quais 99% em países em desenvolvimento⁽¹⁾.

Em geral, a infecção primária pelo VSR evolui como resfriado comum. Entretanto, aproximadamente 25% das crianças menores de dois anos podem apresentar, em seu primeiro episódio, infecção de vias aéreas inferiores, insuficiência respiratória grave, necessidade de assistência ventilatória e, ocasionalmente, óbito⁽²⁾.

Crianças prematuras com doença pulmonar crônica, imunodeprimidas e portadoras de cardiopatias (principalmente

as cianóticas) apresentam maior risco de doença respiratória grave por VSR⁽³⁻⁶⁾. Alguns fatores ambientais também se associam à maior ocorrência de infecções pelo VSR, tais como exposição ao fumo, frequência às creches ou contato domiciliar com outras crianças^(4,5).

Em países tropicais e subtropicais, a ocorrência de infecções por VSR é maior no outono e no inverno, com variações regionais significantes⁽⁷⁾. Estudos epidemiológicos do VSR na região Sudeste do Brasil mostraram que a infecção por VSR inicia-se em abril, com pico em maio e em junho^(2,8). Estudos mais recentes realizados na cidade de São Paulo mostraram que a estação de VSR ocorre de março a julho, podendo iniciar mais precocemente ou estender-se até agosto^(9,10).

Não há tratamento específico para infecções por VSR^(7,11), sendo amplamente recomendada a profilaxia com anticorpo monoclonal específico contra o VSR (palivizumabe) para casos de alto risco⁽⁴⁻⁶⁾. Seu uso mostrou redução nas taxas de internação hospitalar por infecção por VSR (55%), de internações em UTI (57%), do tempo de internação (42%) e do número de dias com necessidade de oxigênio (40%)^(4,5,12,13).

O palivizumabe é, no entanto, uma medicação de custo elevado. No Brasil, até 2007, muitas crianças receberam essa medicação após recursos judiciais, nem sempre com base em critérios técnicos⁽¹⁴⁾. A resolução normativa SS nº 249, de 13 de julho de 2007, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo⁽¹⁵⁾, disponibilizou gratuitamente, no Sistema Único de Saúde, o palivizumabe para pacientes classificados como “altamente recomendados” pela Sociedade Brasileira de Pediatria⁽⁵⁾. Alguns centros foram indicados pela Secretaria do Estado como local para aplicação do palivizumabe e o Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) foi o primeiro designado para o município de São Paulo.

Nesse contexto, os objetivos do estudo foram descrever a etiologia dos quadros de infecção respiratória aguda viral em crianças submetidas à profilaxia com palivizumabe e analisar as taxas de internações e óbitos nesse grupo de crianças.

Método

Estudo prospectivo com lactentes que receberam palivizumabe no Crie-Unifesp em 2008. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, tendo sido solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pais/responsáveis.

Incluíram-se no estudo os lactentes com indicação de palivizumabe segundo a resolução normativa SS nº 249, de

13 de julho de 2007⁽¹⁵⁾, ou seja, crianças menores de um ano, nascidas com idade gestacional inferior a 29 semanas, após alta hospitalar, e crianças menores de dois anos portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica ou com doença pulmonar crônica, que necessitaram de tratamento nos seis meses anteriores ao período de sazonalidade do VSR.

A profilaxia iniciou-se em abril de 2008, incluindo-se os lactentes que receberam a primeira dose de palivizumabe até o último dia do mês de junho, na dose de 15mg/kg, via intramuscular (IM), no músculo vasto lateral da coxa, com intervalo de 30 dias e máximo de cinco doses. O agendamento foi realizado agrupando-se os pacientes duas vezes por semana para compartilhar o frasco do imunobiológico.

Os dados sobre a história clínica da mãe e da criança e o motivo da indicação da profilaxia contra VSR foram coletados no dia da primeira dose do palivizumabe por meio de um questionário aplicado aos pais, além da análise do formulário médico que indicava a administração do anticorpo monoclonal.

Os pacientes foram acompanhados com consultas mensais durante todo o período de sazonalidade (abril a setembro) e os pais, orientados a comunicar a pesquisadora caso a criança apresentasse infecção aguda do trato respiratório nesse período (vigilância passiva). Além disso, uma vez por semana, cada paciente foi contatado por telefone para se buscarem intercorrências respiratórias e hospitalizações (vigilância ativa) durante todo período do estudo.

A infecção aguda do trato respiratório foi definida de acordo com a Organização Mundial da Saúde⁽¹⁶⁾ como presença ou não de febre, associada à coriza ou congestão nasal, dor de garganta, tosse, sibilância, taquipneia ou dificuldade respiratória.

Na vigência de quadro respiratório agudo, coletou-se um aspirado de nasofaringe (NPA) até o quarto dia após o início dos sintomas para pesquisa dos seguintes vírus respiratórios: influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovírus, VSR, rinovírus e metapneumovírus. Para tais pacientes, aplicou-se um segundo questionário com dados clínicos sobre o evento respiratório atual.

A taxa de internação pelo VSR foi calculada pela taxa de internação por doença respiratória, multiplicado pelo número de crianças internadas com teste positivo para VSR, dividido pelo número de crianças internadas por infecção respiratória e que realizaram a coleta⁽¹³⁾.

O aspirado de nasofaringe foi coletado com sonda n° 6 ou 8, introduzida na nasofaringe, após lavagem com soro fisiológico 0,9%. O aspirado foi colocado em frasco estéril com 5mL de soro fisiológico 0,9%. A amostra foi conservada sob refrigeração a 2–8°C e levada ao Laboratório de Virologia da instituição em, no máximo, duas horas.

As amostras foram fracionadas, sendo uma alíquota centrifugada para realizar a imunofluorescência direta e a outra, congelada a -80°C, para teste molecular. Realizou-se a imunofluorescência direta para pesquisa de vírus influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovírus e VSR, conforme o *Light Diagnostics® Respiratory Screen Kit – Respiratory Panel 1 DFA* (Chemicon International, Inc.). Todas as amostras foram submetidas à reação em cadeia de polimerase precedida por transcriptase reversa para rinovírus e metapneumovírus humano⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

As variáveis numéricas com distribuição normal foram comparadas pelo teste *t* de Student e aquelas com distribuição não normal, pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17, sendo significante $p < 0,05$.

Resultados

Em 2008, 210 lactentes foram submetidos à profilaxia com palivizumabe no Crie-Unifesp. Destes, nove foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão, um por não ter contato telefônico e dois porque foram transferidos para outro serviço antes do final do período de profilaxia. Desta forma, incluíram-se no estudo 198 lactentes.

As crianças avaliadas apresentaram média de idade gestacional de 30,2±5,1 semanas (variação de 23,0–41,2), peso ao nascer de 1482±900g (variação de 450–4165), mediana do tempo de ventilação mecânica de 12 dias (variação de 0–163; Q1 [1° quartil]–Q3 [3° quartil]: 2–40 dias) e ficaram internadas na unidade neonatal por 76±60 dias (variação de 2–638; Q1–Q3: 48–100 dias). A média de idade dos lactentes no momento da inclusão no estudo foi de 8,4±4,9 meses, sendo 52% do sexo masculino.

Das crianças incluídas, 142 (71,7%) nasceram em hospital privado e 56 (28,3%), em hospital público. A mediana da renda familiar foi de R\$ 2.500,00 (variação de R\$ 300,00–20.000,00; Q1–Q3: R\$ 1.050,00–5.000,00) com a seguinte classificação social, segundo a Associação Brasileira de Estudos Populacionais (ABEP - critério Brasil 2008): classe A1 – 5 (2,5%) famílias; A2 – 34 (17,2 %); B1 – 38 (19,2%); B2 – 57 (28,8%); C1 – 27 (13,6%); C2 – 29 (14,7%) e D – 8 (4,0%) famílias.

A mediana do número de adultos no domicílio foi igual a 2 (variação de 0–7), de adolescentes foi de 0 (variação de 0–2) e de crianças, de 1 (variação de 1–4). O número de domicílios com fumantes foi de 57 (28,8%), sendo 22 (11,1%) mães fumantes.

Com base nos critérios de indicação do palivizumabe, 29 (14,6%) crianças apresentavam idade gestacional <29 semanas sem displasia broncopulmonar; 53 (26,8%) eram portadoras de cardiopatia congênita hemodinamicamente instável, 116 (58,6%) apresentavam displasia broncopulmonar, sendo que 91 (78,4%) prematuros com displasia apresentavam idade gestacional <29 semanas.

Cada criança recebeu em mediana quatro doses de palivizumabe (variação de 1–5; Q1-Q3: 3–4 doses), totalizando 754 doses, com uso de 749,1mL do imunobiológico. Das 198 crianças acompanhadas, 45 (22,7%) receberam cinco doses de palivizumabe, 75 (37,9%) quatro doses, 75 (37,9%) três doses, 1 (0,5%) recebeu duas doses e 2 (1,0%) receberam uma dose. O intervalo entre as doses foi inferior a 35 dias em 96,9% dos casos da primeira para segunda dose, em 93,3% dos casos da segunda para a terceira dose, em 78,3% dos casos da terceira para quarta dose e em 60,0% dos casos da quarta para quinta dose.

Em relação às intercorrências clínicas, 117 (59,1%) crianças tiveram pelo menos um episódio de infecção respiratória, perfazendo 175 episódios com mediana de 1,0 (variação de 0–4; Q1-Q3: 1–2 episódios/pacientes) e média de 1,5 episódios/paciente. Das infecções respiratórias, 104 (59,4%) foram infecção do trato respiratório superior e 71 (40,6%), do trato respiratório inferior (Figura 1).

Entre as crianças avaliadas, 48 (24,2%) necessitaram de internação, sendo 30 (15,2%) devido à etiologia não respiratória e 18 (9,1%) por problemas respiratórios.

Das 18 internações por causa respiratória, 9 (50%) foram por pneumonia e 9 (50,0%) por bronquiolite, sendo que, destes, três evoluíram com pneumonia. A mediana do tempo de internação por essas doenças foi de 9 dias (variação de 3–28; Q1-Q3: 4–12 dias).

Foram coletados NPAs em 13 (72,2%) dos 18 casos internados, dos quais 11 foram negativos (seis casos de bronquiolites e cinco pneumonias), em um caso foi detectado VSR (bronquiolite) e, em outro, identificou-se parainfluenza 2 e rinovírus (bronquiolite). A taxa de internação por VSR foi de 0,7% (18/198 *versus* 1/13), conforme cálculo descrito anteriormente.

A comparação entre crianças com e sem bronquiolite não mostrou diferença estatística quanto ao sexo, peso ao nascer, idade gestacional, tempo de internação no período neonatal, dias de ventilação mecânica, frequência a creches e presença de fumantes no domicílio. Entretanto, crianças com bronquiolite tiveram menor taxa de aleitamento materno ($p=0,021$) e mais internações hospitalares ($p<0,001$) (Tabela 1).

No período de acompanhamento, ocorreram dois (1%) óbitos, um no pós-operatório de cirurgia cardíaca (hipoplasia de ventrículo esquerdo) e outro após internação por pneumonia em uma criança portadora de cardiopatia congênita, que evoluiu com choque séptico. Nesse paciente, a secreção de nasofaringe foi negativa para os vírus pesquisados.

Dos 175 episódios de infecção respiratória, coletaram-se 76 (43,4%) NPAs, sendo 37 (48,7%) negativos; em dois pacientes, o material coletado foi insuficiente e, em 37 (48,7%), detectou-se pelo menos um vírus. Os vírus identificados

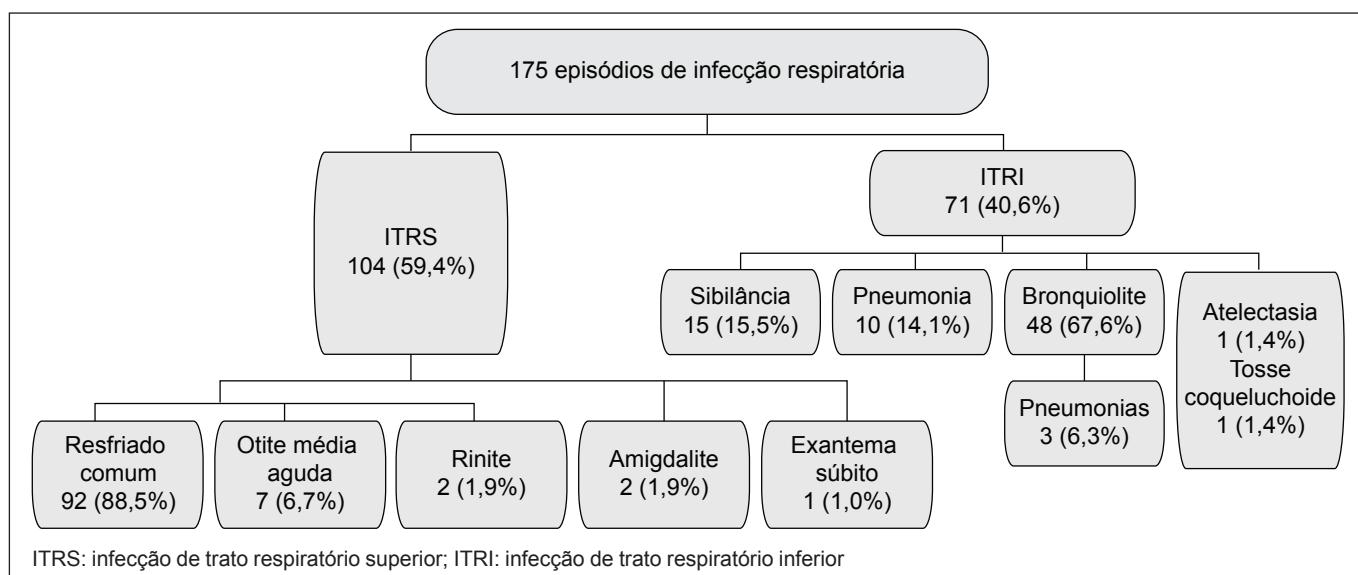


Figura 1 - Incidência de infecção de trato respiratório superior e infecção de trato respiratório inferior em lactentes que receberam palivizumabe profilático, entre abril e setembro de 2008

estão apresentados na Figura 2. Dos sete casos em que foram detectados VSR, dois ocorreram em abril, três em maio e dois em julho.

Discussão

Este é o primeiro estudo brasileiro que avaliou infecções respiratórias e vírus envolvidos em crianças que receberam profilaxia com palivizumabe para VSR.

Das 198 crianças seguidas no período de estudo, cerca de 60% tiveram pelo menos um episódio de infecção respiratória, com predominância de infecções agudas do trato respiratório superior, sendo resfriado comum o mais frequente. A infecção aguda do trato respiratório inferior mais frequente foi a bronquiolite. Das amostras de NPA coletadas na vigência de infecção respiratória, em metade dos casos detectou-se algum tipo de vírus, sendo o rinovírus o mais frequente, seguido pelo VSR. Nos casos em que foram identificados rinovírus, cerca de 1/3 apresentaram infecções agudas do trato respiratório

inferior I com crise de subilância, confirmando-se os dados da literatura⁽²⁰⁾ que mostram o rinovírus como importante causa de sibilância em menores de dois anos. Das sete crianças com VSR, seis (85,7%) tiveram quadro de bronquiolite e uma, de resfriado comum. Nenhum caso de influenza foi detectado. As crianças acima de seis meses e seus pais receberam a vacina influenza na estação avaliada.

Entre as crianças internadas por infecção respiratória, observou-se baixa taxa de internação por rinovírus, com apenas um caso de bronquiolite com coinfeção por rinovírus e parainfluenza 2, ao contrário do referido por Piotrowska *et al*, que encontraram taxa de internação de 55% entre os casos em que foram detectados rinovírus⁽²¹⁾.

Os estudos sobre a incidência de VSR incluem crianças com grande variabilidade de faixa etária, região, população internada ou comunidade. Tal fato, associado à inexistência de estudos brasileiros com coortes de crianças de alto risco em uso de palivizumabe, dificulta a comparação com os dados encontrados nesta investigação.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas das crianças avaliadas, segundo a presença de diagnóstico de bronquiolite

	Com bronquiolite (n=43)	Sem bronquiolite (n=155)	Valor p
Sexo masculino - n (%)	22 (51,2)	81 (52,3)	0,899
Peso ao nascer (g) - média±DP	1401±870	1505±910	0,507
Idade gestacional (semanas) - média±DP	29,7±4,5	30,0±5,0	0,685
Tempo de ventilação mecânica (dias) - média±DP	25±27	25±32	0,782
Dias de internação na unidade neonatal - média±DP	76±45	25±32	0,782
Frequência à creche - n (%)	3 (7,0)	3 (1,9)	0,088
Presença de fumantes no domicílio - n (%)	13 (30,2)	44 (28,4)	0,813
Aleitamento materno - n (%)	34 (79,1)	142 (91,6)	0,021
Internação após a alta da unidade neonatal - n (%)	10 (23,3)	8 (5,2)	<0,001

DP: desvio padrão

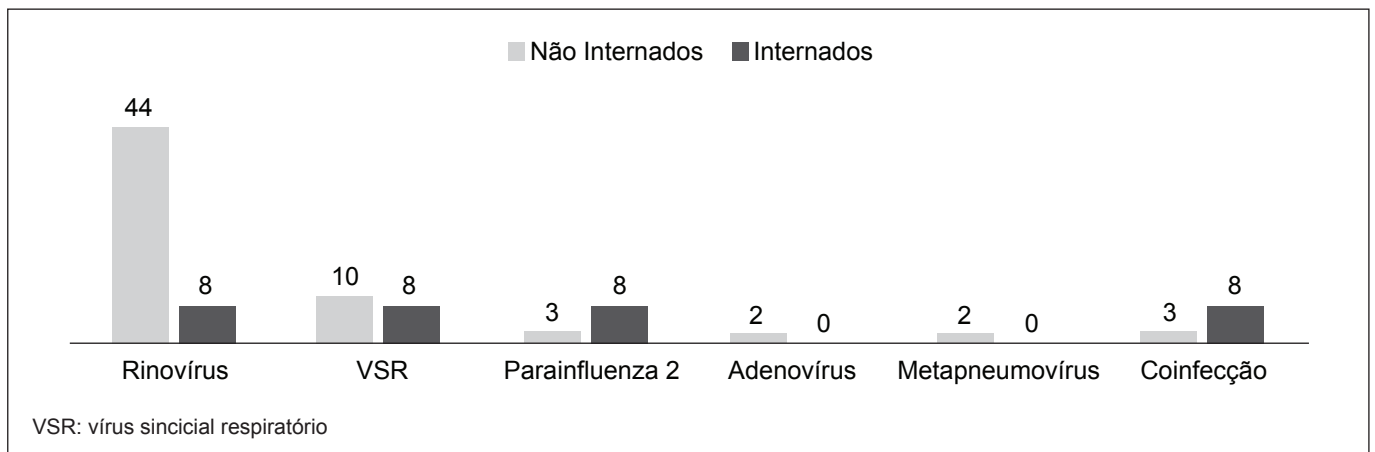


Figura 2 - Distribuição em porcentagem dos vírus encontrados no aspirado de nasofaringe em lactentes internados e não internados com quadro de infecção de vias aéreas

Neste estudo, a taxa de internação por doença respiratória em crianças que receberam palivizumabe foi de 9,1% e a taxa de internação por VSR foi de 0,7%. Tais dados mostram baixa taxa de internação por VSR na coorte que recebeu palivizumabe, em comparação com estudos com crianças de alto risco para infecção grave pelo VSR sem profilaxia. Estudo clássico multicêntrico com prematuros de alto risco observou taxa de internação por VSR de 10,6% no grupo sem profilaxia, com redução de 55% desses índices no grupo com profilaxia⁽¹²⁾. Em outro estudo com crianças menores de dois anos portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica e que não receberam profilaxia, a taxa de internação por VSR foi de 9,7%⁽³⁾. Ao analisar estudos de crianças de alto risco que receberam palivizumabe, nossos achados são comparáveis. Boivin *et al*⁽²²⁾ encontraram taxa de internação de 12,9% por infecções agudas de trato respiratório e de 0,9% por VSR em um grupo de crianças submetidas à profilaxia com palivizumabe. Paes *et al*⁽²³⁾, avaliando crianças em uso de palivizumabe de 2005 a 2012 no Canadá, observaram taxa de internação por infecções agudas de trato respiratório de 6,6% e, por VSR, de 1,5%.

Neste estudo, os casos de infecção por VSR ocorreram entre abril e julho. Dados epidemiológicos mostram que, em São Paulo, quando foi iniciada a profilaxia em abril, o VSR já estava em circulação, o que sugere que a profilaxia deva ser iniciada mais precocemente. Igualmente, estudos realizados com crianças internadas na cidade de São Paulo mostraram aumento na frequência de infecções por VSR de março a julho^(9,10). Das 198 crianças acompanhadas, 98,5% receberam três ou mais doses de palivizumabe, com intervalo adequado entre as doses até a terceira dose. Entretanto, houve atraso, em média, de 6,6 dias (variação de 1–15) no intervalo entre a quarta e a quinta dose, decorrente de atraso no fornecimento do palivizumabe pela Secretaria de Saúde de São Paulo no mês de agosto. As crianças que tiveram alta da unidade neonatal após o início da estação receberam menor número de doses, bem como aquelas que foram internadas durante o período da profilaxia, visto que o palivizumabe estava disponível apenas para crianças não internadas. Assim, se a profilaxia com palivizumabe fosse iniciada na estação apropriada também para prematuros internados na unidade neonatal, conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria⁽²⁴⁾, as crianças poderiam ter recebido maior número de doses.

A estratégia de otimização da administração do palivizumabe com agendamento agrupado levou a uma economia de 28,2%, com uso de 749,1mL do palivizumabe, em comparação a 1.044mL que teriam sido utilizados em caso de agendamento individual⁽²⁵⁾.

Apesar do grande número de crianças, observou-se que a maior parte era proveniente de serviços privados e conveniados, provavelmente pelo maior acesso à informação dessas famílias, mostrando-se a necessidade de melhorar a divulgação do programa em todos os serviços de saúde. Este foi o primeiro ano do programa de profilaxia ao VSR no Estado de São Paulo e, segundo dados da Divisão de Imunizações da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, em 2010, o número absoluto de pacientes atendidos no programa praticamente duplicou, sendo a procedência equitativa entre serviços públicos e privados⁽²⁶⁾.

Em maio de 2013, uma nova portaria do Ministério da Saúde aprovou o protocolo de uso do palivizumabe para todo o território nacional, respeitando-se as diferenças sazonais de cada região. Foram contemplados prematuros com menos de um ano de idade, nascidos com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas, além de crianças até dois anos de idade portadoras de doença pulmonar crônica ou cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica comprovada. Além disso, incluíram-se crianças internadas, administrando-se o palivizumabe, nesses casos, em ambiente hospitalar⁽²⁷⁾.

A falta de um grupo controle foi uma limitação deste estudo; entretanto, não seria ético incluir um grupo de crianças de mesma faixa etária, com características semelhantes às do grupo estudado, e não disponibilizar o anticorpo monoclonal. Também não foi possível coletar NPA de todos os casos de infecções respiratórias, principalmente nos pacientes com infecções agudas de trato respiratório superior. Houve uma limitação laboratorial em se realizar os exames nos finais de semana, o que dificultou a coleta, principalmente dos casos de infecções respiratórias de curta duração ou por motivo de viagens da família.

Deste modo, em estação de alta circulação de VSR, o programa de profilaxia com palivizumabe em crianças de alto risco mostrou baixa frequência de infecções pelo VSR com baixa taxa de hospitalizações e nenhum óbito por esse agente, o que sugere o benefício da profilaxia com palivizumabe. Nas crianças em uso de palivizumabe, o principal vírus isolado nas infecções agudas de trato respiratório foi o rinovírus, com alto índice de sibilância e baixa taxa de internação, seguido pelo VSR.

Agradecimentos

À Abbott Laboratories, pelo auxílio concedido para a realização dos testes laboratoriais. Ao Crie-Unifesp, sobretudo à equipe de enfermagem, pela dedicação. Aos pacientes e seus pais pela participação no estudo.

Referências bibliográficas

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ *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;375:1545-55.
2. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Török TJ, Anderson LA *et al.* Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:125-31.
3. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr *et al.* Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532-40.
4. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 560-8.
5. Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. São Paulo: Recomendações para prevenção da doença respiratória grave por vírus sincicial respiratório [cited 2008 Feb 1]. Available from: http://www.sbp.com.br/show_item.cfm?id_categoria=89
6. National Advisory Committee on Immunization. Statement on the recommended use of monoclonal anti-RSV antibody (palivizumab). *Can Commun Dis Rep* 2003;29:1-15.
7. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:324-47.
8. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DB, Golono MA *et al.* Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:422-8.
9. Vieira SE, Gilio AE, Durigon EL, Ejzenberg B. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in infants: the role played by specific antibodies. *Clinics (São Paulo)* 2007;62:709-16.
10. Pecchini R, Berezin EN, Felício MC, Passos SD, Souza MC, Lima LR *et al.* Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. *Braz J Infect Dis* 2008;12:476-9.
11. Bialy L, Foisy M, Smith M, Fernandes RM. The cochrane library and the treatment of bronchiolitis in children: an overview of reviews. *Evid Based Child Health* 2011;6:258-75.
12. Autoria não referida. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
13. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:823-7.
14. Weckx LY, Loekmanwidjaja J. Profilaxia da infecção por vírus sincicial respiratório com uso de palivizumabe: análise da experiência do Crie-Unifesp. Proceedings of the XVI Congresso de Iniciação Científica da Universidade Federal de São Paulo – PIBIC; 2008 Jun 17-19; São Paulo, Brasil. p. 321.
15. São Paulo - Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Resolução SS - SP nº 249, de 13 de Julho de 2007. Aprova Norma Técnica relativa às diretrizes para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. São Paulo: Diário Oficial do Estado; 2007. Available from: <http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=PesquisaLegislacao&dif=s&ficha=1&id=7334&tipo=RESOLUCAO&C3%87%C3%83O&orgao=Secretaria%20de%20Estado%20da%20Sa%C3%BAde%20de%20S%C3%A3o%20Paulo&numero=249&situacao=VIGENTE&data=13-07-2007>
16. World Health Organization [homepage on the Internet]. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care [cited 2008 Feb 1]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_6c.pdf
17. Arruda E, Pitkäranta A, Witek TJ, Doyle CA, Hayden FG. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997;35:2864-8.
18. Carraro E, Neto DF, Benficia D, SittaPerosa AH, Granato CF, Bellei NC. Applications of a duplex reverse transcription polymerase chain reaction and direct immunofluorescence assay in comparison with virus isolation for detection of influenza A and B. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:53-7.
19. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003;187:785-90.
20. Checon RE, Siqueira MM, Lugon AK, Portes S, Dietze R. Short report: seasonal pattern of respiratory syncytial virus in a region with a tropical climate in southeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:490-1.
21. Piotrowska Z, Vázquez M, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML *et al.* Rhinoviruses are a major cause of wheezing and hospitalization in children less than 2 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:25-9.
22. Boivin G, Caouette G, Frenette L, Carbonneau J, Ouakki M, De Serres G. Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. *J Clin Virol* 2008;42:52-7.
23. Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctôt KL. Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005-2012) compared to other international registries. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:917068.
24. Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. São Paulo: Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) [cited 2013 Jun 14]. Available from: http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf
25. Weckx LY, Fernandes MM, Monteiro AI, Souza AR, Moraes-Pinto MI. Optimization strategy to minimize wastage of palivizumab during the 2008 RSV season in São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr* 2009;55:341-2.
26. Brasil - Ministério da Saúde. Resolução SS nº 249, de 13 de julho de 2007. Uso profilático do palivizumabe em crianças de alto risco para doença por vírus sincicial respiratório. Ações da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo 2007-12. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
27. Brasil - Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde [homepage on the Internet]. Portaria nº 522, de 13 de maio de 2013. Aprova o protocolo de uso do palivizumabe. Brasília: Diário Oficial da União; 2013 [cited 2014 Feb 22]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html