

TENDÊNCIA TEMPORAL DAS HOSPITALIZAÇÕES POR BRONQUIOLITE AGUDA EM LACTENTES MENORES DE UM ANO NO BRASIL ENTRE 2008 E 2015

Temporal trend of hospitalizations for acute bronchiolitis in infants under one year of age in Brazil between 2008 and 2015

Kanama Tumba^a , Talitha Comaru^a , Camila Machado^a ,
Manoel Ribeiro^a , Leonardo Araújo Pinto^{a,*} 

RESUMO

Objetivo: Avaliar a tendência de hospitalização por bronquiolite aguda (BA) em lactentes menores de um ano de idade nos últimos oito anos no Brasil e, secundariamente, após a implementação do programa de imunização por palivizumabe.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados de lactentes menores de um ano de idade, hospitalizados com diagnóstico de BA entre 2008 e 2015 no Brasil, utilizando o banco de dados do Sistema Único de Saúde (SUS). Foram avaliadas as taxas de hospitalização nos períodos pré-implementação (2008–2012) e pós-implementação (2014–2015) do programa de imunização por palivizumabe. O número total de internações no mesmo período foi utilizado como comparação.

Resultados: Entre janeiro de 2008 e dezembro 2015 foram registradas 263.679 internações por bronquiolite em lactentes menores de um ano de idade, 60% representado por meninos. A incidência de hospitalização por bronquiolite aumentou em 49% ao longo desse período (8,5 para 12,7 por mil habitantes/ano). Entre 2013 e 2014, a taxa de incidência de hospitalização por BA diminuiu 8% (12,5 para 11,5 por mil habitantes/ano). Porém, no segundo ano do programa, a taxa de internação aumentou novamente em 10% (12,7 por mil habitantes/ano).

Conclusões: A BA apresentou taxas de hospitalização crescente ao longo do período estudado. A incidência de hospitalizações de BA apresentou declínio um ano após a implementação de palivizumabe e retornou à tendência crescente no segundo ano do programa.

Palavras-chave: Hospitalização; Bronquiolite; Lactentes; Palivizumabe.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the trend of hospitalization for acute bronchiolitis in infants under one year of age, in the past eight years and after the implementation of the palivizumab immunization program in Brazil.

Methods: The study is a retrospective analysis of data on infants younger than one year of age, who were hospitalized with acute bronchiolitis between 2008 and 2015 in Brazil. The Brazilian National Health System database was used. The rates of hospitalization in the pre-implementation (2008–2012) and post-implementation (2014–2015) periods of the palivizumab immunization program were evaluated. The total number of admissions in the same period was used as a comparison.

Results: Between January 2008 and December 2015, 263,679 hospitalizations for bronchiolitis were recorded in infants younger than one year of age, 60% represented by boys. The incidence of hospitalization for bronchiolitis increased by 49% over this period (8.5 to 12.7 per 1,000 inhabitants per year). Between 2013 and 2014, the incidence rate of hospitalization for acute bronchiolitis decreased by 8% (12.5 to 11.5 per 1,000 inhabitants per year). However, in the second year of the program, hospitalization rate increased again by 10% (12.7 per 1,000 inhabitants per years).

Conclusions: Acute bronchiolitis presented increasing rates of hospitalization over the study period. Hospitalization incidence for acute bronchiolitis declined one year after the implementation of palivizumab but increased again in the second year of the program.

Keywords: Hospitalization; Bronchiolitis; Infant; Palivizumabe.

*Autor correspondente. E-mail: leonardo.pinto@puccrs.br (L. A. Pinto).

^aPontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 27 de abril de 2018; aprovado em 30 de agosto de 2018; disponível on-line em 08 de novembro de 2019.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite aguda (BA) é a principal causa de internação em unidades de emergência e enfermarias pediátricas nos primeiros dois anos de vida. Geralmente apresenta pico de incidência entre os 2 e 6 meses de idade,^{1,2} sendo o vírus sincicial respiratório (VSR) o agente etiológico responsável pela doença do trato respiratório na maioria dos casos, especialmente em períodos de inverno.³⁻⁵

Estudos demonstram que lactentes com fatores de risco como prematuridade, doenças pulmonares crônicas, doenças congênitas cardíacas com instabilidade hemodinâmica, síndrome de Down ou doenças neuromusculares têm maior predisposição para desenvolver doença grave por VRS.^{6,7} O estudo de Sanchez-Luna et al. mostrou que a mortalidade intra-hospitalar em razão da BA por VSR em crianças com fatores de risco preestabelecidos foi 18,8 vezes maior.⁸

Nos últimos anos, observou-se aumento crescente nas hospitalizações por BA.^{5,8,9} No Brasil, os dados de hospitalização por BA são semelhantes aos relatos mundiais.^{10,11} Por outro lado, o manejo terapêutico específico da infecção respiratória por VSR permanece um desafio. A imunização passiva por palivizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado desenvolvido para prevenir as infecções respiratórias por VSR para as crianças com alto risco, foi iniciada nos Estados Unidos em 1998, e mostrou redução significativa na taxa de internações por VSR.¹²⁻¹⁴ No Brasil, o Ministério da Saúde disponibilizou, por meio da Portaria nº 522, de maio de 2013, a imunização por palivizumabe para crianças de alto risco em todo o território nacional: crianças com menos de um ano de idade que nasceram prematuras, com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas; e crianças com até dois anos de idade com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica.¹⁵

Em que pese nosso conhecimento, não localizamos estudo sobre avaliação na incidência de hospitalização por BA em lactentes antes e após introdução da disponibilização gratuita de palivizumabe pelo Ministério da Saúde. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a tendência temporal na incidência de hospitalização por BA em crianças menores de um ano, no período compreendido entre 2008 e 2015, e comparar os períodos pré e pós-implementação do programa de imunização por palivizumabe no Brasil.

MÉTODO

Trata-se de um estudo ecológico baseado em uma análise retrospectiva de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). As informações foram obtidas no endereço eletrônico do DATASUS por meio do acesso à seção “Informações de Saúde (TABNET)”. Por se tratar de uma plataforma de acesso aberto, foi possível acessar informações sobre o número absoluto de internações no sistema público de saúde,

conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID) versão 10, caracterizada pelo diagnóstico principal na admissão do paciente ao hospital, verificada na seção “Morbidade Hospitalar”. Foi avaliado o número absoluto de internações hospitalares por BA no Brasil (CID J21) em crianças com menos de um ano de idade, no período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015. Nessa plataforma, não há acesso a dados clínicos, somente os números de hospitalizações que podem ser estratificados por faixa e local.

As variáveis foram descritas em frequência absoluta e relativa. Com base nesses resultados, a incidência de hospitalização por BA foi calculada dividindo-se o número de internações de crianças menores de um ano pela população na mesma faixa etária, estimada anualmente pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no período estudado, e multiplicando-se o resultado por mil. Foi avaliada a tendência na incidência de hospitalização por BA durante todo o período do estudo, antes e após implementação de palivizumabe em crianças menores de um ano no Brasil.

O estudo passou por aprovação pela comissão científica da instituição em que a análise foi realizada. Considerando que o DATASUS é uma plataforma de dados de acesso aberto e que não possui dados pessoais dos pacientes, existe isenção de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para estudos ecológicos que não acessam dados de pacientes ou pessoas individualmente.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015, foram registradas 4.536.266 internações no Brasil, das quais 263.679 ocorreram por BA em lactentes menores de um ano de idade, sendo 60% dos casos do sexo masculino (Tabela 1).

As internações por BA aumentaram anualmente e corresponderam a 5,8% das admissões por doenças respiratórias nessa faixa etária, no período analisado. Verificou-se que as taxas de hospitalização por BA aumentaram gradualmente em 49%, de 8,5 por mil habitantes/ano em 2008 para 12,7 por mil habitantes/ano em 2015 (Figura 1). Ainda que o número de internações por BA tenha aumentado nas cinco regiões administrativas do território brasileiro, os casos ficam mais concentrados nas Regiões Sul e Sudeste, nas quais houve proporção anual de casos de 67%.

A tendência das internações por BA nesse período manteve o comportamento crescente, exceto em 2014, ano seguinte à implementação de imunização passiva por palivizumabe, quando se observou queda de admissões de 12,5 para 11,5 por mil habitantes/ano (queda de 8%) entre lactentes menores de um ano em todo o Brasil. No entanto, em 2015, segundo ano do programa, observou-se que a taxa de hospitalização por BA voltou ao patamar de 12,7 por mil habitantes/ano (aumento de 10%), como apresenta a Figura 1. A taxa de incidência média anual de BA em todo o período foi de 10,95 por mil habitantes/ano.

No presente estudo, observou-se uma variabilidade sazonal em relação ao início do período de hospitalizações por BA nas diferentes regiões do Brasil (Figura 2). Nas Regiões Norte e Nordeste, havia marcada variação anual, com aumento dos casos de BA iniciando-se, alguns anos, entre os meses de janeiro e fevereiro, com um pico de internação entre abril e maio. Na Região Centro-Oeste, observou-se o início abrupto a partir do mês de fevereiro, com picos de internação no mês de março ou junho, conforme o ano.

Tabela 1 Número de internações por bronquiolite aguda, por doenças respiratórias e todas as internações, em menores de um ano, no Brasil (2008–2015).

Ano	Número de internações por BA (%)	Número de internações por doenças respiratórias (%)*	Número total de internações
2008	27.245 (4,8)	195.036 (34,8)	560.386
2009	29.608 (5,0)	210.761 (36,2)	581.804
2010	29.274 (5,1)	187.189 (32,8)	569.122
2011	34.900 (6,2)	184.972 (32,8)	562.229
2012	35.431 (6,3)	175.375 (31,3)	560.143
2013	37.053 (6,5)	174.912 (30,8)	566.278
2014	33.559 (5,9)	158.599 (28,2)	562.402
2015	36.593 (6,4)	155.970 (27,1)	573.902
Total	263.679 (5,7)	1.442.814 (31,8)	4.536.266

BA: bronquiolite aguda; *percentual relacionado a todas as internações por doenças respiratórias (CID 10:J00-J99) em menores de um ano.

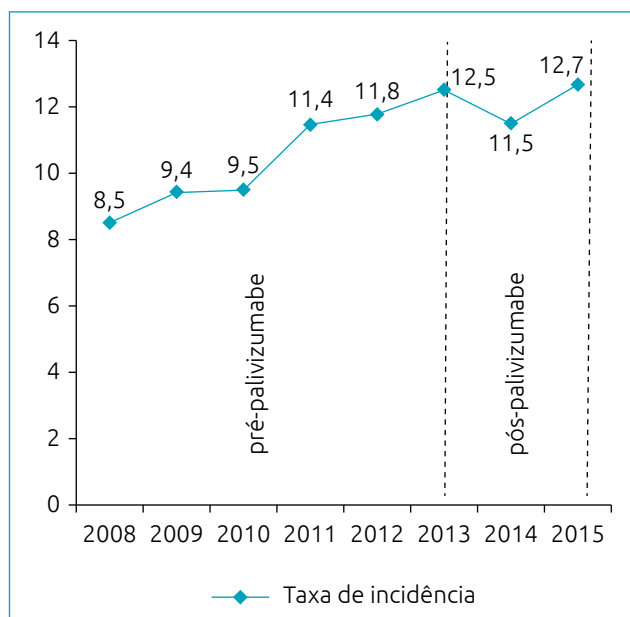


Figura 1 Coeficiente de incidência anual de hospitalizações por bronquiolite aguda por mil crianças/ano no Brasil (2008–2015).

A Região Sudeste apresenta variação anual evidente, com grande número de casos a partir de março e abril, com pico de internação evidentemente marcado no mês de maio. Na Região Sul, os casos de BA iniciaram mais tardiamente, no mês de março ou abril, com pico de internação entre os meses de julho e agosto.

DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a avaliar as tendências temporais nas hospitalizações por BA utilizando os dados de todo o território nacional, antes e após a introdução do programa de imunização com palivizumabe. Os resultados mostram aumento gradual na incidência de hospitalizações por BA em todas as regiões do Brasil, ao longo de oito anos, de forma semelhante aos estudos realizados em países industrializados.

Na Inglaterra, Green et al. mostraram que as taxas de admissões hospitalares de lactentes menores de um ano de idade, por BA, aumentaram constantemente nas últimas décadas (1979–2011).¹⁶ Leader et al., nos Estados Unidos, também mostraram aumento na taxa de hospitalização por BA na primeira década de 2000.⁹ O estudo de Joanne Langley et al. relatou o aumento na incidência de hospitalizações por BA em crianças canadenses, no período 1980–2000.¹⁷

O aumento da incidência nas hospitalizações por BA pode ser multifatorial, incluindo o aumento nas taxas de cesarianas e prematuridade. Alguns autores associam o aumento da BA à elevada taxa de prematuridade em razão do parto cesáreo antes das 37 semanas.^{18,19} Esses bebês nascidos prematuramente, além do desenvolvimento da função pulmonar incompleta, são, muitas vezes, submetidos ao suporte ventilatório e apresentam maior risco de problemas respiratórios. Adicionalmente, os prematuros são predispostos a desenvolver infecções virais mais graves do trato respiratório inferior, com necessidade de hospitalização. Isso poderia explicar o aumento da taxa de hospitalização de BA durante o primeiro ano de vida em lactentes nascidos prematuros.

Uma estimativa global aponta para 135 milhões de nascimentos em 2010. Entre estes, 15 milhões de bebês nasceram prematuramente, o que representa uma taxa de 11% de nascimentos prematuros. O Brasil está entre os dez países com maior taxa de prematuridade, representando mais de 10% dos nascimentos.²⁰ O Ministério da Saúde, por meio do Sistema de Informação de Saúde, mostrou a tendência de crescimento de 1,9 vez nos partos prematuros, variando de 5%, em 2005, para 11,8%, em 2012.²¹

Em relação ao número de cesarianas, o Brasil está listado entre os dez países com maior número de partos prematuros e, com a China, tem mantido a taxa superior a 15% nos últimos anos, acima da recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS).²⁰ Dados recentes do Sistema de Informação de Saúde, do Ministério da Saúde, mostram aumento importante da taxa de

cesarianas nos últimos dez anos.^{21,22} O estudo de Silveira Santos et al., em 2008, mostrou que houve o aumento significativo de cesarianas, representando 45% de todos os partos no Brasil.²³

Por fim, considera-se que os fatores cesarianas e prematuridade, junto à aglomeração do sistema de urbanização do Brasil, podem ter contribuído para o aumento da incidência de hospitalização por BA nos últimos anos.

Em nosso estudo, a Região Sudeste apresentou a maior proporção de hospitalização em razão da alta densidade populacional

quando comparada com outras regiões administrativas. Ademais, nosso estudo demonstrou que, no Brasil, existe uma distribuição de hospitalizações por BA diferente em cada região. Conforme a Figura 2, as internações ocorreram durante todo o ano, com períodos de pico diferentes em cada região, dependendo do período de início da variação sazonal. Esse resultado é consistente com dados apresentados pelo serviço da vigilância, para reforçar a importância dos estudos epidemiológicos das infecções por VSR e do programa de imunização passiva em grupos

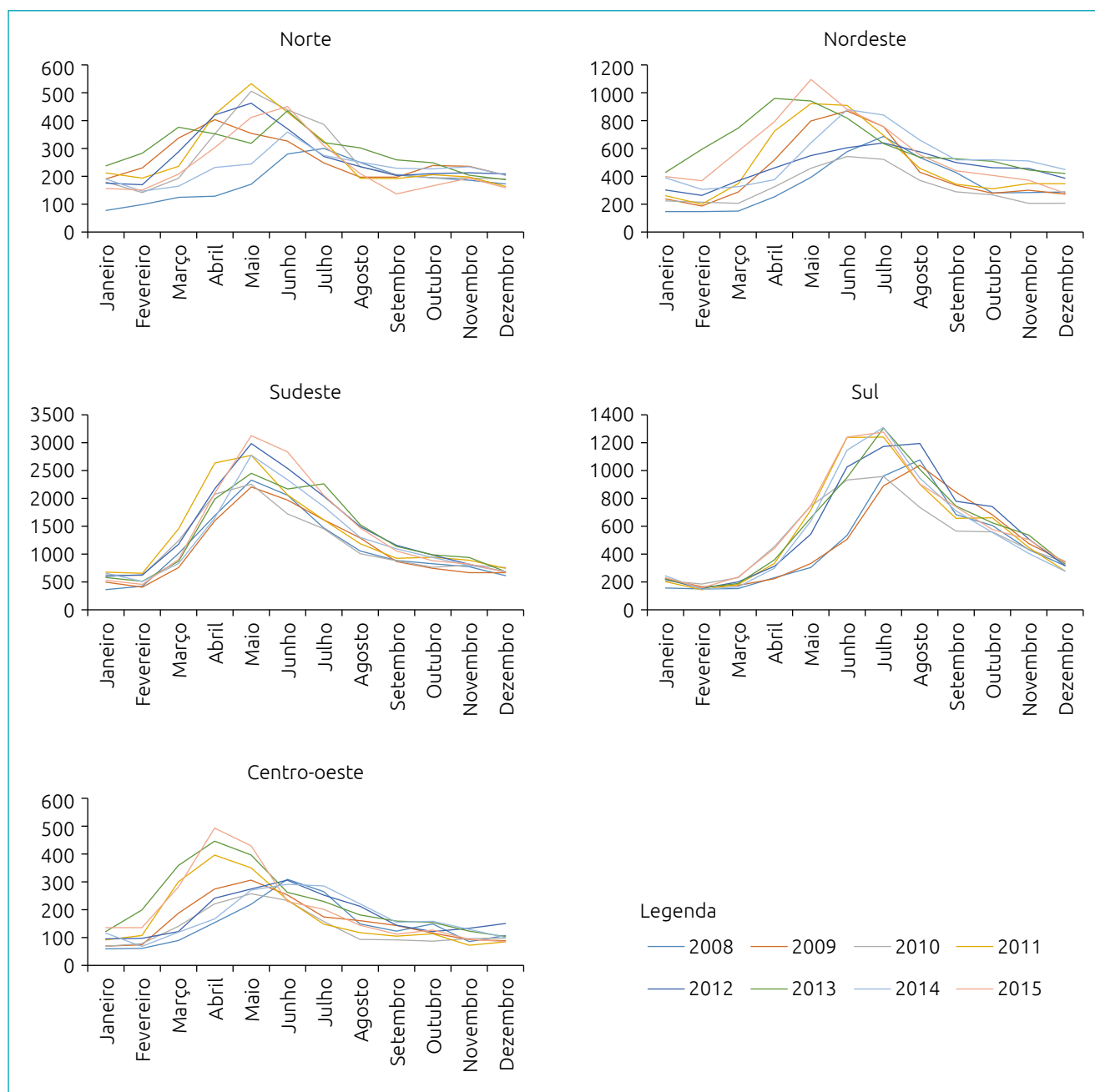


Figura 2 Distribuição mensal e anual das hospitalizações por bronquiolite aguda, em menores de um ano de idade, por Região do Brasil (2008–2015).

de alto risco, como prematuros e lactentes com displasia broncopulmonar. Além disso, esse resultado é também semelhante ao estudo recente realizado para Freitas et al., que mostrou a sazonalidade de infecção respiratória por VSR nas cinco regiões administrativas do Brasil.²⁴ As taxas mais altas na Região Sul, em comparação com a Região Nordeste (que tem população superior à Região Sul), demonstram o possível papel relevante de fatores como o clima e o comportamento, especialmente o confinamento associado ao clima mais frio, que pode levar a uma disseminação do vírus.

O presente estudo observou um declínio de 8% (de 12,5 para 11,5 por mil habitantes/ano) na taxa de hospitalização por BA entre os lactentes brasileiros após um ano da implementação do programa de imunização passiva de palivizumabe (2013–2014). É possível considerar que o aumento da acessibilidade da cobertura em nível nacional tenha contribuído para o declínio observado. Ensaio clínico já publicados mostraram melhor resultado com uso de palivizumabe na redução de taxa de internações em lactentes de alto risco por doença grave do trato respiratório inferior por VSR.^{12,13}

O estudo de Feltes et al. demonstrou, pela primeira vez, em 1998, que o uso de palivizumabe reduziu o risco de internação em lactentes de alto risco para desenvolver a doença respiratória grave por VSR.²⁵ Estudo de Hasegawa et al., entre 2000 e 2009, mostrou o declínio significativo na incidência de internações por BA em razão do VSR em crianças prematuras que receberam palivizumabe.²⁶ O estudo recente de Doucette et al., usando dados nacionalmente representativos dos Estados Unidos, relatou que houve redução na incidência de hospitalização por BA por VSR entre as lactentes com doenças pulmonares crônicas ao longo de um período de 15 anos (1997–2012).²⁷

No Brasil, em 2007, São Paulo foi o primeiro estado a autorizar o uso de palivizumabe durante o período de sazonalidade do VSR. Em 2012, o Ministério da Saúde autorizou a incorporação do palivizumabe em todo o território brasileiro, para crianças prematuras nascidas com idade gestacional inferior ou igual a 28 semanas (até 28 semanas e seis dias) com idade inferior a um ano (até 11 meses e 29 dias) e crianças com idade inferior a dois

anos (até um ano 11 meses e 29 dias) com displasia pulmonar ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica.¹⁵

O presente estudo observou que, no segundo ano de introdução do palivizumabe, a taxa de hospitalização por BA voltou a crescer em cerca de 10% (de 11,5 para 12,7 por mil habitantes/ano). Há algumas razões plausíveis para explicar essa tendência sobre as taxas de admissão: a revisão das diretrizes do Ministério da Saúde, em fevereiro de 2015, para um reajuste dos períodos de provisão de imunobiológicos nas diferentes regiões do país, ou o possível aumento de outro subgrupo de agentes patológicos, além do VRS.^{14,28}

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, trata-se de uma análise retrospectiva, baseada em uma plataforma de dados de acesso livre, para estimar resultados em serviços de saúde, cuja confiabilidade depende do diagnóstico correto e da inserção adequada dos dados pelos médicos assistentes na admissão dos casos. Segundo, nessa plataforma de dados não é possível acessar os prontuários dos pacientes, tornando impossível a análise da subpopulação de pacientes prematuros. Além disso, os dados no DATASUS são agrupados em faixas etárias fixas, não sendo possível formar subgrupos de um mês a seis meses e ou de seis meses a 12 meses, que poderiam dar maior detalhamento aos dados levantados. De qualquer forma, o objetivo principal foi descrever a tendência temporal e crescente da BA.

Por fim, a BA apresentou taxas de hospitalização crescente ao longo do período estudado. A incidência de hospitalizações de BA apresentou declínio um ano após a implementação de palivizumabe e retornou à tendência crescente no segundo ano do programa. Além disso, existe uma importante diferença entre a sazonalidade da BA nas diferentes regiões do Brasil.

Fonte de financiamento

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008;122:58-64. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2087>
2. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:311-7. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31818ee0c1>
3. Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol*. 2008;82:2040-55. <https://doi.org/10.1128/JVI.01625-07>
4. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:331-79.

5. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:5-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822e68e6>
6. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144-54. <https://doi.org/10.2174/1874285801105010144>
7. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e89186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089186>
8. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:693-8. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1136606>
9. Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143(5 Suppl):S127-32. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00510-9](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00510-9)
10. Dall'Onder J, Lopes CL, Sechi FL, Sander MB, Eckert GU. Profile of patients admitted in an intensive care unit for acute viral bronchiolitis in a South Brazilian children's hospital. *Rev AMRIGS*. 2014;58:130-4.
11. Stralioetto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:283-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822002000400002>
12. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531-7. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.102.3.531>
13. Ambrose CS, Chen X, Kumar VR. A population-weighted, condition-adjusted estimate of palivizumab efficacy in preventing RSV-related hospitalizations among US high-risk children. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2785-8. <https://doi.org/10.4161/hv.32082>
14. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132:811-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0982>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 16. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
16. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child*. 2016;101:140-6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308723>
17. Langley JM, LeBlanc JC, Smith B, Wang EE. Increasing incidence of hospitalization for bronchiolitis among Canadian children, 1980-2000. *J Infect Dis*. 2003;188:1764-7. <https://doi.org/10.1086/379740>
18. Kotecha SJ, Gallacher DJ, Kotecha S. The respiratory consequences of early-term birth and delivery by caesarean sections. *Paediatr Respir Rev*. 2016;19:49-55. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.12.002>
19. Guimarães EA, Vieri CS, Nunes FD, Januário GD, Oliveira VC, Tubúrcio JD. Prematurity and associated factors in divinópolis o Minas Gerais state, Brazil 2008-2011: analysis of the information system on live birth. *Epidemiol Serv Saude*. 2017;26:91-8. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000100010>
20. World Health Organization. Born Too Soon: the Global action report on preterm birth. Geneva: WHO; 2012 [cited 2017 May 06]. Available from: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_born-too-soon-report.pdf.
21. Brasil. Ministério da Saúde – DATASUS [homepage on the Internet]. Informações de saúde. Estatísticas Vitais. Nascidos vivos 2012 [cited 2017 May 06]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar [homepage on the Internet]. Atualização das taxas de partos na saúde suplementar 2016 [cited 2017 May 06]. Available from: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/numeros-do-setor/3324-atualizacao-das-taxas-de-partos-na-saude-suplementar>.
23. Silveira MF, Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saude Publica*. 2008;42:957-64. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102008000500023>
24. Freitas AR, Donalísio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111:294-301. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760150341>
25. 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. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00454-2](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00454-2)
26. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013;132:28-36. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3877>
27. Doucette A, Jiang X, Fryzek J, Coalson J, McLaurin K, Ambrose CS. Trends in Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis Hospitalization Rates in High-Risk Infants in a United States Nationally Representative Database, 1997-2012. *PLoS One*. 2016;11:e0152208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152208>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Secretaria de Vigilância à Saúde. Nota Técnica Conjunta 05/2015. Assunto: Estabelecer a sazonalidade do vírus sincicial respiratório no Brasil e oferecer esclarecimentos referentes ao protocolo do uso de Palivizumabe. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Available from: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/11/NotaTecnicaConjunta-VSR.pdf>