Perez-Yarza EG, Moreno A, Lazaro P, Mejias A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(8):733-39.

Perrota C, Ortiz Z, Roqué i Figuls M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2010. Art. Nº: CD004873. DOI: 10.1002/14651858.CD004873.pub2

Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, Macedo IS, Schmitt VM, Jones MH et al. Bronquiolite aguda por rinovírus em lactentes jovens. J Pediatr 2005; 81(5):417-20.

Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Predicting respiratory syncytial virus hospitalisation in Australian children. J Paediatr Child Health 2006; 42(5):248-52.

Richeter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronquiolitis and the preventions of post bronchiolitic wheezing. J Pediatr 1998; 132:849-53.

Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. Pediatrics 1997; 99:454-61.

Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and Etiology of clinical pneumonia. Bull World Health Organ 2008; 86: 408-16.

Sant'anna CC, D'Elia C. Bronquiolite. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmumis G, Yunes J. Infecções respiratórias em crianças. Washington, DC, OPAS, 1998, p.263.
Sharland M, Belford-Russell A. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis. BMJ 2001; 322:62-3.

Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(2):137-41.

Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. J Pediatr 2007; 151(1):34-42, 42.e1.

Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. J Pediatr 1998; 133(4):492-99.

Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. Controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. N Engl J Med 1991; 4;325(1):24-9.

Spurling GKP, Fonseca K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. Cochrane of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2010. Art. Nº: CD005189. DOI: 10.1002/1451858.CD005189.pub1

Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999;354(9178):541-45.

Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM.Respiratory syncytial virus in premature infants born at 32 weeks'gestation or earlier: Hosspitalization and economic implications of prophylaxis. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 54:55-61

Straliotto SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory Virus Groups A and B in Porto Alleger, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96(2):155-58.

Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(2):110-15.

The PREVENT study group - Reduction of RSV hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. Pediatrics1997; 99:93-99.

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(5):422-8.

United Kingdom Drug Information Pharmacists Group in conjunction with The National Prescribing Centre
http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/palivuzimab.pdf
December 1999 Monograph Number: 4/99/19

Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD000181. DOI: 10.1002/14651858.CD000181.pub3

Vieira RA, Diniz EMA, Vaz FAC. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 13:341-50.

Vieira SE, Stewlen KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Anderson LA, Ejzenberg B, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalization in São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo 2001; 43125-31.

Vieira SE, Gilio AE, Myiao CR, Hein N, Betta SI, Lotufo JPB et al. Sazonalidade do vírus respiratório sincicial na Cidade de São Paulo, SP. Pediatria (São Paulo) 2002; 24(1/2):73-4.

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 (Sao Paulo) 2007;62(6):709-16.

Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. J Pediatr 1995; 126(2):212-19.

Welliver RC. Bronchiolitis and infectious asthma. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison G J, Kaplan SL eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009: 277-88.

Wennergren G, Kristjánsson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. Eur Respir J 2001;18(6):1044-58

World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. In: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_6c.pdf, acessado em fevereiro 2008.

World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Acute Respiratory Infections (Update September 2009). Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. In: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.html, acessado em abril 5, 2011.

Wright PF, Cutts FT: Generic protocol to examine the incidence of lower respiratory infection due to respiratory syncytial virus in children less than 5 years of age. Geneva: World Health Organization; 2000:34.

Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future. Pediatr Pulmonol 2011; 46(4):324-47.

2. ARTIGO

Profilaxia da infecção por Vírus Sincicial Respiratório: Estudo clínico prospectivo de crianças submetidas ao uso de palivizumabe.

Autores: Ana Isabel M. P. Monteiro[1], Nancy C. J. Bellei[2], Alessandra R. Sousa[3], Amélia M. N. dos Santos[4], Lily Y. Weckx[5]

1. Médica da Disciplina de Infectologia Pediátrica – Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.
2. Professora Afiliada da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Rua Pedro de Toledo, 781 – 15º andar. CEP 04039-032. São Paulo, SP-Brasil. Telefone: 55 11 5081-5394. Email:nbellei@uol.com.br
3. Médica do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Rua Borges Lagoa 770. CEP 04038-001. São Paulo-Brasil. Telefone: 55 11 5084 5005.
Email:souza.ale@terra.com.br
4. Professora Livre Docente da Disciplina de Pediatria Neonatal – Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Rua Dr Diogo de Faria 764. CEP 04037-002. São Paulo, SP- Brasil. Telefone: 55 11 50840535.
E-mail:ameliamiyashiro@yahoo.com.br
5. Professora Livre Docente da Disciplina de Infectologia Pediátrica – Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Rua Loefgren, 1998. CEP 04040-003. São Paulo, SP- Brasil. Telefone: 55 11 5571-2944.
E-mail: lily,crie@unifesp.epm.br

Endereço para correspondência
Ana Isabel Melo Pereira Monteiro.
Rua Loefgren, 1998. CEP 04040-003 São Paulo, SP- Brasil. Telefone: 55 11 5571-2944
Fax: 55 11 5575-6928. E-mail: anaisabel.monteiro@hotmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Fonte Financiadora: Este projeto foi parcialmente financiado pela Abbott Laboratory, Chicago, EUA

2.1 Resumo

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é o principal agente em infecções agudas do trato respiratório inferior (IATRI) antes de dois anos, com altas taxas de internação e óbito em crianças de alto risco para infecção grave pelo VSR.

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

Métodos: Coorte prospectiva com 198 crianças menores de um ano de idade nascidas antes de 29 semanas de idade gestacional e crianças menores de 2 anos de idade com cardiopatia hemodinamicamente instável ou doença pulmonar crônica que receberam palivizumabe para profilaxia contra infecções graves pelo VSR em 2008. Nesse período, em cada episódio de IATR foi coletado aspirado de nasofaringe (NPA) para identificação de VSR, adenovírus, parainfluenza 1, 2 e 3, influenza A e B por imunofluorescência direta, e rinovírus e metapneumovírus por RT-PCR. Foram monitoradas internações e óbitos nesse grupo.

Resultados: Das 198 crianças acompanhadas, 117 (59,1%) apresentaram IATR, totalizando 175 episódios. Das 76 NAPs coletadas, 37 foram positivas, encontrando-se, rinovírus em 75,7% dessas amostras, VSR (18,9%), parainfluenza (28,1%), adenovírus (2,7%), metapneumovírus (2,7%) e co-infecção em três amostras. Das 48 internações, 18 ocorreram por causa respiratória, sendo apenas 1 por VSR. Em nenhuma das duas crianças que evoluíram para óbito detectou-se o VSR.

Conclusão: Na vigência de profilaxia com palivizumabe, a frequência de isolamento de VSR em crianças de alto risco com IATR e naquelas que necessitaram de internação hospitalar foi baixa.

Palavras-chave: Vírus Sinciciais Respiratórios, Anticorpos Monoclonais, Infecções Respiratórias/prevenção & controle, Lactente.

2.2 Abstract

Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the most important etiologic agent in acute lower respiratory tract infections (ALRTIs) in children under two years, with high rates of hospitalization and death in high risk children for severe RSV infection.

Objective: To identify the virus present in acute respiratory tract infections (ARTIs) and to analyze rates of hospitalization and death in children who received palivizumab prophylaxis.

Methods: Prospective cohort of 198 infants up to 1 year old born before 29 weeks gestation and infants less than two years of age with hemodynamically instable cardiopathy or chronic pulmonary disease, who received prophylactic palivizumab against severe RSV infections in 2008.

During this period, a nasopharyngeal aspirate (NPA) was collected in each episode of ARTI for identification of RSV, adenovirus, parainfluenza 1, 2 and 3, influenza A and B by direct immunofluorescence, and rhinovirus and metapneumovirus for RT-PCR. Data regarding hospitalization and death were collected.

Results: Of the 198 infants included, 117 (59,1%) presented ARTIs, with a total of 175 episodes. Of 76 NPAs collected, 35 were positive, being rhinovirus (75.7%), RSV (18.9%), parainfluenza (8.1%), adenovirus 2 (2.7%), metapneumovirus (2.7%) and 3 samples presented multiple agents. Of 48 hospitalizations, 18 presented respiratory causes, but in only one child was found RSV. None of the 2 children who died had RSV.

Conclusion: During the palivizumab prophylaxis period, the frequency of RSV detected in high risk children with ARTIs and those who were hospitalized was low.

Keywords: Human Respiratory Syncytial Virus, Respiratory Tract

Infections/prevention & control, Infant

Abbreviated title: Prospective cohort of infants in use of Palivizumab.

Introdução

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente de infecções do trato respiratório inferior (IATRI) em crianças menores de dois anos de idade. Tem distribuição global e comportamento sazonal. Estima-se que cerca de 33,8 milhões de novos episódios de IATRI devido ao VSR ocorram anualmente em crianças menores de cinco anos de idade no mundo. Destas cerca de 3,4 milhões necessitam de internação hospitalar e, entre 66.000 a 199.000 crianças evoluem para óbito e 99 % desse desfecho ocorrem em países em desenvolvimento [1].

Em países tropicais e subtropicais, a ocorrência de infecções por VSR é maior no período de outono e inverno, podendo variar de um ano para outro, com significantes variações regionais[2]. Estudos epidemiológicos do VSR na região sudeste do Brasil mostraram que a infecção inicia-se em abril com pico durante os meses de maio e junho [3- 7]. Estudos mais recentes realizados na cidade de São Paulo mostraram que a estação de VSR ocorre de março a julho, podendo ter início um pouco mais precoce ou estender-se até agosto [8-10].

A infecção primária pelo VSR, na maioria das vezes, evolui como um resfriado comum, porém aproximadamente 25% das crianças menores de dois anos podem apresentar em seu primeiro episódio, infecção de vias aéreas inferiores acompanhadas de tosse e sibilância, podendo levar à insuficiência respiratória grave com necessidade de assistência ventilatória e, ocasionalmente, óbito [11,4].

A distribuição do VSR na América Latina revela uma incidência elevada de infecções respiratórias baixas pelo agente nos primeiros dois anos de idade [12-15]. Nos estudos brasileiros a incidência do VSR também se mostrou elevada nas IATRI, principalmente em crianças menores de um ano de vida. Nessa população, a prevalência

é superior a 50% dos casos [16-21]. O VSR também é o agente responsável pela maior parte das internações por infecções respiratórias em unidades neonatais [22].

A primo-infecção não gera resposta imunológica protetora, mas as infecções subsequentes costumam ser mais brandas. O grupo de maior risco para doença respiratória grave por VSR são crianças prematuras, cardiopatas (principalmente com cardiopatia cianótica), pneumopatas e imunodeprimidos[23-27]. No entanto, mesmo crianças saudáveis podem apresentar infecções graves.

Fatores ambientais também estão relacionados à maior ocorrência de infecções pelo VSR tais como: exposição ao fumo, frequentar creches ou ter contato próximo com outras crianças no mesmo domicílio [28,29].

Não há tratamento específico e a terapia é essencialmente de suporte [30-35]. A profilaxia é, então, a melhor estratégia contra a doença causada pelo VSR.

A profilaxia com anticorpo monoclonal específico contra o VSR (palivizumabe) para casos de alto risco é amplamente recomendada na literatura médica[24-29]. Seu uso mostrou redução nas taxas de internação hospitalar por infecção VSR (55%), de internações em UTI (57%), redução do tempo total de internação (42%) e redução de 40% no número de dias com necessidade de oxigênio [23-25, 36-38]. Observou-se também redução significativa de sibilância de repetição e de infecções do trato respiratório inferior [39].

O anticorpo monoclonal contra o VSR é, no entanto, uma medicação de custo elevado, não sendo acessível para maioria da população. No Brasil, até 2007, muitas crianças, receberam palivizumabe após autorizações/pareceres judiciais, nem sempre baseadas em critérios técnicos [40]. A Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, através da resolução normativa SS 249 de 13 de julho de 2007 [41], aprovou Norma Técnica disponibilizando no âmbito SUS (Sistema Único de Saúde), gratuitamente, o

palivizumabe para a profilaxia do VSR para pacientes classificados como "altamente recomendados" pela Sociedade Brasileira de Pediatria[28].

A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda a administração mensal de 15 mg/kg/dose de palivizumabe, iniciando um mês antes do início da sazonalidade, no máximo de cinco doses [28].

O Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE-Unifesp foi designado pela Secretaria do Estado como um dos locais responsáveis pela aplicação do palivizumabe. Com o intuito de avaliar o impacto do uso da profilaxia contra o VSR em crianças de alto risco, os pacientes que compareceram ao CRIE–Unifesp para receber o palivizumabe foram convidados a participar do presente estudo.

Dessa forma, os objetivos primários deste estudo foram:

- Descrever a etiologia viral dos quadros de infecção respiratória aguda nas crianças submetidas à profilaxia com palivizumabe no CRIE-Unifesp em 2008, durante o período de profilaxia.
- Analisar as taxas de internações e óbitos neste grupo de pacientes, durante o período de profilaxia.

Os objetivos secundários do estudo foram:

- Analisar as características clínicas e demográficas das crianças que receberam palivizumabe no CRIE-Unifesp em 2008.

Métodos

Estudo prospectivo com lactentes que tiveram indicação de receber palivizumabe no CRIE-Unifesp em 2008, cujos pais/responsáveis aceitaram participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos os pacientes que preenchiam os critérios da Norma Técnica SS que receberam palivizumabe na dose de 15mg/kg, via IM, no músculo vasto lateral, mensalmente, no máximo de cinco doses. O início da profilaxia deu-se em abril de 2008, sendo incluídos os lactentes que receberam a primeira dose de palivizumabe até o último dia do mês de junho. As indicações do palivizumabe obedeceram aos seguintes critérios:

- **C**rianças menores de um ano de idade que nasceram com idade gestacional inferior a 29 semanas, após alta hospitalar;
- Crianças menores de dois anos de idade, portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica importante ou com doença pulmonar crônica da prematuridade, que necessitaram tratamento nos seis meses anteriores ao período da sazonalidade do VSR.

As informações foram coletadas por meio de um questionário aplicado aos pais, no momento da administração da primeira dose do palivizumabe. Foram coletados dados sobre a história clínica da mãe e da criança como antecedentes gestacionais e obstétricos da mãe, idade gestacional ao nascimento, condições de nascimento, necessidade de medidas de reanimação, complicações neonatais, malformações, e o motivo da indicação da profilaxia contra VSR.

O CRIE-Unifesp agendou os pacientes por telefone, agrupando o atendimento em duas vezes por semana.

Os pacientes foram acompanhados durante todo período de sazonalidade (abril a setembro) e os pais foram orientados a entrar em contato com o serviço caso a criança apresentasse IATR até 30 dias após cada dose de palivizumabe (vigilância passiva). A IATR foi definida de acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO – "Guideline" 2007) com presença ou não de febre, associada à coriza ou congestão nasal,

dor de garganta, tosse, sibilância, taquipnéia ou dificuldade respiratória [42]. Também foi realizada busca ativa de intercorrências respiratórias e hospitalizações, por contato telefônico, foi realizada para cada paciente, uma vez por semana, durante todo período do estudo (vigilância ativa).

Na vigência de um quadro respiratório agudo, foi realizado aspirado de nasofaringe (NPA) para pesquisa dos seguintes vírus respiratórios: influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovírus, VSR, rinovírus e metapneumovírus. A coleta de NAP foi realizada até o 4° dia após o início dos sintomas. Em pacientes que apresentaram quadro respiratório agudo, um segundo questionário foi preenchido com dados clínicos do evento respiratório.

A incidência de internação pelo VSR foi calculada pelo número de testes positivos para o VSR em pacientes internados por infecção respiratória, dividido pelo número total da população estudada subtraída as crianças que internaram por infecção respiratória e não realizaram a coleta.

Método Laboratorial

Coleta do Aspirado de Nasofaringe (NPA):

Foi coletada uma amostra de aspirado de nasofaringe para cada episódio de infecção aguda respiratória, realizada por um médico ou enfermeiro, devidamente treinado. A coleta foi realizada com sonda nº 6 ou 8, introduzida na nasofaringe, após lavagem com soro fisiológico 0,9%. O aspirado foi colocado em frasco estéril com 5 ml de soro fisiológico 0,9%. A amostra foi conservada refrigerada (2 a 8º C) e levada, até o máximo de duas horas, ao Laboratório de Virologia do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitária - Unifesp. As amostras foram fracionadas, sendo uma alíquota

centrifugada para realização da Imunofluorescência Direta (IFD) e a outra congelada a -80ºC para posterior análise (teste molecular).

Imunofluorescência Direta (IFD):

A IFD foi realizada para pesquisa de vírus Influenza A e B, Parainfluenza 1, 2 e 3, Adenovírus e Vírus Sincicial Respiratório, conforme Chemicon International, Inc. - Light Diagnostics ® Respiratory Screen Kit – Respiratory Panel 1 DFA.

Teste Molecular:

Todas as amostras foram submetidas a RT – PCR para rinovírus e metapneumovírus humano [43, 44, 45]

Análise Estatística

As variáveis numéricas com distribuição normal foram comparadas pelo teste t 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. Considerou-se significante $p<0,05$.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo sob o nº 0342-08.

Resultados

Foram avaliados 210 lactentes submetidos à profilaxia com palivizumabe, destes, 12 (5,7%) foram excluídos, 9 por não preencherem os critérios de inclusão, um porque a mãe não tinha contato telefônico e dois foram transferidos. Dessa forma, 198 crianças foram incluídas no protocolo.

As características maternas e neonatais das crianças incluídas no estudo estão apresentadas na Tabela 1 e Tabela 2, respectivamente.

Em relação às características demográficas, a média de idade dos lactentes no momento da inclusão no estudo foi de 8,4 meses, sendo 52% do sexo masculino.

Quanto ao local de nascimento, 142 (71,7%) crianças nasceram em hospital privado e 56 (28,2%) em hospital público.

A renda familiar média foi de R$ 3.857,72 (variação: 300,00 – 20.000,00) com a seguinte classificação social, segundo a Associação Brasileira de Estudos Populacionais (ABEP - critério Brasil 2008): 5 (2,5%) famílias A1, 34 (17,2 %) A2, 38 (19,2%) B1, 57 (28,8%) B2, 27 (13,6%) C1, 29 (14,7%) C2 e 8 (4%) classe D.

A média de adultos no domicílio foi de 2,5 (variação: 0-7), de adolescentes foi de 0,2 (variação: 0-2) e de crianças no domicílio foi de 1,6 (variação: 1-4).

O número de domicílios com fumantes foi de 57 (28,8%), sendo 22 (11,1%) de mães fumantes.

Com base nos critérios de indicação do palivizumabe, 29 (14,6%) crianças apresentavam idade gestacional <29 semanas e não apresentavam displasia broncopulmonar; 53 (26,8%) eram portadoras de cardiopatia congênita hemodinamicamente instável, 116 (58,6%) apresentavam displasia broncopulmonar, sendo 91 (46,0%) com idade gestacional < 29 semanas.

Das 198 crianças acompanhadas, 45 (22,7%) receberam cinco doses de palivizumabe, 75 (37,9%) receberam quatro doses, 75 (37,9%) receberam três doses, 1 (0,5%) recebeu duas doses e 1 (0,5%) recebeu uma dose. Cada criança recebeu, em média, 3,8 doses de palivizumabe.

O intervalo entre as doses foi inferior a 35 dias em 96,9% dos casos da 1ª para 2ª dose, em 93,3% dos casos da 2ª para 3ª dose, em 78,3% dos casos da 3ª para 4ª dose e em 60,0% dos casos da 4ª para 5ª dose.

Em relação às intercorrências clínicas, 117 (59,1%) pacientes tiveram pelo menos um episódio de infecção respiratória, perfazendo 175 episódios (média de 1,5 episódios/paciente). Das infecções respiratórias, 104 (59,4%) foram infecção do trato respiratório superior (ITRS) e 71 (40,6%) foram ITRI. Das 104 ITRS, 92 (88,5%) foram resfriado comum, 7 (6,7%) otite média aguda, 2 (1,9%) rinite, 2 (1,9%) amigdalite e 1 (1%) foi exantema súbito. Das 71 ITRI, 48 (67,6%) crianças tiveram bronquiolite, destas, 3 (4,2%) evoluíram com pneumonia, 11 (15,5%) apresentaram sibilância, 10 (14,1%) pneumonia, 1 (1,4%) apresentou desconforto respiratório com atelectasia ao RX, e 1 (1,4%) teve síndrome coqueluchóide.

Entre as crianças estudadas, 48 (24,2%) necessitaram de internação, sendo 30 (15,2%) por causa não respiratória e 18 (9,1%) por problemas respiratórios, com média do tempo de internação de 6,8 dias (variação: 1-29) e 9,8 dias (3-28), respectivamente. Das 18 internações por causa respiratória, 9 (50,0%) foram por bronquiolite, destas, 3 evoluíram com pneumonia, e 9 (50%) tiveram pneumonia. Foram coletados NPAs em 13 (72,2%) dos 18 casos internados, destes 11 foram negativos (6 casos de bronquiolites e 5 pneumonias), em 1 caso foi detectado VSR (bronquiolite) e em outro caso identificou-se parainfluenza 2 e rinovírus (bronquiolite). A taxa de internação por VSR foi de 0,5% (1/193), conforme cálculo descrito acima.

No período de acompanhamento, ocorreram 2 (1%) óbitos, um ocorreu no pós-operatório de cirurgia cardíaca (hipoplasia de ventrículo esquerdo) e o outro após internação por pneumonia que evoluiu com choque séptico, em uma criança com cardiopatia congênita. Neste paciente a amostra coletada foi negativa.

Dos 76 NAPs coletados, 37 (48,7%) foram negativos, em 2 pacientes o material coletado foi insuficiente e em 37 (48,7%) foram detectados pelo menos um vírus. Os vírus identificados e as infecções respiratórias correspondentes estão apresentados na

Tabela 3. Das 37 amostras positivas, o rinovírus foi detectado em 28 (75,7%), VSR em 7 (18,9%), o parainfluenza 2 em 3 (8,1%) e o adenovírus e metapneumovírus em 1 (2,7%), respectivamente. Em três amostras houve co-infecção viral: um por VSR e rinovírus, um por parainfluenza 2 e rinovírus e um por parainfluenza 2 e metapneumovírus.

Discussão

Este é o primeiro estudo brasileiro com crianças recebendo profilaxia contra VSR. Foi seguida prospectivamente uma coorte de 198 crianças de alto risco, menores de dois anos, que receberam palivizumabe no CRIE-Unifesp em 2008, durante toda estação de VSR. Destas, 123 (62,1%) nasceram com menos de 29 semanas de idade gestacional, 58,6% tinham também displasia broncopulmonar, e 26,8% tinham cardiopatia hemodinamicamente instável.

Diferenças regionais na sazonalidade do VSR e variações de um ano para outro são observadas em estudos de seguimento de vários anos [2]. A Secretaria Estadual de Saúde estabeleceu o máximo de cinco doses de palivizumabe iniciando em abril, baseada em estudos epidemiológicos do VSR realizados na região do sudeste brasileiro que mostraram maior frequência das infecções de abril a setembro, com pico durante os meses de maio e junho [3-7]. Em publicações mais recentes, estudos realizados com crianças internadas na cidade de São Paulo mostraram um aumento na frequência de infecções por VSR de março a julho [8, 9]. A maioria das publicações avalia crianças internadas, e são raros os estudos com crianças da comunidade. Dados ainda não publicados de estudo realizado em 2008 na cidade de São Paulo, no mesmo período do presente estudo, em crianças da comunidade menores de dois anos, mostraram que o VSR circulou com maior frequência de março a julho [10]. Em nosso estudo, dos sete

casos em que foram detectados VSR, dois ocorreram em abril, três em maio e dois em julho. Entretanto, quando foi iniciada a profilaxia em abril, o VSR já estava em circulação, mostrando que a profilaxia talvez deva ser iniciada mais precocemente.

Das 198 crianças acompanhadas, 98,5% receberam três ou mais doses de palivizumabe, com um intervalo entre as doses < 35 dias e acima de 93% dos casos receberam até a 3ª dose. Houve um atraso no intervalo entre a 3ª e 4ª doses e entre a 4ª e 5ª dose decorrente de atraso no fornecimento do palivizumabe pela Secretaria do Estado de São Paulo no mês de agosto.

Avaliamos a etiologia viral das IATR superiores e inferiores nas crianças que fizeram profilaxia para VSR. Cerca de 60% dos pacientes tiveram pelo menos um episódio de infecção respiratória, com predominância de ITRS (59%), sendo resfriado comum o mais frequente 92 casos (88,5% das ITRS e 52,6% de todas as ITR). Das 71 ITRI, o quadro de bronquiolite foi o mais frequente, com 48 casos (67,6% das ITRI e 27,4% de todas as ITR), seguido de sibilância em 11 casos (15,4% das ITRI e 6,3% de todas as ITR).

Das 76 amostras de NPA coletadas, em 48,7% foi detectado algum tipo de vírus, sendo o rinovírus o mais frequente (28 amostras), seguido pelo VSR (7 amostras). Dos casos de rinovírus, cerca de 1/3 tiveram ITRI com crise de chiado, confirmando dados da literatura [19, 46], mostrando o rinovírus como a principal causa de sibilância em menores de dois anos. No entanto, no presente estudo, observou-se baixa taxa de internação por rinovírus, apenas um caso (3,6%) de bronquiolite com coinfecção por rinovirus e parainflu 2. Piotrowska et al encontraram uma taxa de internação de 55% entre os casos em que foram detectados rinovírus [47].

Das sete crianças com VSR detectados, 6 (85,7%) tiveram quadro de bronquiolite e uma teve resfriado comum. Não foi detectado nenhum caso de Influenza,

provavelmente porque os pais das crianças estudadas e as crianças acima de seis meses de idade terem recebido vacinas contra Influenza, durante o período do estudo.

A variabilidade dos estudos de incidência de VSR em crianças quanto à faixa etária, região estudada, população internada ou da comunidade, e a inexistência de estudos brasileiros com coortes de crianças de alto risco em uso de palivizumabe dificulta a comparação dos dados encontrados. Em estudo clássico, multicêntrico com 500 crianças de alto risco sem profilaxia foi encontrado 53 (10,6%) internações por VSR [36]. Um estudo em crianças menores de dois anos com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica significante encontrou uma incidência de internação por VSR de 9,7% no grupo que não recebeu profilaxia [23]. A incidência de internação de causa respiratória encontrada em nosso estudo foi de 9,1% (18/198), e a incidência de internação por VSR de 0,5% (1/193), conforme cálculo descrito acima, mostrando uma baixa incidência de internação por VSR na coorte estudada quando comparados a estudos com crianças de alto risco para infecção grave pelo VSR sem profilaxia. Quando analisamos estudos de crianças de alto risco recebendo profilaxia, nossos índices são comparáveis. Boivin et al encontraram uma taxa de internação de 12,9% por IATR, e de 0,9% por VSR, estudando grupo de crianças com característica semelhantes ao nosso estudo, no Canadá em 2004 e 2005 [48]. Em publicação recente, Mitchell et al analisando população de crianças que receberam palivizumabe de 2004 a 2009 no Canadá, encontraram uma média de internações por IATR de 5,8% (308/5286) e de 1,4% por VSR (73/5286) [49].

Entre o grupo de crianças com e sem bronquiolite não houve diferença estatística quanto ao sexo, peso de nascimento, idade gestacional, tempo de internação no berçário, dias de ventilação mecânica, frequentar creches, número de irmãos em idade escolar e presença de fumantes no domicílio. No grupo de crianças sem bronquiolite, o

aleitamento materno foi significativamente maior ($p < 0,021$) e o número de internações significativamente menor ($p < 0,001$).

No entanto, quando comparamos o grupo de crianças que necessitaram de internação com os que não internaram não houve diferença estatística para nenhum desses itens.

A falta de um grupo controle foi uma limitação do presente estudo, o qual não foi possível incluir por questões éticas. Também não foi possível coletar NPA de todos os casos de infecções respiratórias, principalmente nos casos de ITRS. Tal fato ocorreu porque o laboratório só poderia receber as amostras em dias úteis, o que dificultou a coleta dos casos que ocorriam em finais de semana e feriados prolongados, já que as coletas deveriam ser feitas até o 4º dia após o início dos sintomas. A outra dificuldade foi a detecção oportuna das infecções respiratórias, pois, embora os pais fossem orientados a entrar em contato na vigência de qualquer quadro respiratório, e uma busca ativa ter sido feita duas vezes por semana, em alguns casos, não foi possível este contato a tempo de ser realizada a coleta, principalmente em casos de infecções respiratórias de curta duração, ou por motivo de viagens.

Em estação de alta circulação de VSR [10, 50], o programa de profilaxia com palivizumabe em crianças com alto risco para infecções por VSR mostrou uma baixa frequência de infecções pelo VSR e um baixo índice de hospitalizações, sugerindo o benefício da profilaxia com palivizumabe.

A maioria das crianças pertencia à classe econômica A e B, nascidos em hospitais privados, sendo necessário melhorar a divulgação do programa em todos os serviços de saúde, para estender os benefícios da profilaxia com palivizumabe para todos os extratos da população.

Tabela 1: CARACTERÍSTICAS DAS MÃES DAS 198 CRIANÇAS QUE RECEBERAM PALIVIZUMABE EM 2008.		
ESTADO CIVIL, n (%)	CASADA	130 (65,6%)
	SOLTEIRA	63 (31,8%)
	DIVORCIADA	3 (1,5%)
	UNIÃO ESTÁVEL	1 (0,5%)
	SEPARADA	1 (0,5%)
TIPO DE PARTO, n (%)	CESARIANA	135 (68,2%)
	NORMAL	58 (29,3%)
	FÓRCIPE	3 (1,5%)
	DESCONHECIDO	2 (1,0%)
FUMO, n (%)		22 (11,1%)
Nº GESTAÇÕES	média	2
	mediana (variação)	2,0 (1 – 8)
Nº PARTOS	média	1,6
	mediana (variação)	1 (1 – 6)
Nº ABORTOS	média	0,3
	mediana (variação)	0 (0 – 4)
Nº CONSULTAS PRÉ-NATAL	média	6,6
	mediana (variação)	6 (0 – 20)
IDADE MATERNA	média	31,2
	mediana (variação)	31,5 (17–45)

Tabela 2: CARACTERÍSTICAS NEONATAIS DAS 198 CRIANÇAS QUE RECEBERAM PALIVIZUMABE EM 2008.		
SEXO, n (%)	**MASCULINO**	**103 (52,0%)**
	FEMININO	**95 (48,0%)**
IDADE GESTACIONAL (semanas)	**média**	**30,2**
	mediana (variação)	**28 (23 – 41.2)**
PESO DE NASCIMENTO (g)	**média**	**1482,3**
	mediana (variação)	**1147,5 (450 – 4165)**
DIAS EM VENTILAÇÃO MECÂNICA	**média**	**26,7**
	mediana (variação)	**14 (0 – 163)**
DIAS EM CPAP	**média**	**8,2**
	mediana (variação)	**5 (1 – 58)**
DIAS EM OXIGENIOTERAPIA	**média**	**40,9**
	mediana (variação	**20 (0 – 697)**
DIAS DE HOSPITALIZAÇÃO	**média**	**76,3**
	mediana (variação)	**72 (2 – 638)**
IDADE NA 1ª DOSE DE PALIVIZUMABE (meses)	**média**	**8,39**
	mediana (variação)	**7 (1,8 – 24)**
ALEITAMENTO MATERNO	**n (%)**	**176 (88,8%)**

CPAP: pressão positiva contínua em vias áreas.

Tabela 3: DETECÇÃO DE VÌRUS RESPIRATÓRIOS EM 76 NPA COLETADOS NA VIGÊNCIA DE IATR EM CRIANÇAS QUE RECEBERAM PALIVIZUMABE

VÍRUS	n (%)	IATR	
RINOVÍRUS	28 (36,8%)	IVAS	18
		BRONQUIOLITE* θ	9
		CHIADO	1
VRS	7 (9,2%)	BRONQUIOLITE*	6
		IVAS	1
PARA INFLUENZA 2	3 (3,9%)	IVAS ϕ	2
		BRONQUIOLITE θ	1
ADENOVÍRUS	1 (1,3%)	S. COQUELUCHÓIDE	1
META PNEUMOVÍRUS	1 (1,3%)	IVAS ϕ	1
NEGATIVOS	37 (48,7%)		
MATERAL INSUFICIENTE	2 (2,6%)		
TOTAL	79 **		

76 amostras: 37 positivas, 37 negativas e 2 material insuficiente

3 amostras com coinfecção: * 1 Rino + VSR / θ 1 Parainflu2 + Rino / ϕ 1 Parainflu2 + Metapneumovírus
**Devido a presença de 3 coinfecções a % da coluna não totaliza 100%

Referências

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(9725):1545-55.

2. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future. Pediatr Pulmonol. 2011;46(4):324-47.

3. Miyai CR, Gilio A, Vieira S, Hein N, Pahi MC, Betta SL et al. Infecções virais em crianças internadas por doença aguda do trato respiratório inferior. J. Pediatria (Rio J) 1999; 75:334-44.

4. Vieira SE, Stewlen KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Anderson LA, Ejzenberg B, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalization in São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo 2001; 43:125-31.

5. Vieira SE, Gilio AE, Myiao CR, Hein N, Betta SI, Lotufo JPB et al. Sazonalidade do vírus respiratório sincicial na Cidade de São Paulo, SP. Pediatria (São Paulo) 2002; 24(2/2):73-4.

6. Bosso PAR, Candeias JMG, Paduan KS, Ricchetti SMQ, Miranda AFM, Rugolo LMSS et al. Human respiratory syncytial virus detection in children admitted at a community hospital in Botucatu, SP, Brazil. Braz J Microbiol 2004; 35(4):348-51.

7. 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(5):422-8.

8. 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 (Sao Paulo).2007; 62(6):709-16.

9. 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(6):476-79.

10. Kamikawa J, Carraro E, Silva ERM, Caccia ERB, Moreira LP, Guatura SB et al. Clinical aspects and impact of viral acute respiratory infections in children of an outpatient primary medical care unit. [Poster] [Apresentado no XX Encontro Nacional de Virologia; 2009; Brasília, DF].

11. Sharland M, Belford-Russell A. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis. BMJ 2001; 322: 62-3.

12. Avendaño LF, Parra J, Padilla C, Palomino MA. Impacto en salud infantil del invierno 2002: disociación entre factores ambientales y virus respiratorio sincicial, en Santiago. Rev Med Chile. 2003;131:902-8.

13. Baumeister EG, Hunicken DS, Savy LS. RSV molecular characterization and specific antibody response in young children with acute lower respiratory infection. J ClinVirol.2003;27:44-51.

14. Carballal G, Videla CM, Espinosa MA, Savy V, Uez O, Sequeira MD et al. Multicentered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina, 1993-1994. J Med Virol. 2001; 64:167-74.

15. Carballal G, Videla C, Sequeira MD, Mistchenko A, Requeijo PV, Arbiza J. Respiratory syncytial virus: Changes in prevalence of subgroups A and B among Argentinian children, 1990-1996. J Med Virol.2000; 61:275-79.

16. Cintra OA; Owa MA; Machado AA; Cervi MC; Figueiredo LT; Rocha GM et al. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. J. Med Virol 2001; 65(2):408-12.

17.Cox MJ, Azevedo RS, Cane PA, Massad E, Medley GF. Seroepidemiological study of respiratory syncytial virus in São Paulo State, Brazil. J Med Virol.1998; 55:234-39.

18.Straliotto SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory Virus Groups A and B in Porto Alleger, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; 96(2):155-58.

19.Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, Macedo IS, Schmitt VM, Jones MH et al. Bronquiolite aguda por rinovírus em lactentes jovens. J Pediatr. 2005; 81(5):417-20.

20.Moura FE, Borges LC, Portes SA, Ramos EA, Siqueira MM. Respiratory Syncytial Virus Infections during an epidemic period in Salvador, Brazil. Viral Antigenic Group Analysis and description of clinical and epidemiological aspects. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003; 98(6):739-43.

21.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(5):490-91.

22.Vieira RA, Diniz EMA, Vaz FAC. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. J Matern Fetal Neonatal Med. 2003; 13:341-50.

23.Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to VSR in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr. 2003; 143: 532-40.

24.Infectious Disease Committee, Canadian Pediatric Society. Use of palivizumab in Children with congenital heart disease. Paediatr Child Health. 2003; 8(10):632-33.

25.Committee on Infectious Disease and Committee on Fetus and Newborn. Revised Indications for Use of palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune

Globulin Intravenous for the Respiratory Virus Infections. Pediatrics. 2003; 112(6): 1142-52.

26.Centers for Disease Control. Brief Report: Respiratory Syncytial Virus Activity – United States 2005-2006. Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55(47):1277-9.

27.American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS eds. Red Book: 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 560-8

28.Departamentos de Neonatologia, Infectologia e Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Recomendações para Prevenção da Doença Respiratória Grave por Vírus Sincicial Respiratório. Em: http://www.sbp.com.br/show_item.cfm?id_categoria=89, acessado em fevereiro 2008.

29.National Advisory Committee on Immunization. Statement on the recommended use of monoclonal anti-RSV antibody (palivizumab). Canada Communicable Disease Report 2003; 29: 1-15.

30.Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD001266.

31.Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003123.

32.McKean MC, Ducharme F. Inhaled steroids viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(2):CD001107.

33.Perrota C, Ortiz Z, Roqué i Figuls M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2010. Art. Nº CD004873. DOI: 10.1002/14651858.CD004873.pub2

34.Spurling GKP, Fonseca K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. Cochrane of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2010. Art. Nº CD005189. DOI: 10.1002/1451858.CD005189.pub1

35.Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library,* Issue 9, 2010. Art. No. CD000181. DOI: 10.1002/14651858.CD000181.pub3

36.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 (3): 531-7.

37.Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(2):110-5.

38.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(9):823-7.

39.Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM et al. Palivizumab prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and subsequent recurrent wheezing. J Pediatr. 2007; 151(1): 34-42.

40.Weckx LY, Loekmanwidjaja J. Profilaxia da Infecção por Vírus Sincicial Respiratório com uso de palivizumabe: Análise da experiência do CRIE-Unifesp. In: XVI Congresso de Iniciação Científica da Universidade Federal de São Paulo – PIBIC; 2008: São Paulo. Anais. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2008. p 321

41.Norma Técnica relativa às diretrizes para a prevenção da infecção pelo virus sincicial respiratório; 2007. [Resolução SS - SP nº 249, de 13 de julho de 2007]. [Publicado

no Diário oficial do Estado; poder executivo, São Paulo, SP, 14 jul. 2007. Seção i, p. 24].

42.World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. In: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_6c.pdf Acessado em fevereiro 2008.

43.Arruda E., Pitkaranta A., Witek T.J., Doyle C.A., Hayden F.G. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. J. Clin. Microbiol. 1997; 35:2864-8.

44.Carraro E, Neto DF, Benfica 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(1):53-7.

45.Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. J Infect Dis. 2003; 187(5):785-90

46.Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet. 1999; 354(9178):541-45.

47.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(1):25-9.

48.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(1):52-7. Epub 2008 Feb 27.

49.Mitchell I, Paes BA, Li A, Lanctôt KL; the CARESS investigators. CARESS: The Canadian Registry of Palivizumab. Pediatr Infect Dis J. 2011; Feb 18. [Epub ahead of print]

50.Ministério da Saúde. Informações de saúde. Internações com CID-10 bronquiolite aguda. Disponível em: **http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nisp.def,** acessado em 18 abril 2011.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em estação de alta circulação de VSR [10, 50], o programa de profilaxia com palivizumabe em crianças com alto risco, mostrou uma baixa frequência de infecção pelo VSR em crianças com infecções agudas do trato respiratório e um baixo índice de hospitalizações, sugerindo o benefício da profilaxia com palivizumabe.

A maioria das crianças pertencia à classe econômica A e B, nascidos em hospitais privados, mostrando a necessidade de melhorar a divulgação do programa em todos os serviços de saúde, para estender os benefícios da profilaxia com palivizumabe para todos os extratos da população.

Este foi o primeiro estudo de IATR em crianças em uso de palivizumabe realizado em nosso país. Diferenças regionais e variações de um ano para outro são observadas em estudos de seguimento de vários anos [2]. Estudos mais recentes sobre a incidência de VSR em nossa região mostraram um aumento do número de casos de março a julho, podendo estender-se até agosto [8-10], mostrando que a profilaxia talvez deva ser iniciada mais precocemente.

Portanto, novos estudos de seguimento em coortes de crianças recebendo palivizumabe são necessários para conhecer os aspectos epidemiológicos e as variações regionais com o objetivo de implementar a profilaxia da infecção grave pelo VSR.

4. ANEXOS

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética – UNIFESP - EPM

São Paulo, 16 de maio de 2008.
CEP 0342/08

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) LILY YIN WECKX
Co-Investigadores: Ana Isabel Melo Pereira Monteiro, Helmar Abreu Rocha Verlangieri, Amélia Miyashiro Nunes dos Santos, Nancy Cristina Junqueira Bellei
Disciplina/Departamento: Pediatria Geral e Comunitária/Pediatria da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Profilaxia da infecção por virus sincicial respiratório: Estudo clinico prospectivo de crianças submetidas ao uso de palivizumabe".**

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Intervenção diagnóstica.
RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: risco mínimo, desconforto leve, envolvendo coleta de secreções.
OBJETIVOS: Avaliar o impacto do uso do palivizumabe na prevenção de infecções respiratórias graves pelo Virus Sincicial Respiratório. Avaliar o impacto sobre internações e óbitos em crianças submetidas à profilaxia com palivizumabe..
RESUMO: Estudo clínico prospectivo, em crianças que receberem palivizumabe no CRIE-UNIFESP em 2008. Serão convidadas a participar do estudo 200 crianças de 0 a 24 meses, ambos os sexos, e que receberem palivizumabe em 2008. Participarão crianças pertencentes ao grupo de risco altamente recomendadas para profilaxia com palivizumabe, segundo a recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria e Resolução técnica SS249 da Secretaria Estadual da Saúde. As informações serão coletadas através de questionário aplicado aos pais no momento da aplicação da primeira dose do palivizumabe, buscando dados sobre a história clínica da mãe e da criança e o motivo da indicação da profilaxia contra VSR. Cada paciente será acompanhado durante todo período de sazonalidade. Busca ativa de intercorrências clínicas, via telefone, será realizada uma vez por semana, durante todo período do estudo. Na vigência do quadro respiratório agudo, será realizado aspirado de nasofaringe para pesquisa de vírus respiratórios, quando deverá ser preenchido um segundo questionário. No mesmo período, será realizada pesquisa de agentes etiológicos virais em 200 crianças de 0 a 24 meses que apresentarem quadros respiratórios nos serviços de pronto atendimento e emergência do Hospital São Paulo..
FUNDAMENTOS E RACIONAL: O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é o principal agente de infecção de vias aéreas inferiores em menores de 2 anos, apresentando comportamento sazonal. A realização de profilaxia com anticorpo monoclonal específico contra o VSR para casos de alto risco é amplamente recomendada na literatura médica. A profilaxia é a melhor estratégia contra a doença causada pelo VSR, não havendo tratamento específico para a infecção por VSR e a terapia é essencialmente de suporte. Em 2008, as crianças que preencherem os critérios de

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

inclusão estabelecidos pela norma técnica já referida, serão autorizados pela Secretaria Estadual da Saúde a receber palivizumabe gratuitamente e serão encaminhados a serviços de referência para sua aplicação. Este estudo visa avaliar o impacto do uso do palivizumabe na prevenção de infecções respiratórias graves pelo VSR..

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos que serão realizados, apresentando os instrumentos a serem utiizados na coleta de dados..

TCLE: Adequado, de acordo com a resolução 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo.

CRONOGRAMA: 12 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Não envolve obtenção de título.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **11/5/2009** e **11/5/2010**.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

0342/08

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

São Paulo, 21 de outubro de 2011.
CEP 0342/08
CONEP

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) LILY YIN WECKX
Disciplina/Departamento: Pediatria Geral e Comunitária/Pediatria da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Profilaxia da infecção por virus sincicial respiratório: Estudo clinico prospectivo de crianças submetidas ao uso de palivizumabe".**

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU Comunicado sobre o objetivo acadêmico do projeto, passando a mestrado da aluna ANA ISABEL MELO PEREIRA MONTEIRO. Solicitação de alteração do nome do investigador principal** do projeto de pesquisa acima referenciado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

CEP 0342/08

OBS: Informamos que, de acordo com a carta Circular nº 003-CONEP/CNS de 14 de fevereiro de 2001 não há necessidade do parecer da CONEP para emendas aos protocolos, salvo quando o CEP solicitar. Nos projetos de Grupo I e II, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las à ANVISA junto com o parecer aprobatório do CEP/UNIFESP.

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e esclarecido

PROFILAXIA DA INFECÇÃO POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO DE CRIANÇAS SUBMETIDAS AO USO DE PALIVIZUMABE

Estamos convidando seu filho para participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo acompanhar as crianças que receberem o medicamento Synagis - palivizumabe no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) – UNIFESP em 2008. este medicamento é usado para prevenir infecções graves pelo Vírus Sincicial Respiratório.

Seu filho será acompanhado durante todo período que receber o medicamento, para monitorarmos a ocorrência de infecções respiratórias como febre, tosse, coriza, chiado, cansaço, etc, e a necessidade de internações.

No caso de apresentar infecção respiratória, realizaremos coleta de pequena quantidade de secreção nasal com sonda, para estudarmos as causas virais dessas infecções. Colheremos também secreção nasal de um segundo grupo de crianças com infecções respiratórias agudas que não receberam palivizumabe, no serviço de pronto atendimento / emergência do Hospital São Paulo – Unifesp, no mesmo período.

A coleta desse material é considerada de risco mínimo para o paciente e a coleta é rápida, indolor e será realizada por médico ou enfermeiro experiente e devidamente treinado para tal procedimento.

Todos os dados obtidos sobre os voluntários nesse estudo serão confidenciais e serão utilizados com fins estritamente científicos.

A participação nessa pesquisa é totalmente voluntária e a sua recusa não acarretará em qualquer prejuízo ou vantagem profissional nessa instituição, podendo o participante

desligar-se do estudo em qualquer momento. As conclusões obtidas nesse estudo não serão utilizadas em outro trabalho sem o seu consentimento.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros indivíduos, não sendo divulgada a identificação de nenhum dos participantes. Se tiver interesse, poderá manter-se atualizado dos resultados obtidos junto aos pesquisadores, ou poderemos enviar os resultados ao seu médico.

Não haverá despesas pessoais para os participantes durante todo estudo, incluindo exames e consultas, e também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Lily Yin Weckx, que pode ser encontrada no endereço: Rua Loefgreen,1998, ou pelo telefone 55712944. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572, 1° andar, cj 14, tel. 5571-1062, Fax 5539-7162, ou por meio de e-mail: cepunifesp@epm.br

É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo e continuidade do seu tratamento na instituição.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ”PROFILAXIA DA INFECÇÃO POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO DE CRIANÇAS SUBMETIDAS AO USO DE PALIVIZUMABE”. Eu discuti com o Dra Ana Isabel Monteiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos

permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____

Assinatura do participante / representante legal

_____/_____/_____

_____

Assinatura da testemunha

_____/_____/_____

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

_____

Assinatura do responsável pelo estudo

_____/_____/_____

Anexo 3: Dados individuais coletados na pesquisa

Preencher no momento da 1º dose de palivizumabe (synagis [R])

Nº

Data: _____ Peso: _____ Dose:_____(ml)

Nome criança: _____Sexo ____

Data nascimento:_____ Idade Corrigida:_____RH (se for do HSP) _____

Mãe:_____ RH(se for HSP)_____

Nome pai_____

End: _____

Bairro:_____CEP:_____Cidade: _____

TELEFONE CONTATO:_____

CLASSIFICAÇÃO SOCIAL: (Preencher com X

ABEP: Critério Brasil 2008: Sistema de Pontos

Posses de	Não tem	Tem			
Itens		1	2	3	4
Televisores a cores	0	1	2	3	4
Videocassete/DVD	0	2	2	2	2
Rádios	0	1	2	3	4
Banheiros	0	4	5	6	7
Automóveis	0	4	7	9	9
Empregadas mensalistas	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer*	0	2	2	2	2

(*) independente ou segunda porta da geladeira.

ESCOLARIDADE DO CHEFE DE FAMÌLIA: (Preencher com X)

(se não souber pode ser da mãe):

Nomenclatura antiga		Nomenclatura atual
Analfabeto c/primário incompleto	0	Analfabeto/até 3ª série fundamental
Primário completo	1	4ª série fundamental
Ginasial completo	2	Fundamental completo
Colegial completo	4	Médio completo
Superior completo	8	Superior completo

Classe A1	42 a 46 pontos	Total de pontos: _____

Classe A2	35 a 41 pontos
Classe B1	29 a 34 pontos
Classe B2	23 a 28 pontos
Classe C1	18 a 22 pontos
Classe C2	14 a 17 pontos
Classe D	8 a 13 pontos
Classe E	0 a 7 pontos

Classificação: _____

Renda familiar: _____

Nº adultos : _____

Nº adolescentes (10-19 anos): _____

Nº crianças (0 a 10 anos): _____

Escolaridade materna: _____

Escolaridade paterna: _____

Irmãos (número, idade, escolaridade) _____:

INFORMAÇÕES MATERNAS:

Idade: _____anos Estado civil:_____

Hábitos: Fumo Sim□ Não□ _____cigarros/dia Álcool □ Outros:_____□

Antecedentes Gestacionais: _____Gestações _____Paridade _____Abortos

GESTAÇÃO ATUAL:

Pré-Natal: Sim□ Não□ Nºconsultas_____ Dum: ___/___/___ DPP___/___/__

Doenças na gestação: _____

Medicações na gestação: _____

Uso corticóide ante-natal: Sim□ Não □ Droga: _____ Nº ciclos: _____ Nº doses:_____

Bolsa rota _____ horas ou minutos antes do parto. Febre materna: Sim□ Não □

Taquicardia materna: Sim□ Não □ Taquicardia fetal: Sim□ Não □

Útero doloroso: Sim□ Não □ Fisometria: Sim□ Não □

HMG alterado: Sim□ Não□ VHS alterado: Sim□ Não □

Parto: Normal□ Fórcipe□ Cesárea□

RECÉM-NASCIDO:

Maternidade que nasceu: _____

Peso nasc:_____g Estatura:_____cm PC:_____cm Apgar: 1'____5'___

IG(semanas):Inf Mat:_____ US:_____NB:_____Capurro:_____Considerada:_____

Classificação: AIG□ GIG□ PIG □

Gemelar: Sim□ Não □ Quantos:_____

Reanimação ao nascimento: Sim □ Não□ O_2 inal. □ VPP□ IOT□ Massagem cardíaca □ Drogas□

DIAGNÓSTICOS NO BERÇÁRIO:

□ Síndrome de Desconforto Respiratório □ HPIV Grau: □I □II □III □IV

□ Taquipnéia transitória □ Hipertensão pulmonar

□ Síndr de escape de ar □ Pneumonia

□ Sepse □Precoce □Tardia □ PCA □ CIVD

□ Meningite □ Choque

□ Enterocolite necrosante □ Depend. O_2 28 dias □Sim □Não

□ ROP Grau:□I □II □III □IV□V □ Depend. O_2 36 semanas ou 56 dias □Sim □Não

□ Hipoglicemia □ FiO_2 menor 0,3

□ Outros □ FiO_2 maior 0,3

TERAPÊUTICAS NO BERÇÁRIO:

Ventilação Mecânica: □Sim □Não _____dias

CPAP: □Sim □Não _____dias

Oxigênio inalatório: □Sim □Não _____dias

Corticóide endovenoso: □Sim □Não _____dias

Corticóide inaltório: □Sim □Não _____dias

Tempo de internação no berçário: _____Data Alta Hospitalar: _____ Idade da Alta (m): _____

ALEITAMENTO MATERNO: S □ N□ Até quantos meses: _____

Tempo de aleitamento materno exclusivo _____

(sem sucos, papinhas ou outros leites) _____meses

CRECHE:

Freqüentou creche este ano: S □ N□ Idade início de creche :_____(meses)

FUMANTE:

Tem fumante dentro da sua casa: S□ N □ Quem: Pai Mãe Tios Avós

HISTÓRICO FAMILIAR DE ATOPIA:

Rinite alérgica: S□ N□ quem: _____(pai, mãe,avós, tios)

Alergia de pele: S□ N□ quem: _____(pai, mãe,avós, tios)

Bronquite: S□ N□ quem: _____(Pai, mãe,avós, tios)

RESFRIADOS:

Quantos resfriados (episódio de espirros, tosse e secreção nasal com ou sem febre) seu bebê teve no primeiro ano de vida? _____ episódios

Idade primeiro episódio resfriado? (escreva a idade em meses) _____ meses

CHIADOS (bronquite ou sibilância): É chiador: S □ N □

Quantos episódios chiado teve no 1º ano vida _____ Idade do 1º episódio de chiado _____(meses)

Necessitou de tratamento inalatório (bombinha, inalação) para o chiado: S □ N□ NÃO SEI □

Nos episódios de chiado, chegou a ter cansaço, falta de ar ou dificuldade para respirar): S □ N □

Quantas vezes nos últimos 12 meses: _____

Necessitou de ser levado ao serviço deEmergência (Clínica,

Posto ou Hospital) nos últimos 12 meses, por causa do chiado S □ N □ Quantas vezes_____

Necessitou INTERNAÇÃO por causa CHIADO: S □ N□ Quantas vezes: _____ Tempo internação_____

PNEUMONIA: Já teve pneumonia: S □ N □ Quantas vezes:_____

Quantas vezes INTERNOU por PNEUMONIA:_____

CARDIOPATIA: S □ N □ Tipo: _____

BRONCODISPLASIA: S □ N □ Dependente de O2: S□ N□

Outra patologia:

_____

_____

PALIVIZUMABE:

Número de doses palivizumabe recebidas na maternidade: _____ _

Fornecida por convênio ou ordem judicial?_____

Doses liberadas para o CRIE: _____

Médico encaminhador e CRM: _____

Motivo da solicitação PALIVIZUMABE: _____

Intercorrências durante o uso de palivizumabe:

_____

_____

Internação durante profilaxia com Palivizumabe?

_____

_____

Tempo de internação: _____

EVENTO ADVERSO ao palivizumabe: S □ N □

( ) Evento Adverso SÉRIO - Descrição do Evento: _____

Critério de Seriedade:

( ) Morte ( ) Risco de Morte

( ) Hospitalização/Prolongamento Hospitalização ( ) Anomalia Congênita

( ) Incapacidade Permanente Significativa

( )Evento Médico Importante ( )Aborto

( ) Evento Adverso NÃO SÉRIO – Descrição do Evento:

Entrevistador:_____

Anexo 4: Dados individuais coletados na pesquisa

PREENCHER NO CASO DE INTERCORRÊNCIA RESPIRATÓRIA

BUSCA EXPONTÂNEA ☐ BUSCA ATIVA ☐

AMBULATORIAL ☐ INTERNADO ☐ HOSPITAL_____

DATA INTERNAÇÃO_____DATA ALTA_____

Nome:_____

Nome mãe: _____

Data nascimento: _____Data: _____ Peso: _____

HISTÓRIA CLÍNICA:

QD:_____

HPMA:_____

_____

_____

IC: _____

ISDA: ----------

Medicação em uso: ----------

Alimentação:_____

_____

VACINÇÃO: INFLUENZA ☐ COQUELUCHE ☐ PNEMO ☐

Exames realizados: _____

RX: _____

EXAME FÍSICO

GERAL: : BEG ☐ REG ☐ MEG ☐

DISPNÉIA ☐ TAQUIPNÉIA ☐ FR ☐

TAQUICARDIA ☐ FC ☐

CIANOSE ORAL ☐ CIANOSE EXTREMIDADES ☐ CIANOSE GENERALIZADA ☐

FEBRE ☐ T ☐

ESPECIAL:

S.. CEF: RINORRÉIA ☐ ESPIRROS ☐ BATIMENTO ASA NARIS ☐

OTOSC _____ OROFARINGE _____

CORAÇÃO: _____

PULMÃO: SIBILOS ☐ TIRAGEM FÚRCULA ☐

TIRAGEM SUBDIAFRAGMÁTICA ☐ TIRAGEM INTERCOSTAL ☐

BALANÇO ☐ ESTERTORES SUCREPTANTES ☐

CREPTANTES ☐

ABDÔMEN: _____

GENITAIS: _____

EXTREMIDADES: FERFUSÃO BOA ☐ REG ☐ MÁ ☐

HD:_____

MATERIAL COLETADO:

RSV:☐ Adenovírus ☐ Influenza ☐ Parainfluenza:☐

Metapneumovírus ☐ Rinovírus ☐

CONDUTA:_____

ENTREVISTADOR: _____

Anexo 5: Dados individuais coletados na pesquisa

PREENCHER QUANDO COLETAR ASPIRADO DE NASOFARINGE

LABORATÓRIO DE VIROLOGIA – UNIFESP
TESTE PARA VÍRUS RESPIRATÓRIOS
PROTOCOLO PALIVIZUMABE

Nº RH _____ DATA _____

NOME _____

ORIGEM: **AMBULATORIAL** □ **INTERNADO** □

IDADE: _____DATA NASCIMENTO:_____ SEXO: _____

TIPO DE AMOSTRA**:**

LAVADO NASOFARINGE □ **ASPIRADO NASOFARINGE** □ **OUTRO** □

CONTATO COM CRIANÇA**:** **SIM** □ **NÃO** □

CONTATO COM SINTOMÁTICOS RESPIRATÓRIOS**:** **SIM** □ **NÃO** □

DATA INÍCIO SINTOMAS **_____/_____/_____**

FEBRE: **SIM** □ **NÃO** □

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS**:** **CORIZA / OBSTRUÇÃO** □ **TOSSE** □ **DOR DE GARGANTA** □ **CHIADO** □ **DISPNÉIA** □

SINTOMAS GERAIS**:** **CEFALÉIA** □ **CALAFRIOS** □ **CIANOSE** □

DOENÇA DE BASE **:**

PULMONAR **_____**

PREMATURIDADE ☐ **Idade gestacional _____Peso nascimento _____**

CARDIOPATIA _____

OUTROS

VACINAS: **FLU** □ **PNEUMO** □ **COQUELUCHE** □

MÉDICO SOLICITANTE**: _____**

5. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: Estrutura e referências. São Paulo, 2001. 86p.