



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ivana Regina Gonçalves

**Avaliação do programa de uso da imunoglobulina
palivizumabe no Estado de São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Maria Garcia de Lima Parada
Coorientadora: Profa. Dra. Marli Teresinha Cassamassimo Duarte

**Botucatu
2016**

Ivana Regina Gonçalves

Avaliação do programa de uso da imunoglobulina
palivizumabe no Estado de São Paulo

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, para obtenção do título de Doutora
em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Maria Garcia de Lima Parada
Coorientadora: Profa. Dra. Marli Teresinha Cassamassimo Duarte

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gonçalves, Ivana Regina.

Avaliação da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo / Ivana Regina Gonçalves. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Cristina Maria Garcia de Lima Parada

Coorientador: Marli Teresinha Cassamassimo Duarte

Capes: 40406008

1. Imunoglobulinas. 2. Política de saúde. 3. Vírus Sincicial Respiratório Humano. 4. Palivizumab. 5. Saúde pública. 6. Hospitalização. 7. Unidades de terapia intensiva.

Palavras-chave: Grupos de risco; Palivizumab; Política de Saúde.

"Porque cada um, independente das habilitações que tenha, ao menos uma vez na vida fez ou disse coisas muito acima da sua natureza e condição, e se a essas pessoas pudéssemos retirar do quotidiano pardo em que vão perdendo os contornos, ou elas a si próprias se retirassem de malhas e prisões, quantas mais maravilhas seriam capazes de obrar, que pedaços de conhecimento profundo poderiam comunicar, porque cada um de nós sabe infinitamente mais do que julga e cada um dos outros infinitamente mais do que neles aceitamos reconhecer."

José Saramago (A Jangada e a Pedra)

Dedicatória

*À Deus,
Por me confortar e direcionar toda a minha vida!*

Agradecimentos Especiais

À Doutora Cristina Maria Garcia de Lima Parada: o meu respeito e admiração pela sua inteligência em muitas direções que a olho! O caminhar científico, em sua companhia, é sempre estimulante!

À Doutora Marli Teresinha Cassamassimo Duarte: o meu agradecimento eterno! Devo a você todos os frutos do que colho, especialmente no caminhar da pós-graduação! Obrigada pela confiança e pela possibilidade de crescimento, sempre!

À Doutora Maria José dos Reis Lima: por me ajudar a compreender a minha importância como enfermeira – conhecimento este que se desdobrou em diversos sentidos e me alimenta todos os dias, fazendo-me enfrentar mais e mais desafios como este!

Agradecimientos

Às fortes mães/responsáveis e crianças que concederam sua participação na pesquisa;

Aos gestores de imunização, participantes da pesquisa, por dedicarem uma parcela do seu escasso tempo a esta pesquisa, minha gratidão e admiração;

À Doutora Helena Keico Sato e à equipe da Divisão de Imunização, pela atenção especial que vai além dessa pesquisa e pela disponibilidade na banca de qualificação e defesa;

À Maria Cristina Hereny Bordim, pela paciência, gentileza e disponibilização das informações necessárias no decorrer da coleta;

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, em especial ao Dr. Sérgio Swain Müller e à Enfermeira Andrea Zamberlan, que não mediram esforços ao acolher-me para que a pesquisa pudesse ser iniciada e pelo interesse demonstrado em sua conclusão;

Ao Hospital das Clínicas de Botucatu, em nome do Dr. Emílio Carlos Curcelli, pelo incentivo especialmente à mim direcionado enquanto enfermeira e o respeito ao saber científico de nossa categoria;

Ao Escritório de Apoio à Pesquisa, especialmente ao Hélio Rubens de Carvalho Nunes pela análise estatística e ao Departamento de Gestão de Atividades Acadêmicas, especialmente ao Dr. Sérgio Paiva, pelo fornecimento das ligações telefônicas;

Ao Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza e Dr. Jaime Olbrich Neto pelo exemplo de médicos que são e pelo incentivo que sempre me proporcionaram, quer seja no andar científico da qualificação e defesa, quer seja no exemplo do comprometimento com os pacientes e alunos!

À Doutora Rosely Moralez Ferreira, da Universidade Federal de São Carlos, pela prontidão, gentileza e contribuição na defesa;

Ao Grupo de Vigilância Epidemiológica de Botucatu, especialmente Salete, Rosana e Neide, pelo exemplo de perseverança que sempre proporcionaram à mim e minha equipe. Além do carinho e companheirismo, a seriedade com que tratam o trabalho em sua essência sempre me orgulha!

Às enfermeiras, sem exceção, por levarem uma bandeira importante: a da luta diária;

Às companheiras de coleta de dados: Anna Ferrari, Érica Cardozo, Flávia Seuller, Larissa Funatsu, Mariana Dias, Marina Moraes, Maysa Gayoso e Raissa Amaro por se dedicarem ao meu estudo como parte do delas e de maneira especial à Érica e Mariana, por gerenciarem comigo esta fase tão complexa – sinto que em nossas mãos tudo está seguro!

Aos meus queridos alunos, que me impulsionam a cada dia e que me fazem gostar mais de ser uma enfermeira-professora;

Aos meus amigos de trabalho, professores que me ensinam a ser melhor. Especialmente às minhas coordenadoras Ana Paula Carvalheira, Cleuza Atique e Renata Castro, que sempre compreenderam as minhas necessidades com respeito, o qual também nutro por elas; à Lucia Rissato pelo exemplo de profissional que sempre me ofertou desde que comecei nessa estrada;

À equipe do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia e Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: Meire, Virgínia, Tamara, Edna, Larissa, Sueli e Raquel além das ilustríssimas aprimorandas. Em especial à Érica Moraes, Letícia Lastória e Mariana Dias, pela cumplicidade, carinho e apoio- tenho orgulho do que nos tornamos!

Aos funcionários da pós-graduação, pelos sorrisos e por serem os melhores socorristas da área;

Ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Enfermagem, pelos valorosos ensinamentos;

Aos colegas da pós-graduação, pela companhia e demonstração de esforços diários, especialmente à Cássia Biffe e Luciana Parenti, pela amizade e risadas inesquecíveis;

Ao Departamento de Enfermagem, por me proporcionar o orgulho de ter sido fruto da formação com excelentes professores, com os quais posso contar para a vida toda;

À Professora Regina Popim e Sílvia Caldeira que sempre me incentivaram.

Aos professores que tive em toda a vida! Seriam inúmeros nomes, mas nenhum até hoje eu esqueci! Pelo orgulho que me passam pela profissão que exerciam é que estou nesse caminho também!

Às bibliotecárias do *campus* de Rubião Jr., em especial à Meire, pela contribuição inigualável em minhas pesquisas;

Aos amigos Caio, Shadia e nossa pequenina Aisha, por juntarem-se a mim e ao Diego- pessoas com quem sempre podemos contar, em qualquer situação, nos fazendo muito felizes;

À Ivete, que me proporcionou a base da minha formação religiosa. Seus ensinamentos, no turbilhão que é este mundo, são um porto seguro para que minhas decisões, mesmo que desagradáveis, sejam as melhores possíveis, com os menores prejuízos!

Ao Diego, meu escudeiro, amado e fiel e aos seus pais pela convivência;

Por fim, à minha família: José Luiz (pai) – que me ensina constantemente que a base de tudo é nos mantermos íntegros e persistentes; Doralina (mãe) – de quem herdei a imensa capacidade de sempre me renovar em meus planos e "querer mais"; sem suas leituras desde criança, não teria me apaixonado pelos estudos; Kelly (irmã) – por ter se dedicado se responsabilizando desde muito cedo por mim e portanto ter sido mais que uma irmã, torcendo por cada conquista como se fosse sua; Isabel (irmã) – por me ensinar sempre a ser mais humana em todas as ações, demonstrada com as pessoas que convive e com seus pacientes;

Natália (sobrinha) – por me ensinar a cada dia a ser melhor tia; Isabela (sobrinha) – por me ensinar a ser mais "moderna". Ao saudoso Filé (nosso cão) – pelo amor avassalador que manteve conosco em sua vida até a sua partida, até mesmo se alimentando cientificamente com umas folhas do início do desenho da tese. Por fim, por representarem a palavra amor por si só, e sucesso, independentemente dos resultados!

A vocês, meu eterno agradecimento!

Lista de Figuras

Figura 1 – Diagrama de fluxo relativo aos participantes do estudo. Estado de de São Paulo, 2014.....	21
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1-	Características sociodemográficas das mães e crianças (n=693) do estudo. Estado de São Paulo, 2014	30
Tabela 2-	Características das crianças participantes do estudo (n=693), segundo variáveis demográficas e clínicas. Estado de São Paulo, 2014	32
Tabela 3-	Conformidades e desconformidades relativas aos recursos físicos e materiais dos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe e escore gerado. Estado de São Paulo, 2014	34
Tabela 4-	Conformidades e desconformidades relativas aos recursos humanos dos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe e escore gerado. Estado de São Paulo, 2014	35
Tabela 5-	Processo desenvolvido nos locais de aplicação no mês de início da aplicação e escore gerado a partir das desconformidades encontradas. Estado de São Paulo, 2014	36
Tabela 6-	Hospitalização das crianças inscritas no programa de uso da imunoglobulina palivizumabe em UTI por doença ou sintomatologia respiratória (n=693), considerando o local de aplicação, variáveis maternas, da criança e moradia. Estado de São Paulo, 2014	38
Tabela 7-	Hospitalização das crianças inscritas no Programa de uso da imunoglobulina palivizumabe em UTI por doença ou sintomatologia respiratória (n=693), considerando a ocorrência de perda de pelo menos uma dose. Estado de São Paulo, 2014.....	39
Tabela 8-	Hospitalização das crianças inscritas no Programa de uso da imunoglobulina palivizumabe em UTI por doença ou sintomatologia respiratória (n=693), considerando a quantidade de doses perdidas. Estado de São Paulo, 2014.....	39

Lista de Quadros

Quadro 1 -	Variáveis relativas a estrutura, considerando-se recursos físicos, materiais e recursos humanos, segundo padrão empregado. Estado de São Paulo, 2014	23
Quadro 2 -	Variáveis relativas ao processo de aplicação da imunoglobulina palivizumabe, segundo padrão empregado. Estado de São Paulo, 2014 ...	24
Quadro 3 -	Número de desconformidades por eixo de estrutura avaliado. Estado de São Paulo, 2014.....	35
Quadro 4 -	Classificação da estrutura e processo dos locais de aplicação, a partir do escore proposto neste estudo. Estado de São Paulo, 2014	37

Lista de Siglas e Abreviaturas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARN – Ácido Ribonucleico

CCD - Centro de Controle de Doenças

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde

CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica

CRIE – Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais

CH – Conjunto Hospitalar

DPC – Doença Pulmonar Crônica

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

HB – Hospital de Base

HC – Hospital das Clínicas

HE – Hospital Estadual

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICR – Instituto da Criança

IMC – Índice de Massa Corpórea

IRA – Insuficiência Renal Aguda

IRTI – Infecção Respiratória do Trato Inferior

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAMO – Posto de Atendimento Médico e Odontológico

RN – Recém-nascido

SC – Santa Casa

SES – Secretaria Estadual de Saúde

SINASC – Sistema Nacional de Informações sobre Nascidos Vivos

SUS – Sistema Único de Saúde

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

VSR–Virus Sincicial Respiratório

RESUMO

GONÇALVES, I.R. Avaliação do Programa de uso da Imunoglobulina Palivizumabe no Estado de São Paulo. 105 f. (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

O programa de uso da imunoglobulina palivizumabe teve início em 2007 no Estado de São Paulo e em 2013 estendeu-se nacionalmente, sendo destinado a crianças com maior risco para a infecção pelo Virus Sincicial Respiratório (VSR). Desde seu início, o programa permanece sem avaliação sistemática. O objetivo dessa pesquisa foi avaliar o programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo. Foram avaliados os 16 locais de aplicação: cinco Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) e 11 postos de aplicação existentes no Estado de São Paulo, seguindo o referencial de avaliação proposto por Donabedian. Dados de estrutura e processo foram obtidos por entrevista com os responsáveis pela aplicação da imunoglobulina; para avaliação de resultado foram entrevistadas as mães das crianças do programa, visando identificar a associação entre falha na tomada do palivizumabe e a necessidade de hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva por doença ou sintomatologia respiratória no período de sazonalidade do VSR. Participaram desta pesquisa 693 crianças/responsáveis (85,1% da população elegível), que ingressaram no programa entre março e agosto de 2014, sendo a coleta de dados realizada entre março e setembro do mesmo ano. Para análise de resultado foi utilizado o *odds ratio* pontual e intervalar com intervalo de confiança de 95%, considerando-se associações estatisticamente significativas se $p < 0,05$. Para avaliação de estrutura foram consideradas 30 variáveis relacionadas a condições preconizadas pelas políticas públicas de saúde e para o processo elencaram-se 10 variáveis relativas aos cuidados com a aplicação e conservação da imunoglobulina e sala de aplicação, sendo em ambos os casos o serviço classificado de acordo com o percentual de desconformidade em: adequado (até 10%), parcialmente adequado (de 10 a 20%) e inadequado (superior a 20%). Apenas dois locais de aplicação (P7 e P9), tiveram estrutura e processo considerados adequados. Apesar de terem estrutura classificada como adequada, nove locais tiveram processo parcialmente adequado (C2, C3, C4, P3 e P10) ou inadequado (C1, P2, P5 e P8). As principais falhas de estrutura foram relativas à climatização, disponibilidade de medicamentos e materiais para uso em caso de choque anafilático, sala exclusiva para aplicação de imunobiológicos e protocolo de uso da palivizumabe disponível e, no caso do processo, a não aplicação da imunoglobulina em crianças hospitalizadas, falta de supervisão do médico durante a aplicação, falha na temperatura de conservação do produto e não aplicação no mês anterior à sazonalidade. De acordo com os resultados, pode-se verificar que o risco de hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva por doença/sintomatologia respiratória foi diretamente proporcional ao número de falhas ($p=0,007$; $OR=1,29$, $IC=1,07-1,56$). Conclui-se que a avaliação da estrutura do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo é, em geral, mais favorável que o processo. Os resultados evidenciaram aumento médio da chance de internação por doença/sintomatologia respiratória de 29% a cada falha no recebimento das doses.

Descritores: Avaliação de Programas, Imunoglobulinas, Palivizumabe, Grupos de Risco, Recém-nascido, Lactente, Imunização Passiva.

ABSTRACT

GONÇALVES, I.R. Evaluation the palivizumab immunoglobulin health program in São Paulo State. 105 f. (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016

The palivizumab immunoglobulin health program was introduced in 2007 in São Paulo State and it was initiated nationally in 2013, aiming at being administered to highly risk children for respiratory syncytial virus infections. Since its beginning, such a program has remained with no systematic evaluation. The objective of the present research was evaluate the palivizumab immunoglobulin health program in São Paulo State. For doing so, 16 places of palivizumab application in São Paulo State were considered: five of which are reference centers for special immunobiologicals and other 11 places of application. The theoretical framework adopted for the evaluation was the one proposed by Donabedian. Structural and processual data on the program was obtained by interviewing each worker responsible for the immunoglobulin in each application place. As for the evaluation of the program outcomes, the childrens mothers/responsible were also interviewed with the aim of identifying the association between palivizumab dose failure and respiratory-related hospitalizations in the seasonality period of respiratory syncytial virus. A total of 693 children/responsibles (85.1% of the eligible individuals) composed the research, all of which made part of the program in the period March-August of 2014, being the data collection performed between March and September of the same year. The data was analysed by the punctual and intervalar odds ratio, with a confidence interval of 95% and a statistical significance fixed at 5%. To the evaluation of program structure, 30 variables preconized by the public health policies were considered; regarding the program process, 10 variables related to the immunoglobulin care of application and conservation and room of application were considered. Structure and process were both classificated as its nonconformity rate in: adequate (less than 10%), partially adequate (from 10% to 20%) and inadequate (greater than 20%). Only in two of the application places (P7 and P9) structure and process were found to be inadequate. Despite having an adequate structure, in nine places the process was found to be either partially adequate (C2, C3, C4, P3 and P10) or inadequate (C1, P2, P5 and P8). The main structural failures were the ones related to: climate control, availability of materials and medicines used in anaphylactic shock, exclusive room for immunobiological application and palivizumab usage protocol availability and, regarding the process, the absence of application in hospitalized children, absence of medical care during the immunoglobulin administration, inappropriate temperature for immunoglobulin conservation and absence of application prior to the respiratory syncytial virus seasonality. According to the results, the hospitalization risk in intensive care unit due to respiratory disease and related-symptoms was directly proportional to the number of dose failures ($p=0.007$; $OR=1.29$, $IC=1.07-1.56$). As a conclusion for the evaluation, the structure of the São Paulo State palivizumab immunoglobulin health program is in general more favorable than the process. As for the results, they an average increasing of 29% in respiratory-related hospitalizations in intensive unit to each dose failure in palivizumab administration.

Descriptors: Program Evaluation, Immunoglobulins, Palivizumab, Risk Groups, Newborn, Breastfeeding infant, Passive immunization.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	01
1. INTRODUÇÃO	03
1.1 Virus sincicial respiratório e imunoglobulina palivizumabe	04
1.2 Crianças com maior vulnerabilidade ao respiratório	08
1.3 Evidências científicas relacionadas com o uso da imunoglobulina	11
1.4 Avaliação dos serviços de saúde	13
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. MATERIAL E MÉTODO	18
3.1 Desenho do estudo	19
3.2 Campo do estudo	19
3.3 Referenciais de análise dos dados	20
3.4 População, amostra, critérios de inclusão e exclusão	20
3.5 Variáveis de estudo	22
3.6 Procedimentos para coleta de dados	25
3.7 Análise dos dados	26
3.8 Procedimentos éticos	27
4. RESULTADOS	28
4.1 Características das mães e crianças	29
4.2 Estrutura dos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe	33
4.3 Processos desenvolvidos nos locais de aplicação da imunoglobulina Palivizumabe	36
4.4 Resultados do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe	37
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	51
ANEXOS	68
Anexo 1 Autorização do Conselho Nacional de Tecnologia	69
Anexo 2 Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa	73
APÊNDICES	76

Apêndice 1 Instrumento para coleta de dados com gestor dos locais de aplicação	77
Apêndice 2 Termo de consentimento livre e esclarecido ao gestor do local de aplicação	80
Apêndice 3 Instrumento para coleta de dados das crianças e mães/responsáveis	82
Apêndice 4 Termo de consentimento livre e esclarecido para as mães/responsáveis	85

Em 2007 o Estado de São Paulo iniciou oficialmente a implementação do uso da imunoglobulina palivizumabe, direcionada aos grupos mais vulneráveis ao vírus sincicial respiratório (VSR).

Em 2012, como gestora local do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) de Botucatu, iniciamos (eu, minha equipe e colaboradores), o apoio ao uso da imunoglobulina, realizando as atividades inerentes a uma unidade de aplicação, bem como outras para melhoria do processo da aplicação.

Criamos instrumento para acompanhamento das mães/responsáveis pelas crianças que recebem a imunoglobulina, com a finalidade de sistematicamente acompanhar e antecipar dificuldades para a aplicação (ex. apnéia), orientações pertinentes e estratégias preventivas contra o VSR, bem como para o seguimento da aplicação em intervalo não superior aos 30 dias recomendados. Em 2013, construímos um folheto explicativo que contém descrição sobre a imunoglobulina, incluindo período de sazonalidade e finalidade, além de aspectos relacionados ao vírus: o que é, formas de transmissão, cuidados a serem adotados, além da descrição dos grupos mais vulneráveis.

Ao verificar a discrepância do processo de aplicação, em reuniões presenciais com os locais de aplicação dentro da Secretaria Estadual de Saúde, surge a motivação para estudar melhor esse tema e a construção da pesquisa se inicia, com contatos em 2013 junto à Divisão de Imunização Estadual e com o Conselho Nacional de Tecnologia e Insumos Estratégicos.

No mesmo ano de 2013, o programa foi implantado em todo território nacional pela Portaria nº 522 de 13 de maio de 2013 do MS (BRASIL, 2013). Hoje, o programa do uso da imunoglobulina palivizumabe conta com dezesseis locais de aplicação no Estado de São Paulo, sendo ainda diferentes entre si no que se refere ao modelo de atenção. Após quase dez anos de implantação, considero necessário avaliar o programa, evidenciando suas fortalezas e deficiências, no que tange à estrutura, processo e resultado. Entende-se que com a avaliação desse programa no Estado de São Paulo, poder-se-á contribuir de modo efetivo para melhoria de seu desempenho em todo o território nacional.

1.1 Virus Sincicial Respiratório e Imunoglobulina Palivizumabe

A infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) ocorre em todas as partes do mundo, sendo a principal responsável pela mortalidade infantil mundial (CINTRA *et al.*, 2001; STRALIOTO *et al.*, 2001; NASCIMENTO *et al.*, 1991). Isso ocorre porque esse vírus destaca-se negativamente como o principal agente viral causador de Infecções Respiratórias Agudas (IRA), sendo ainda o mais importante patógeno viral causador da infecção respiratória do trato inferior (IRTI) em lactentes e crianças menores de cinco anos (NAIR, 2010). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o VSR é responsável por cerca de 60 milhões de infecções e 160.000 mortes anuais em todo o mundo (HALL, 2009).

A nota técnica mais recente sobre a sazonalidade do VSR é de 2015 e foi elaborada a partir de dados do Sistema de Informação da Vigilância Sentinela sobre as síndromes gripais (2007 a 2014). Estabelece o período de sazonalidade do vírus nas regiões sudeste, centro-oeste e nordeste entre os meses de março a julho; para a região norte, de fevereiro a junho e para a região sul, de abril a agosto, constituindo períodos mais precoces do que se se apresentava anteriormente (BRASIL, 2015).

No que diz respeito a realidade brasileira, no Estado de São Paulo, estudo prospectivo revelou que entre crianças hospitalizadas com infecção do trato respiratório inferior, 56,4% tinham etiologia viral e em 52,4% destes casos o VSR foi identificado (VIEIRA *et al.*, 2001).

Destaca-se a existência de mais de um tipo sorológico de VSR para desencadeamento da doença e que após a primeira infecção, as subseqüentes são de menor duração e gravidade (LIGHT, 2009). Porém, em crianças de alto risco, a IRTI tem a morte como ocorrência frequente (SIGURS *et al.* 2000; STEIN *et al.*, 1999; WEBER *et al.*, 1999). Entre os principais fatores de risco para infecção pelo VSR estão a imaturidade do sistema imune, a redução da transferência dos anticorpos maternos e o reduzido calibre das vias aéreas dos neonatos. Outros fatores de risco incluem a baixa reserva energética, o frequente desmame precoce, a anemia, as infecções de repetição e o uso de corticoides (CARBONELL-ESTRANY e QUERO, 2001).

É possível afirmar que neonatos com problemas de saúde anteriores apresentam maior risco de hospitalização e de desenvolverem doença grave pelo VSR (KRISTENSEN, 2012). Especialmente, a prematuridade, cardiopatias, imunodepressão, e doenças pulmonares crônicas (DPC) potencializam o risco para doença respiratória grave a partir do VSR (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012). Nestes casos, por volta de um ano de

idade, estima-se que 69% das crianças já tenham demonstrado alguma sintomatologia de infecção e aos dois anos, praticamente todas já terão apresentado pelo menos um quadro infeccioso e metade terá tido ao menos duas infecções (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011). Quanto às sorologias, não têm utilidade em crianças, devido à presença de anticorpos maternos (BARR e GRAHAM, 2011; VIEIRA *et al.*, 2001).

O VSR é um paramixovirus que possui envelope e ácido ribonucleico (ARN) de fita simples (COLLINS e GRAHAM, 2008). É composto por glicoproteínas, sendo a F e a G as mais estudadas, pois determinam maior infecciosidade e são as que melhor participam do processo de neutralização viral a partir dos anticorpos (PERET *et al.*, 1998).

Os métodos laboratoriais disponíveis para confirmação do VSR incluem: cultura de células, imunofluorescência direta, testes imunocromatográficos e amplificação de ácido nucléico (PCR). A cultura, que por muitos anos foi o método ouro, vem sendo substituída pelos métodos moleculares, sendo o PCR o padrão-ouro. Testes rápidos, como imunofluorescência e imunocromatografia são, porém, mais acessíveis. A confirmação do VSR por diagnóstico laboratorial, porém, depende de coleta de amostra adequada: secreção respiratória alta de lavado nasal aspirado de nasofaringe ou *swab* de nasofaringe, preferencialmente de maneira precoce, pela maior carga viral. Nos pacientes entubados ou submetidos à broncoscopia, deve-se obter lavado bronco alveolar ou aspirado traqueal (ABADESSO *et al.*, 2004; COX *et al.*, 2001).

O diagnóstico clínico de infecções respiratórias agudas de etiologia viral é baseado na sintomatologia apresentada pelo paciente, sobretudo em lactentes com quadro de bronquiolite. Apesar da importância dessas infecções, pelo potencial de morbidade e mortalidade a depender do hospedeiro, não existe a necessidade de diagnóstico laboratorial em grande parte das ocasiões, sendo comuns os testes falso-negativos, devido a possibilidade de novos agentes infecciosos virais, baixo número de cópias virais ou coleta e armazenamento inadequado do material coletado (ABADESSO *et al.*, 2004; COX *et al.*, 2001).

A infecção pelo VSR ocorre quando o vírus este atinge e penetra o organismo a partir da mucosa conjuntival, orofaringe e nasofaringe ou pela inalação de gotículas derivadas de tosse ou espirro. O vírus pode sobreviver durante várias horas nas mãos e fômites, razão pela qual a lavagem das mãos e precauções de contato são medidas importantes para prevenir sua disseminação direta ou indireta. O período de excreção viral geralmente é de três a oito dias, mas pode durar até quatro semanas em adultos jovens e o período de incubação normalmente varia entre quatro e seis dias (BARR e GRAHAM, 2011).

Os sintomas iniciais da infecção pelo VSR incluem febre, coriza, tosse e chiado. A progressão da doença provoca aumento do chiado, tosse e dispnéia, com hiperinsuflação torácica, tiragem, taquipneia e cianose (BRASIL, 2010). A infecção primária relacionada ao VSR evolui como resfriado comum, mas aproximadamente 25% das crianças menores de dois anos acometidas podem apresentar infecção do trato respiratório superior, necessidade de ventilação mecânica, insuficiência ventilatória e, eventualmente, evoluir para o óbito (VIEIRA *et al.*, 2001).

O desenvolvimento de estratégias eficazes para o controle do VSR está em curso há mais de quarenta anos no mundo. No entanto, vacina específica ainda não é realidade. Isto se deve ao fato do vírus possuir múltiplas cepas, da infecção natural não impedir a re-infecção e por questões relacionadas à segurança e eficácia de uma possível imunização ativa (KAPIKAN *et al.*, 1969; KIM *et al.*, 1969). Assim, ainda que seu impacto sobre a saúde infantil esteja claro, nenhuma vacina segura e eficaz está disponível para sua prevenção. O problema de segurança é sério, especialmente porque nos anos 1960 muitas pessoas morreram por ocasião de testes vacinais relacionados à profilaxia do VSR, a partir de vacina análoga à bem-sucedida vacina contra o sarampo. Esse fato dificultou o desenvolvimento de novas vacinas e suscitou cautela que persiste nas pesquisas até hoje (KIM *et al.*, 1969).

Por outro lado, durante a década de 1980 (SIMÕES, 2002), estudos de imunização passiva foram conduzidos como alternativa à imunização ativa, já que até aquele momento havia falha na profilaxia do VSR. Essa nova possibilidade culminou no desenvolvimento do produto VSR-IGIV (RespiGam®, Laboratório MedImmune, Gaithers-burg, Maryland, Estados Unidos), anticorpo policlonal, obtido pela purificação do plasma de indivíduos saudáveis (SIBER *et al.*, 1994), sendo este o primeiro produto dirigido ao VSR por meio de anticorpos, com início de sua comercialização no ano de 1996 (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1996).

O produto VSR-IGIV, no entanto, foi retirado de mercado em decorrência de suas limitações: alta sobrecarga de volume, uso intravenoso, risco de transmissão de doenças infecciosas pelo uso de plasma humano e de interferência com as vacinas de uso rotineiro (GEENOUGH e THOMAS, 2000). Além disso, havia efeito colateral em crianças com cardiopatia congênita ou cianótica, em decorrência da hiperviscosidade que apresentam (SIMÕES, 2002). Diante dessas limitações importantes, buscou-se o desenvolvimento de anticorpos monoclonais dirigidos ao VSR. Nessa perspectiva, resultados realmente favoráveis foram alcançados, surgindo, assim, no cenário da profilaxia relacionada ao VSR, o

Palivizumabe (Synagis®; Laboratório MedImmune, Gaithers-burg, Maryland, Estados Unidos), aprovado em 1998 para prevenção de doença severa causada pelo VSR, em nascidos pré-termo e crianças com doença pulmonar crônica (SIMÕES, 2002).

O Palivizumabe é anticorpo monoclonal humanizado (IgG1), dirigido contra epítopo no domínio A da glicoproteína F, na superfície do VSR. Seu mecanismo de ação neutraliza e inibe a atividade de fusão de ambos os tipos de isolados clínicos (A e B) do VSR nas células epiteliais respiratórias (JOHNSON *et al.*, 1997) e tem meia-vida de 20 dias em crianças (SYNAGIS, 2014). Como não é derivado do sangue humano, não requer administração endovenosa, devendo ser aplicado por injeções intramusculares mensais no período de pico sazonal do VSR (SIMÕES, 2002). Especificamente, é indicada a dose de 15mg/kg de peso corporal, uma vez ao mês, e durante o período de maior prevalência do VSR (SES, 2007).

Assim, considerando a existência de sazonalidade relacionada ao VSR, a definição da atividade epidemiológica local é essencial para que se possa implementar programa de profilaxia com bom custo-benefício, devendo este ser restrito ao período de maior ocorrência do vírus (MEJIAS e RAMILO, 2013).

No Brasil, a imunoglobulina Palivizumabe foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no ano de 1999, direcionada à prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em pacientes pediátricos com alto risco para doença por esse agente. Está indicado especificamente para crianças prematuras (idade gestacional menor do que 35 semanas), portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e portadoras de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa, desde que menores de dois anos de idade (TOMA, 2013).

Vale ressaltar que o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) do Sistema Único de Saúde (SUS), ao analisar as três revisões sistemáticas mais importantes sobre esse tema, apontou que o palivizumabe não é custo-efetivo se utilizado para todos os pacientes previstos em sua bula. Entretanto, considerou justificável sua utilização em crianças com alto risco, com consequente incorporação pelo SUS (WANG *et al.*, 2008).

O Estado de São Paulo foi pioneiro na utilização da imunoglobulina palivizumabe, o que ocorreu no ano de 2007, com a publicação da Resolução SS-249 (SES, 2007). Posteriormente passou a ser utilizada por outros estados: Santa Catarina (SES, 2010) e no Rio Grande do Sul (SES, 2010) no ano de 2010 e Rio de Janeiro em 2012 (SES, 2012). Foi

indicada para uso em todo território nacional, à partir de 2013, pela Portaria n.º 522 de 13 de maio 2013 do Ministério da Saúde (MS). O grupo selecionado para profilaxia do VSR inclui: crianças menores de um ano prematuras extremas (nascidas com idade gestacional menor do que ou igual a 28 semanas) e crianças com até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (BRASIL, 2013a).

Algumas variações existem quando se consideram essas duas legislações. A Resolução paulista SS-249 (SES, 2007) não prevê a aplicação da imunoglobulina durante a hospitalização da criança e recomenda a administração uma vez ao mês durante o período de sazonalidade. A Portaria do MS indica a aplicação durante hospitalizações, a primeira dose um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR e outras quatro doses mensalmente em no máximo 30 dias de intervalo entre as mesmas. Ambas prevêem cinco aplicações, no total, para a prevenção do vírus (BRASIL, 2013a).

1.2 Crianças com maior vulnerabilidade ao VSR

A OMS estima que mundialmente ocorram 15 milhões de nascimentos pré-termo por ano. Além da tendência crescente em muitos países, esse número representa mais de 10% do total de nascidos vivos em muitos países, incluindo Estados Unidos, Japão e Canadá (LAWN *et al.*, 2010). O Brasil é apontado como o décimo país com maior número absoluto de nascimentos prematuros, tendo sua prevalência estimada para 2012 em 9,2% (WHO, 2012).

Prematuros com infecção causada pelo VSR tendem a apresentar risco elevado de hospitalização, sendo este risco tanto mais elevado quanto menor a idade gestacional de nascimento. Estudo realizado no ano 2000, no Tennessee (EUA), evidenciou taxa de hospitalização de 7% em crianças nascidas com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas de gestação, comparada com 5,7% em nascidos com idade gestacional entre 33 e 36 semanas (BOYCE *et al.*, 2000).

Em prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional, a taxa de hospitalização hospitalar foi estimada em 2001 em 13,4% (IC 95%: 11,8%-13,8%), também com valores decrescentes de acordo com o aumento da idade gestacional (CARBONELL-ESTRANY e QUERO, 2001). A prematuridade se mostra não apenas como fator de risco para infecção causada pelo VSR; há também maior gravidade da doença e maior necessidade de ventilação mecânica (RESCH *et al.*, 2011), resultando em maior morbi-mortalidade infantil.

Estudo brasileiro sobre o impacto dos fatores de risco de hospitalização por VSR em prematuros demonstrou, por meio de coorte prospectiva com 152 crianças hospitalizadas por infecções agudas do trato respiratório, incidência de infecção em 17,5%. Além da idade gestacional inferior a 35 semanas (RR 4,17) outros fatores de risco estiveram associados à infecção: peso ao nascer inferior a 2.500 gramas (RR 2,69), escolaridade da mãe inferior a cinco anos de aprovação escolar (RR 2,28) e oximetria de pulso na admissão hospitalar inferior a 90% (RICCETTO *et al.*, 2006).

Dentre as doenças pulmonares crônicas, a broncodisplasia destaca-se no cenário da prematuridade, ocorrendo frequentemente em crianças nascidas pré-termo, com idade gestacional inferior a 30 semanas e peso inferior a 1500 gramas (WALSH *et al.*, 2006). Em torno de 60 mil crianças abaixo de 1500 gramas, isto é, aproximadamente 1,5% de todos os neonatos que nascem nos Estados Unidos a cada ano (CDC, 2005) e a broncodisplasia pulmonar se desenvolve em aproximadamente 20% deles (LEMONS *et al.*, 2001). No Brasil, estudo realizado em 2003, encontrou incidência de 26,6% de broncodisplasia entre 124 crianças com peso de nascimento inferior a 1.500 gramas (MONTE *et al.*, 2005). Segundo Carpenter e Stenmark (2004), a broncodisplasia pulmonar é predominantemente observada em prematuros extremos com peso ao nascer inferior a 1000 gramas e idade gestacional inferior a 28 semanas, pois estes são menos maduros do que as crianças nascidas entre 31 e 34 semanas de gestação, as quais constituíam a base da broncodisplasia pulmonar descrita nos anos 1970.

Na literatura científica, o primeiro relato sobre o risco aumentado a que estão sujeitos recém-nascidos prematuros com broncodisplasia pulmonar e acometidos por infecção pelo VSR data de 1988. Os casos frequentemente resultavam em hospitalização em UTI e necessidade de ventilação mecânica (GROOTHUIS *et al.*, 1990).

Meta-análise sobre prematuridade e intercorrências pelo VSR indicou que, a despeito da inclusão de estudos em populações distintas, a morbidade média foi de 10% para pré-termos sem broncodisplasia (variação de 0 a 44%) e 19% entre aqueles com broncodisplasia (variação de 8,8% a 36,7%), com diferença significativa entre os grupos ($p=0,016$). Entre as crianças com broncodisplasia pulmonar, a literatura também apresenta grande faixa de variação na taxa de re-hospitalização relacionada ao VSR: de 5,6% a 59%, com proporção de óbitos variando entre 0 e 8% (RESCH *et al.*, 2011).

Entre os grupos mais vulneráveis ao VSR, estão também as crianças cardiopatas crônicas. Estima-se que, na média mundial, 8 em cada 1000 crianças nasçam com alguma

doença cardíaca congênita (VAN DER LINDE *et al.*, 2011). No Brasil, estudo realizado em 2000, com crianças nascidas vivas, encontrou prevalência de cardiopatia congênita de 5,5:1.000 nascidos vivos (CARPENTER e STENMARK, 2004; GUITTI, 2000).

A infecção pelo VSR em crianças com malformação cardíaca também está associada a maior gravidade e necessidade de hospitalização e, na maior parte dos casos, a hiperreatividade vascular pulmonar e a hipertensão pulmonar são responsáveis pela gravidade do quadro. Em relação à hospitalização, as malformações cardíacas configuram cenário expressivo: 10,4% dos casos a requerem, sendo frequente a necessidade de terapia intensiva e ventilação mecânica – 37% *versus* 1,5%, e a taxa de mortalidade – 3,4% *versus* 0,5% na população previamente sadia (MEISSNER e LONG, 2003).

MacDonald *et al.* (1982) reportaram pela primeira vez que crianças com cardiopatia congênita possuíam risco aumentado de contrair infecções graves do trato respiratório inferior associadas ao VSR. Estudos subsequentes confirmaram que essas crianças apresentavam alto risco de hospitalização em UTI e com maior duração, com necessidade frequente de oxigenioterapia e ventilação mecânica por longos períodos, se comparadas a crianças sem qualquer fator de risco (RESCH *et al.*, 2013; WELLIVER *et al.*, 2010; KRISTENSEN *et al.*, 2009; THORNURN, 2009; CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY, 2003).

Ainda sobre a associação do VSR às doenças cardíacas crônicas, duas revisões de literatura de 2013 indicam que há, dentre as crianças com doença coronariana congênita hemodinamicamente significativa, taxa de mortalidade aumentada. Além disso, também há maior risco de infecções causadas pelo VSR em ambiente hospitalar, sendo fator prognóstico perioperatório desfavorável em doenças coronarianas com indicação cirúrgica (RESCH e MICHEL-BEHNKE, 2013; SZABO *et al.*, 2013).

Relativo às doenças cardíacas em crianças de até 24 meses de idade, há poucas pesquisas nas quais o risco de hospitalização pelo VSR é avaliado. Em um estudo realizado em 2009 com crianças de 0 a 23 meses de idade portadoras de qualquer doença cardíaca, Kristensen *et al.* (2009) estimaram taxa média de hospitalização de 5,65 crianças a cada 100 crianças-ano; estratificada por idade em meses, a taxa de hospitalização com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) resultou ser: 0 a 5 meses, 7,13 (5,87-8,66); 6 a 11 meses, 7,32 (5,97-8,98); 12 a 17 meses, 4,34 (3,28-5,74) e 18 a 23 meses 2,96 (2,07-4,34). Especificamente no período do estudado, em que as crianças não recebiam profilaxia com a palivizumabe, os autores registraram apenas Síndrome de *Down*, cardiomiopatia e

repercussão hemodinâmica proveniente de doença coronária como preditores da hospitalização pelo VSR (FIXLER, 1996).

Ainda com relação às doenças coronárias congênitas com repercussão hemodinâmica, estudos dos anos 2000 apontam taxas de hospitalização mais baixas do que aquelas reveladas anteriormente (DUPPENTHALER *et al.*, 2004; ERIKSSON *et al.*, 2002; BOYCE *et al.*, 2000).

A principal conclusão dos autores diz respeito ao risco relativo: embora a taxa de hospitalização seja menor do que a esperada, o risco de hospitalização para crianças com cardiopatia com repercussão hemodinâmica revelou-se dobrado, se comparado às crianças não-cardiopatas (DUPPENTHALER *et al.*, 2004; ERIKSSON *et al.*, 2002; BOYCE *et al.*, 2000).

Deve-se destacar, porém, que os estudos sobre o tema não são homogêneos metodologicamente, o que pode resultar em conclusões conflitantes. Apesar disso, a descompensação cardíaca em crianças pequenas tende a associar-se ao curso mais severo provocado pelo VSR (KRISTENSEN *et al.*, 2009).

Considerando-se que a única forma disponível de profilaxia de infecção por VSR é a imunoglobulina palivizumabe, estudos sobre sua eficiência, efetividade e segurança passaram a ser realizados nos últimos anos, conforme apresentado a seguir.

1.3 Evidências científicas relacionadas ao uso da imunoglobulina palivizumabe

Estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo, incluiu 1502 crianças: a) nascidas com idade gestacional menor ou igual a 35 semanas, com até seis meses de idade ou b) com até dois anos de idade, portadoras de DPC que requeria tratamento médico (suplementação de oxigenação, esteroides, broncodilatadores ou diuréticos). Doses intramusculares de 15mg/kg foram administradas a cada 30 dias durante a sazonalidade do VSR e evidenciou-se que a profilaxia pela imunoglobulina palivizumabe resultou em decréscimo de 55% nas hospitalizações relacionadas a esse vírus no grupo com DPC tratado com o imunobiológico, em relação ao grupo placebo (SURESH, 1999).

O citado estudo, pioneiro, encontrou também que a profilaxia com a imunoglobulina palivizumabe reduziu a necessidade de hospitalização em prematuros sem DPC: houve redução de 78% na hospitalização: 1,8% entre os tratados e 8,1% entre os controles; para crianças com broncodisplasia, a redução foi de 39% (7,9% *versus* 12,8%) e entre os prematuros, a redução na hospitalização foi de 47% (p=0,003) em menores de 32

semanas e 80% ($p=0,002$) em crianças com idade gestacional entre 32 e 35 semanas. Ainda, o uso dessa imunoglobulina associou-se a menos dias de hospitalização em geral, menor necessidade de suplemento de oxigênio e menos admissões na UTI. Porém, seu uso não reduziu a mortalidade de crianças internadas, nem a necessidade de ventilação mecânica (SURESH, 1999).

Quanto aos efeitos colaterais desencadeados pela imunoglobulina palivizumabe, não houve diferença entre os grupos tratado e placebo (MITCHELL *et al.*, 2006; FELTES *et al.*, 2003; PEDRAZ *et al.*, 2003; SURESH, 1999).

Uma revisão de literatura apontou que em crianças de alto risco, o emprego da imunoglobulina palivizumabe é custo-efetivo, especialmente entre portadoras de doença pulmonar crônica (DPC) ou malformação coronária congênita (WANG *et al.*, 2011). É consenso que a palivizumabe é efetivo na prevenção de bronquiolite em crianças portadoras de broncodisplasia pulmonar durante seu primeiro ano de vida (BARALDI *et al.*, 2014; AAP, 2014a; AAP, 2014b). Ainda, há evidência que a profilaxia com o palivizumabe é efetiva em diminuir a frequência de hospitalizações causadas pelo VSR nesses pacientes (ANDABAKA *et al.*, 2013).

Com relação a estudos de maior abrangência, em relação à hospitalização de crianças com idade igual ou inferior a dois anos com displasia broncopulmonar, meta-análise (SIMÕES, 2002) que incluiu ensaios clínicos prospectivos e retrospectivos, controlados ou não, verificou que a média ponderada de hospitalização para os não tratados foi de 18,4%, enquanto que para os tratados com palivizumabe foi de 5,6%. Ressalta-se que tais valores dizem respeito a distintas amostras para os casos tratado ou não e que os estudos foram realizados em diferentes países (SIMÕES, 2002; SIMÕES, 2001).

Coorte de base hospitalar realizada de 2002 a 2007 no Texas comparou resultados de cuidado hospitalar entre crianças com menos de dois anos de idade internadas com bronquiolite causada ou não por VSR. Neste estudo, 95% dos indivíduos realizaram teste diagnóstico do vírus, sendo possível comparar as diferenças nas características demográficas, clínicas, microbiológicas e radiológicas, assim como a presença de fatores de risco preditivo de doenças graves. Crianças internadas com infecção do trato respiratório inferior por VSR apresentaram doença mais grave em todos os resultados avaliados: houve aumento no tempo de hospitalização; maior necessidade de hospitalização em UTI; maior consumo de oxigênio suplementar e uso mais frequente e duradouro de suporte ventilatório invasivo e não invasivo (GARCIA *et al.*, 2010).

Apesar de ser o único produto disponível e de possuir confirmada eficácia na profilaxia do VSR, a incorporação da imunoglobulina palivizumabe como política pública e protocolo terapêutico ainda é questionada em alguns países, como o Reino Unido, que ao avaliar o custo-efetividade desta tecnologia, considera não haver justificativa suficiente para sua utilização (EMBLETON *et al.*, 2005; BRATS, 2011).

A avaliação de custo-efetividade de novos tratamentos não é tarefa fácil, pois nesse contexto a adequação das análises depende do conhecimento preciso de indicadores econômicos. Mais do que isso, não é possível fazer generalizações entre países, dado que, nestes, os custos de cuidado de saúde, bem como o padrão adotado na análise de custo-efetividade, podem diferir largamente (MORRIS *et al.*, 2009). Adicionalmente, ainda, a literatura a respeito do tema apresenta conclusões contraditórias, ora atestando custo-efetividade justificável (NUIJTEN *et al.*, 2007), ora negando-o (REEVE *et al.*, 2006). Na carência de informações conclusivas, a comunidade científica internacional prossegue com a recomendação do uso do Palivizumabe para crianças de risco (EMBLETON *et al.*, 2005), enquanto se aguarda que estudos de avaliação conclusivos sejam publicados.

1.4 Avaliação dos serviços de saúde

De acordo com a OMS, avaliação é o processo de determinar qualitativa ou quantitativamente, mediante métodos apropriados, o valor de algo ou de um acontecimento (WHO, 2010). Na prática, vincula o processo avaliativo ao planejamento, já que considera que este deva ser utilizado para tirar lições da experiência e aperfeiçoar atividades em curso ou a serem implantadas (BLAS e KURUP, 2010).

Nos últimos anos, a qualidade dos serviços de saúde tem sido considerada componente estratégico para a maioria dos países do mundo, independentemente do nível de desenvolvimento econômico e do tipo de sistema de saúde adotado. Nesse sentido, deve-se superar a concepção de qualidade como prerrogativa dos países ricos de recursos e com avançado sistema de saúde (SERAPIONI, 2009).

Quality Assurance, ou garantia de qualidade, é metodologia que surgiu no século XX para diminuir e controlar a variabilidade das terapêuticas por meio de processo avaliativo. No entanto, somente após estudos de Donabedian, na década de 1980, conceitos e metodologia de avaliação foram desenvolvidos e difundidos para diversos países, inclusive com apoio da OMS (SERAPIONI, 2009).

Em artigo publicado em 1992, Donabedian aponta que a avaliação dos serviços de saúde comporta sempre duas dimensões: 1- O desempenho técnico, ou seja, a aplicação do conhecimento e da tecnologia médica, de modo a maximizar os benefícios e minimizar os riscos, de acordo com as preferências de cada paciente e 2- O relacionamento pessoal, de modo a satisfazer os preceitos éticos, as normas sociais e as legítimas expectativas e necessidades dos pacientes. A partir da interação entre o cliente e o médico, desenvolve-se processo complexo, que inclui desde componentes comportamentais até técnicos muito específicos (DONABEDIAN, 1992).

A ideia de qualidade está presente em todos os tipos de avaliação, já que tem característica nuclear no estabelecimento de juízo, de agregar valor a algo (NOVAES, 2000). Após a escolha do conceito de qualidade e das dimensões e atributos a serem priorizados, há de se selecionar um ou mais aspectos ou atributos para avaliação. Donabedian sistematiza, dentro de sua abordagem, a tríade “estrutura, processo e resultados” (DONABEDIAN, 1980).

O componente *estrutura* avalia os recursos existentes para a execução das ações e compreende os recursos físicos, materiais e humanos, as normas e rotinas estabelecidas. A avaliação de *processo* corresponde às atividades realizadas pelos serviços de saúde, compreendendo tanto o componente técnico quanto a relação interpessoal e compara os procedimentos empregados com normas previamente estabelecidas, podendo ser conduzida por observação direta da prática ou a partir dos registros dos profissionais de saúde. A avaliação do *resultado* é relativa ao efeito que as ações e procedimentos tiveram sobre a saúde dos usuários ou da população e as relações entre os usuários e os provedores, intermediadas pelas expectativas de ambos (DONABEDIAN, 1980).

Tendo em vista o referencial de Donabedian, ao se proceder uma avaliação, faz-se necessário o estabelecimento de indicadores de estrutura, processo e resultado, considerando ainda que sua validade relaciona-se com a existência de relação causal entre a tríade (DONABEDIAN, 1992).

O poder de escolha dos critérios, parâmetros e indicadores de avaliação faculta ao avaliador a capacidade de direcionar o processo avaliativo para decisões que garantam não somente a pertinência, a coerência e a consistência da avaliação, mas também sua aderência às necessidades da população (TANAKA e TAMAKI, 2012).

Diversos autores reconhecem que a avaliação, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), tem podido romper, em algumas circunstâncias, com a tendência de uso da avaliação como ferramenta para redução dos gastos em saúde, ou ainda, como forma de

controle. Tem-se por princípio, porém, que a avaliação deve ser mais ampla e com implicações políticas, com a finalidade de produzir aprendizagens ou consciência crítica, para os sujeitos envolvidos e para a sociedade (MAGLUTA, 2013).

Considerando-se a importância de se avaliar continuamente os serviços de saúde ofertados, a inexistência de evidências contundentes na literatura quanto a necessidade de implementação de programas de oferta da imunoglobulina palivizumabe, as variações no comportamento do VSR quando se considera diferentes regiões, estados ou países, a recente incorporação e a ausência de avaliação sistemática desta tecnologia no Brasil, inserida no campo da avaliação em saúde, propõe-se o presente estudo.

A tese a ser defendida no presente estudo é que os locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe possuem boa estrutura e processo e que há diminuição na necessidade de hospitalização por problemas respiratórios em unidade de terapia intensiva (UTI), quando se consideram crianças que receberam o imunobiológico conforme indicado nas políticas públicas de saúde, como a que aprova nacionalmente o uso do palivizumabe (BRASIL, 2013a).

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Avaliar o programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil das mães e crianças inscritas no programa;
- Descrever a estrutura relacionada aos locais de aplicação;
- Descrever o processo de atenção às crianças inscritas no programa;
- Verificar a associação entre a falha no seguimento do protocolo e a internação em UTI por doença/sintomatologia respiratória.

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, voltado a avaliação de serviços de saúde, em que foram avaliadas estrutura, processo e resultados do Programa de uso da Imunoglobulina Palivizumabe no Estado de São Paulo.

3.2. Campo do estudo

Este estudo foi desenvolvido junto aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE): ABC, Botucatu, Campinas, Ribeirão Preto e Unifesp e outras Unidades de Aplicação da imunoglobulina Palivizumabe: Casa de Saúde de Araçatuba, Conjunto Hospitalar de Sorocaba, Hospital de Base de São José do Rio Preto, Hospital das Clínicas de Marília, Hospital Estadual Bauru, Hospital Estadual Guilherme Álvaro, Hospital Estadual de Presidente Prudente, Hospital Maternidade Interlagos, Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, Instituto da Criança de São Paulo e Posto de Assistência Médico Odontológico de Taubaté.

Estas estruturas que viabilizam a aplicação da imunoglobulina palivizumabe estão sob a coordenação da Divisão de Imunização Estadual, sendo a Divisão de Imunização tecnicamente responsável, tendo como uma parcela de suas atividades o controle, distribuição e avaliação de imunobiológicos no setor público (rotina, especiais e campanhas). A Divisão de Imunização está ligada ao Centro de Vigilância Epidemiológica *Prof. Alexandre Vranjac* (CVE), que é uma das instituições que integram o Centro de Controle e Doenças (CCD) do Estado de São Paulo (SES, 2016).

A logística de recebimento da autorização e aplicação da imunoglobulina palivizumabe ocorre de duas formas distintas nos locais de aplicação:

a) Envio da ficha de solicitação da imunoglobulina palivizumabe pelos Grupos de Vigilância Epidemiológica ao Programa Estadual de Imunização, que analisa os casos, elabora listagem eletrônica com o nome das crianças autorizadas a receber a imunoglobulina e informa aos locais de aplicação. Os locais de aplicação, então, realizam o contato com as mães das crianças para agendamento das aplicações. Esta foi a estratégia adotada pelos seguintes locais de aplicação: Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais ABC e Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais Campinas; Casa de Saúde de Araçatuba; Conjunto Hospitalar de Sorocaba; Hospital de Base de São José do Rio Preto; Hospital das Clínicas de Marília; Hospital Estadual Bauru; Hospital Estadual Guilherme Álvaro; Hospital Maternidade Interlagos; Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros; Hospital São Paulo; Instituto da Criança de São Paulo e Posto de Assistência Médico Odontológico de Taubaté.

b) Envio do formulário pelas unidades de saúde ao local de aplicação que tem a função de "autorizador local da imunoglobulina palivizumabe", que analisa os casos, elabora listagem com o nome das crianças autorizadas a receber a imunoglobulina e realiza o contato com as mães das crianças para agendando das aplicações. Este foi o caso para os seguintes locais: Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais de Ribeirão Preto e Hospital Estadual de Presidente Prudente.

Em ambos os casos, o agendamento periódico e a aplicação do imunobiológico são de responsabilidade e autonomia das unidades de aplicação, que a partir da autorização podem estabelecer o número de doses que cada criança deverá receber, a depender da data de autorização e do período de sazonalidade.

Seguindo a legislação pertinente, que define a incorporação da imunoglobulina em unidades neonatais, em período de hospitalização, bem como os demais critérios para seu recebimento (BRASIL, 2013a), o protocolo paulista indica que sejam satisfeitos, necessariamente, um dos seguintes critérios para inclusão das crianças no programa palivizumabe: nascidos prematuros com idade gestacional de até 28 semanas e menores de um ano ou crianças de até dois anos de idade, com DPC e/ou com cardiopatia congênita de repercussão hemodinâmica demonstrada, devendo a imunoglobulina ser oferecida mesmo em períodos de hospitalização.

3.3. Referenciais de análise dos dados

Os referenciais teóricos adotados na análise de dados foram as políticas públicas de saúde da área, especialmente dois documentos: 1) Portaria n. 522, de 13 de maio 2013, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013a), que regulamenta o uso da imunoglobulina palivizumabe em rede nacional como profilaxia de infecções graves associadas ao VSR em crianças, com objetivo de reduzir complicações de saúde e a necessidade de hospitalização e 2) Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação, em sua Parte III- Aspectos técnicos e administrativos da atividade de vacinação, que trata da estrutura física e recursos humanos para o funcionamento de uma sala de vacinas (BRASIL, 2014a).

O referencial de avaliação adotado foi o proposto por Donabedian (1980), incluindo os componentes estrutura, processo e resultado.

3.4. População, amostra, critérios de inclusão e exclusão

A fim de atender ao objetivo de analisar os resultados do programa a população alvo foi composta por 872 crianças cadastradas pela Secretaria de Estado da Saúde do Estado

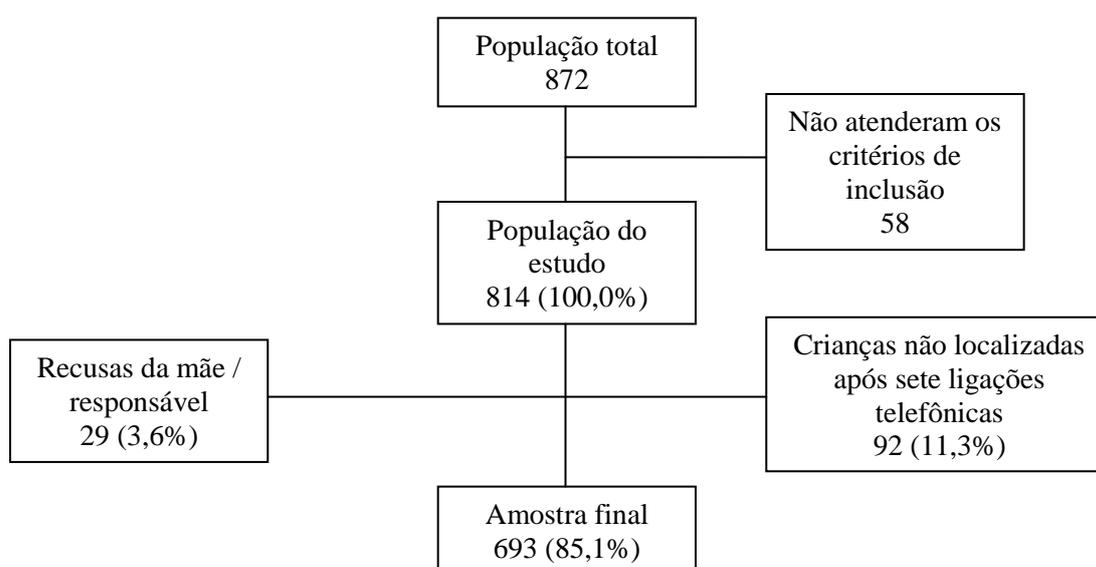
de São Paulo para receberem a palivizumabe nos locais de aplicação incluídos no presente estudo.

Constituíram-se em critérios de inclusão no estudo: crianças menores de 19 meses em março/2014 e que residiam com a família no Estado de São Paulo durante todo período de sazonalidade (março a agosto de 2014). Foram critérios de exclusão: óbito da mãe identificado no primeiro contato telefônico; impossibilidade de completar o esquema durante o período de sazonalidade (crianças que completariam 24 meses entre abril e agosto de 2014 ou que faleceram neste período) e dificuldade de comunicação materna.

Desta forma, considerando-se os critérios de inclusão/exclusão, a população elegível para o estudo foi composta por 814 crianças (29 completariam 24 meses no período de sazonalidade; quatro haviam perdido a mãe por óbito; sete mães tinham dificuldade de comunicação; oito crianças residiam fora do Estado de São Paulo; seis viviam em abrigo e quatro crianças faleceram antes do término do período de sazonalidade). A amostra, entretanto, foi constituída por 693 crianças (85,1% da população elegível), tendo em vista que ocorreram 121 perdas (29 por recusa em participar do estudo e 92 crianças não foram localizadas após sete ligações telefônicas em pelo menos dois horários e dias distintos), conforme consta da Figura 1.

A população empregada para análise da estrutura e processo do programa foi constituída pelos gestores locais do Programa de uso da Palivizumabe, a exceção da profissional responsável pelo posto de aplicação de Botucatu, autora desta pesquisa.

Figura 1 - Diagrama de fluxo relativo aos participantes do estudo. Estado de São Paulo, 2014



3.5. Variáveis em estudo

Variáveis sociodemográficas: cor da mãe (branca, não branca); idade da mãe em anos (até 19, 20 a 34, 35 ou mais); anos de aprovação escolar da mãe (até 7, 8 a 10, 11 ou mais); mãe com trabalho remunerado (sim, não); mãe vive com companheiro (sim, não), classificação de classe (extremamente pobre, pobre, vulnerável; baixa classe média; média classe média, alta classe média, baixa classe alta, alta classe alta); criança vive em zona urbana (sim, não); número de cômodos da casa (1 a 3, 4 a 6); presença de outra criança dormindo com a criança do estudo (sim, não); presença de adultos que dormem no mesmo quarto da criança do estudo (sim, não); casa de alvenaria (sim, não).

Para identificação de classe foram considerados os seguintes pontos de corte: extremamente pobre: até R\$ 81,00; pobre de R\$ 81,00 a R\$ 162,00; vulneráveis de R\$ 162,00 à R\$ 291,00; baixa classe média de R\$ 291,00 a R\$ 441,00; média classe média de R\$ 441,00 à R\$ 641,00; alta classe média de R\$ 641,00 a R\$ 1.019,00; de R\$1.020,00 a R\$2.480,00 baixa classe alta e a partir de R\$2.480,00 alta classe alta (BRASIL, 2012).

Variáveis da criança: sexo (masculino, feminino); idade em meses na primeira dose (até 5, de 6 a 12, de 13 a 24); tomou exclusivamente leite humano por no mínimo 6 meses (sim, não); recebeu palivizumabe no ano anterior (sim, não); histórico de doença com indicação cirúrgica (sim, não); histórico de doença clínica (sim, não), histórico de prematuridade (sim, não), idade gestacional dos prematuros (até 27 semanas, 28 semanas ou mais) e estado nutricional ao nascer e na primeira aplicação (magreza acentuada, magreza, eutrofia, risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade).

A classificação do estado nutricional das crianças (ao nascer e na primeira aplicação da imunoglobulina palivizumabe) se deu segundo proposta da OMS, em que crianças de até dois anos são classificadas considerando-se o escore-z do IMC para a idade (IMC em kg/m² e idade em meses) nos seguintes valores: mediana, +1, +2, +3 desvios padrões (DP) e -1, -2, -3 DP para cada sexo (masculino e feminino). A estratificação se deu segundo o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) em: magreza acentuada (escore-z < -3 DP), magreza (-3 DP ≤ escore-z < -2 DP), eutrofia (-2 DP ≤ escore-z < +1 DP), risco de sobrepeso (+1 DP ≤ escore-z < +2 DP), sobrepeso (+2 DP ≤ escore-z < +3 DP) e obesidade (escore-z ≥ +3 DP) (WHO, 2016).

Para seleção das variáveis relativas à estrutura e ao processo nos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe foram considerados os dois documentos

anteriormente mencionados como referenciais teóricos (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2014a), além da proposição de algumas variáveis pela autora (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 – Variáveis relativas à estrutura, considerando-se recursos físicos, materiais e recursos humanos, segundo padrão empregado. Estado de São Paulo, 2014

Variável relativa à estrutura dos pontos de aplicação	Padrão empregado		
	Portaria nº 522	Manual de Vacinação	Proposição da autora
Sala de aplicação (sim, não)			
Climatização		X	
Exclusiva para aplicação		X	
Conservação adequada		X	
Ausência de decoração		X	
Piso adequado		X	
Proteção da luz solar direta		X	
Mobiliário bem distribuído		X	
Fácil acesso à população		X	
Iluminação adequada		X	
Existência de pia para higienização das mãos e bancada higienizável		X	
Tamanho mínimo $\geq 6m^2$		X	
Parede impermeável, clara e higienizável		X	
Limpeza adequada		X	
Materiais disponíveis (sim, não)			
Caixa/equipamento para conservação, para o dia de trabalho		X	
Equipamento para estoque de imunobiológicos		X	
Termômetro de máxima e mínima temperatura		X	
Balança infantil		X	
Medicamentos e material para uso em caso de choque anafilático		X	
Protocolo da imunoglobulina impresso e disponível para a equipe			X
Compressas de álcool à 70%	X		
Imunoglobulina disponível			X
Impressos preconizados para sala de vacinas		X	
Seingas/agulhas estocadas adequadamente		X	
Caixa rígida para descarte de resíduo perfuro-cortantes		X	
Recursos Humanos (sim, não)			
Presença de profissional técnico-administrativo para agendamento, recepção dos clientes e registro de informações	X		
Equipe constituída por enfermeiro/enfermeiro supervisor		X	
Equipe constituída por médico, enfermeiro/técnico de enfermagem	X		
Presença de médico durante a aplicação	X		
Enfermeiro/equipe com capacitação inicial			X
Atendimento a reações adversas		X	

Legenda: X- utilização do referido padrão de escolha

Quadro 2 – Variáveis relativas ao processo de aplicação da imunoglobulina palivizumabe, segundo padrão empregado. Estado de São Paulo, 2014

Variável segundo processo de aplicação da imunoglobulina palivizumabe	Padrão empregado		
	Portaria nº 522	Manual de Vacinação	Proposição da autora
Processo (sim, não)			
Aplicação do imunobiológico em caso de hospitalização da criança	X		
Supervisão do profissional médico durante as aplicações	X		
Reconstituição e conservação do imunobiológico em temperatura entre +2 e +8 °C	X		
Primeira aplicação no mês anterior ao período de sazonalidade	X		
Busca ativa de crianças faltosas	X		
Administrações superiores a 1,0 ml divididas e aplicadas em grupos musculares distintos	X		
Realização de limpeza quinzenal		X	
Registro da aplicação da imunoglobulina no cartão da criança contendo o lote e data da próxima aplicação	X		
Preenchimento do mapa de controle de temperatura no mínimo duas vezes ao dia		X	
Orientação verbal sobre o imunobiológico para a mãe ou responsável			X

Legenda: X- utilização do referido padrão de escolha

Variáveis relativas ao resultado

Desfecho: ocorrência de hospitalização (sim, não) em UTI por doença/sintomas respiratórios, considerando-se o grupo que seguiu o protocolo e o grupo que não o seguiu (houve falha), segundo recomendação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013a).

Assim, considerou-se ter havido falha quando a aplicação de uma dose foi realizada com intervalo superior a 30 dias da dose anterior; na ausência da aplicação de qualquer dose do esquema proposto ou quando, apesar de terem sido aplicadas as cinco doses preconizadas, não tiver sido coberto todo período de sazonalidade indicado¹.

Confundidores: variáveis sociodemográficas e relativas à criança anteriormente citadas.

A avaliação de resultados considerou duas hipóteses:

¹Segundo a Portaria nº522, de 13 de maio de 2013, a primeira aplicação deve ocorrer um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR (no Estado de São Paulo, no mês de março) e as quatro doses subsequentes devem ser administradas com intervalos de 30 dias durante este período, no total de até cinco doses.

- Hipótese 1: A chance de hospitalização em UTI por doença/sintomatologia respiratória é maior entre crianças que falharam em pelo menos uma dose da imunoglobulina palivizumabe em relação às crianças que tomam todas as doses.

- Hipótese 2: A chance de hospitalização em UTI por doença/sintomatologia respiratória aumenta com o aumento do número de falhas na tomada da imunoglobulina palivizumabe.

3.6. Procedimentos para coleta de dados

Para viabilizar a coleta de dados, primeiramente, foi solicitada a autorização do Presidente do Conselho Estadual de Saúde e Coordenador de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde do Estado de São Paulo. Com essa autorização em mãos (Anexo 1), realizou-se contato com a Diretoria Técnica da Divisão de Imunização Estadual, obtendo-se o consentimento para realização de contato com os pontos existentes para aplicação da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo: os CRIE e outras unidades de assistência.

Em ligação telefônica aos locais de aplicação foi identificada a enfermeira gestora local do programa e responsável pela previsão e provisão do imunobiológico, sendo solicitado seu endereço eletrônico (e-mail) de contato. Enviou-se, então, e-mail, convidando-as a participarem da pesquisa. Na ocasião, além do modelo do instrumento de coleta de dados, em que constam informações sobre estrutura (recursos físicos e humanos) e processo dos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe (Apêndice 1), foi encaminhado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2). Todas as gestoras concordaram em participar do estudo e receberam chamada telefônica, onde novamente foi apresentada a finalidade da pesquisa e agendada data e horário para realização da entrevista. O Consentimento Esclarecido e a entrevista para coleta de dados de estrutura e processo foram registrados em formato MP3 por meio de aparelho de gravação de voz próprio para telefones.

Para coleta de dados relativos a situação de saúde da criança durante o recebimento do imunobiológico realizou-se, mensalmente, ligação telefônica para a mãe ou responsável principal pela criança, durante o período de abril a setembro de 2014. A listagem com o nome das crianças foi fornecida pela Divisão de Imunização Estadual a partir da segunda quinzena de março e a atualização foi realizada semanalmente até o final do mês de abril.

O instrumento de coleta de dados sociodemográficos maternos e infantis, características clínicas e cirúrgicas da criança, além dos resultados do acompanhamento mensal sobre a aplicação do imunobiológico, doenças respiratórias intercorrentes, necessidade de hospitalização ou de hospitalização em UTI é apresentado em anexo (Apêndice 3).

O Termo de Consentimento da mãe ou responsável para participação no estudo (Apêndice 4) também foi gravado em formato MP3, assim como as entrevistas. Estas foram realizadas por sete entrevistadores previamente capacitados, sendo dois graduandos em enfermagem e cinco enfermeiros, sob supervisão da autora desta pesquisa.

O controle de qualidade das entrevistas foi realizado no mês de agosto, a partir de 72 ligações telefônicas aleatórias (aproximadamente 10% do total de casos). O número de dados inconsistentes foi pequeno, sinalizando a qualidade da coleta realizada. As inconsistências identificadas foram corrigidas.

3.7. Análise dos dados

As características maternas e do recém-nascido são apresentadas descritivamente.

A análise da estrutura foi realizada em duas etapas: na primeira, as variáveis foram apresentadas de forma descritiva. Na segunda, os locais de aplicação receberam um escore de classificação e, tendo em vista que as variáveis que compuseram tal escore estão presentes em documentos oficiais, optou-se pela atribuição do mesmo valor para cada uma delas. Assim, para composição do escore de estrutura, os 30 itens relativos aos recursos físicos (13), materiais (11) e humanos (6) foram considerados, sendo que cada item em desconformidade recebeu um ponto. Esses itens constam de documentos oficiais e, por isso, na classificação, optou-se por considerar a estrutura adequada quando houvesse apenas entre um e três itens em desconformidade (até 10% do total de itens considerados); parcialmente adequada, quando houvesse quatro a seis itens (até 20%) e inadequada quando sete ou mais itens estivessem em desconformidade (acima de 20%).

A análise de processo também se deu de forma descritiva a partir das 10 variáveis, todas contempladas em documentos oficiais. Na segunda etapa, considerou-se processo adequado quando houve no máximo uma desconformidade (10%); parcialmente adequado na vigência de duas desconformidades (20%) e, havendo três ou mais desconformidades, considerou-se processo inadequado.

A análise estatística foi realizada por estimativa pontual e intervalar da chance de hospitalização em UTI por doença ou sintoma respiratório no período de sazonalidade, em

duas situações: 1- em função de ao menos uma falha no recebimento da imunoglobulina palivizumabe no período de sazonalidade; 2- em função da quantidade de falhas no período sazonal. A análise da chance de hospitalização em UTI, durante o período de acompanhamento em função da falha, foi realizada por regressão logística múltipla a partir das variáveis mais fortemente associadas ($p < 0,25$), identificadas pela análise bivariada, inicialmente realizada. Relações foram consideradas estatisticamente significativas na regressão logística múltipla se $p < 0,05$. Adotou-se IC 95%.

As variáveis idade e escolaridade da mãe, renda familiar *per capita*, número de pessoas no quarto, número de cômodos da casa e idade gestacional e peso ao nascer foram tratadas numericamente. Aplicação no CRIE, cor branca, mãe com 11 ou mais anos de escolaridade, mãe do lar, presença de companheiro, zona de moradia, história de patologia cirúrgica, prematuridade, história de patologia clínica e história de patologia clínica respiratória foram tratadas de forma binária. A análise foi realizada com o software SPSS 21.0.

3.8. Procedimentos éticos

Este estudo seguiu as normas preconizadas pela Resolução n° 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012b), relativa à pesquisa envolvendo seres humanos e foi iniciado somente após a aprovação (Anexo 6) do Comitê de Ética em Pesquisa local sob protocolo n° 551.293.

Com a finalidade de respeitar o sigilo, optou-se por apresentar os resultados nominando os locais de aplicação da seguinte forma: CRIE (C1 a C4) e Posto (P1 a P11).

O relatório final desta pesquisa será encaminhado ao Gestor Estadual do programa.

4.1 Características das Mães e Crianças

As características sociodemográficas de mães e crianças participantes do estudo nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Quanto às mães, houve a seguinte predominância: cor branca (64,6%); idade entre 20 e 34 anos (65,2%); 11 ou mais anos de estudo (80,5%) correspondendo ao nível médio ou superior de ensino escolar, com trabalho remunerado (52,4%) e com companheiro (92,2%), renda *per capita* familiar até R\$641,00 (60,6%), correspondendo a média classe média e classes com menor renda *per capita*. Todas as crianças viviam em casa de alvenaria, a maioria na zona urbana (96,7%) e com 4 a 6 cômodos (65,5%). As crianças que receberam a imunoglobulina, em geral, dormiam com outras pessoas: 77,3% com outra criança e 71,4% com outro adulto (Tabela 1).

Tabela 1– Características sociodemográficas das mães e crianças (n=693) do estudo. Estado de São Paulo, 2014.

Variável	N	%
Cor		
Branca	448	64,6
Não branca	245	35,4
Idade (anos)		
Até 19	40	5,8
20 a 34	452	65,2
35 ou mais	201	29,0
Aprovação escolar (anos)		
Até 7	50	7,2
8 a 10	85	12,3
11 ou mais	558	80,5
Trabalho remunerado		
Sim	363	52,4
Não	330	47,6
Presença de companheiro		
Sim	639	92,2
Não	54	7,8
Renda per capita*		
Pobre	54	7,8
Vulnerável	124	17,9
Baixa classe média	73	10,5
Média classe média	169	24,4
Alta classe média	115	16,6
Baixa classe alta	107	15,4
Alta classe alta	51	7,4
Zona de residência		
Urbana	670	96,7
Rural	23	3,3
Número de cômodos na casa		
1 a 3	188	27,1
4 a 6	454	65,5
Criança dorme com outra criança		
Sim	536	77,3
Não	157	22,7
Criança dorme com adulto		
Sim	495	71,4
Não	198	28,6
Casa de alvenaria	693	100,0

*Salário Mínimo: R\$724,00 em 2014

A Tabela 2 exibe a caracterização das crianças participantes, segundo variáveis demográficas e clínicas.

Entre as crianças, 50,1% eram meninos; a maior parte tinha entre 6 e 12 meses de idade quando receberam a primeira dose (56,0%); apenas 10,5% receberam aleitamento materno exclusivo por seis meses; 26,1% haviam recebido palivizumabe no ano anterior à pesquisa; 45,7% possuíam histórico de doença cirúrgica e todas tinham história de doença clínica. A taxa de prematuridade foi de 84,0%; 53,1% tinham nascido com idade gestacional igual ou superior a 28 semanas. Quanto ao estado nutricional ao nascer 64,0% eram classificados em magreza acentuada e no momento da aplicação da imunoglobulina, 52,6% eram eutróficos (Tabela 2).

Na amostra final, as crianças elegíveis para o recebimento da palivizumabe foram: 189 prematuros, 133 cardiopatas e seis pneumopatas exclusivamente; entre os demais estavam 147 prematuros e pneumopatas; 130 prematuros e cardiopatas; 13 pneumopatas e cardiopatas e 75 crianças possuíam essas três características (dados não apresentados em tabela).

Das 317 crianças com alguma patologia cirúrgica (45,7% da amostra final), 187 apresentavam cardiopatia e 22 pneumopatia, exclusivamente; três possuíam ambas as patologias e as demais 105 crianças possuíam outras patologias cirúrgicas distintas das anteriores (dados não apresentados em tabela).

Tabela 2 – Características das crianças participantes do estudo (n=693), segundo variáveis demográficas e clínicas. Estado de São Paulo, 2014.

Variável	N	%
Sexo		
Feminino	346	49,9
Masculino	347	50,1
Idade na primeira dose (meses)		
Até 5	193	27,8
6 a 12	388	56,0
13 a 24	112	16,2
Aleitamento materno exclusivo por 6 meses		
Sim	73	10,5
Não	620	89,5
Recebeu palivizumabe no ano anterior		
Sim	181	26,1
Não	512	73,9
Histórico de doença cirúrgica		
Sim	317	45,7
Não	376	54,3
Histórico de doença clínica		
Sim	693	100,0
Não	0	0,0
Histórico de prematuridade		
Sim	582	84,0
Não	111	16,0
Idade gestacional dos prematuros (n=582)		
Até 27 semanas	273	46,9
28 semanas ou mais	309	53,1
Estado nutricional ao nascer (n=644)		
Magreza acentuada	412	64,0
Magreza	38	5,9
Eutrofia	155	24,1
Risco de sobrepeso	23	3,6
Sobrepeso	7	1,1
Obesidade	9	1,4
Estado nutricional na primeira aplicação (n=644)		
Magreza acentuada	105	16,3
Magreza	90	14,0
Eutrofia	339	52,6
Risco de sobrepeso	49	7,6
Sobrepeso	19	3,0
Obesidade	42	6,5

4.2 Estrutura dos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe

Aspectos da estrutura física em desconformidade eram relativos a climatização (8/15); sala exclusiva para o procedimento (4/15); sala em condições ideais de conservação (2/15); presença de decoração (1/15); piso resistente e antiderrapante (1/15); proteção contra luz solar direta (1/15) e mobiliário com distribuição funcional (1/15). Entre os recursos materiais: medicamentos e materiais para uso em caso de choque anafilático (5/15), protocolo de uso da palivizumabe impresso e disponível aos funcionários (3/15), compressas de álcool 70% (1/15) e disponibilidade da imunoglobulina em todo período de sazonalidade (1/15) (Tabela 3).

Tabela 3 – Conformidades e desconformidades relativas aos recursos físicos e materiais dos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe e escore gerado. Estado de São Paulo, 2014.

RECURSOS	C1	C2	C3	C4	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Sala de Aplicação																
Climatizada	X	X	0	X	0	X	X	X	0	0	0	0	0	X	X	8
Exclusiva	0	0	X	0	X	0	0	X	0	0	X	0	0	0	0	4
Bem conservada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	X	0	0	2
Sem decoração	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	1
Piso adequada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	1
Protegida da luz solar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	1
Mobiliário distribuído	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	0	0	1
Fácil acesso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iluminação adequada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pia/bancada higienizável	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tamanho $\geq 6m^2$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parede impermeável, clara e higienizável	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limpeza adequada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Materiais Disponíveis																
Caixa/equipamento para dia de trabalho	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Equipamento para estoque imunobiológico	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Termômetro/mapa temperatura	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Balança infantil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Medicamentos/material para choque	X	0	X	0	0	X	0	X	0	0	0	0	0	0	X	5
Protocolo palivizumabe impresso	0	0	X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	3
Compressa (álcool 70%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	0	0	1
Imunoglobulina sempre disponível	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	0	0	0	1
Impressos preconizados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Seringas/agulhas estocadas adequadamente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Caixa para pérfuro-cortante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ESCORE	2	1	3	1	1	2	1	3	1	3	1	0	2	2	5	28

Legenda: 0 = Em conformidade; X = Em desconformidade

A Tabela 4 é relativa aos recursos humanos.

Entre as desconformidades dos recursos humanos estavam: ausência de profissional técnico administrativo para agendamento, recepção e registro de informações nos locais de aplicação (5/15); enfermeiro supervisor/enfermeiro nos locais de aplicação (1/15); médico, enfermeiro/técnico enfermagem (1/15); médico no local de aplicação durante a

aplicação (3/15); capacitação inicial das equipes para as atividades do programa pela Secretaria de Estado da Saúde ou Grupo de Vigilância Estadual (7/15) e capacitação da equipe para atendimento a reações adversas (1/15) (Tabela 4).

Tabela 4 – Conformidades e desconformidades relativas aos recursos humanos dos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe e escore gerado. Estado de São Paulo, 2014.

RECURSOS	C1	C2	C3	C4	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Constituição da Equipe																
Profissional técnico administrativo	0	X	0	0	0	0	0	X	0	X	0	X	0	0	X	5
Enfermeiro supervisor/enfermeiro	0	0	0	0	X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Médico, enfermeiro/técnico enfermagem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	1
Médico durante aplicação	0	0	0	0	X	0	X	0	0	X	0	0	0	0	0	3
Capacitação																
Profissional																
Enfermeiro/equipe com capacitação inicial	0	0	0	X	X	0	X	X	0	X	0	X	X	0	0	7
Atendimento a reações adversas	0	0	0	0	X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ESCORE	0	1	0	1	4	0	2	2	0	3	0	3	1	0	1	18

Legenda: 0 = Em conformidade; X = Em desconformidade

O Quadro 3 é relativo ao escore final de estrutura.

Considerando-se os escores propostos, a estrutura final de acordo com os eixos avaliados (recursos físicos, materiais e de recursos humanos) de todos os CRIE (C1 a C4) foi considerada adequada, quatro postos de aplicação (P1, P4, P6 e P11) foram classificados como parcialmente adequados. Os demais (P2, P3, P5, P7, P8, P9 e P10) eram adequados (Quadro 3).

Quadro 3 – Número de desconformidades por eixo de estrutura avaliado. Estado de São Paulo, 2014.

ESCORE	C1	C2	C3	C4	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11
Recursos Físicos e Materiais	2	1	3	1	1	2	1	3	1	3	1	0	2	2	5
Recursos Humanos	0	1	0	1	4	0	2	2	0	3	0	3	1	0	1
FINAL	2	2	3	2	5	2	3	5	1	6	1	3	3	2	6

4.3 Processo desenvolvido nos locais de aplicação da imunoglobulina palivizumabe

As desconformidades relacionavam-se a aplicação do imunobiológico em caso de hospitalização da criança (11/15), supervisão do profissional médico durante as aplicações (10/15), conservação do imunobiológico após reconstituição entre +2 e +8 °C (10/15), primeira aplicação no mês anterior à sazonalidade (5/15) e busca ativa de crianças faltosas (1/15) (Tabela 5).

Com relação ao escore de processo, três CRIE foram classificados em parcialmente adequado (C2, C3 e C4) e um inadequado (C1). Entre os Postos, três foram classificados como adequados (P4, P7 e P9), dois parcialmente adequados (P3, P10) e seis inadequados (P1, P2, P5, P6, P8 e P11) (Tabela 5).

Tabela 5– Processo desenvolvido nos locais de aplicação no mês de início da aplicação e escore gerado a partir das desconformidades encontradas. Estado de São Paulo, 2014.

PROCESSO	C1	C2	C3	C4	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Aplica na hospitalização	X	X	0	X	X	X	0	0	X	X	X	X	0	X	X	11
Supervisão do médico	X	0	X	0	X	X	X	0	X	X	0	X	0	X	X	10
Conservação: +2 e +8 °C	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	0	X	0	0	0	10
Primeira aplicação um mês antes da sazonalidade	X	0	0	0	0	X	0	X	X	0	0	0	0	0	X	5
Busca ativa de faltosos	X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Divisão de doses >1,0 ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle de temperatura ≥ 2 vezes/dia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Registro do lote e retorno	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limpeza quinzenal da sala	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Orientação sobre o imunobiológico às mães	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ESCORE FINAL	5	2	2	2	3	4	2	1	4	3	1	3	0	2	3	37

Legenda: 0 = Em conformidade; X = Em desconformidade

O Quadro 4 é relativo à síntese da avaliação de estrutura e processo dos locais de aplicação.

Apenas dois locais de aplicação (P7 e P9), tiveram estrutura e processo considerados adequados. Apesar de terem estrutura classificada como adequada, nove locais tiveram processo parcialmente adequado (C2, C3, C4, P3 e P10) ou inadequado (C1, P2, P5 e P8) (Quadro 4).

Quadro 4 – Classificação da estrutura e processo dos locais de aplicação, a partir do escore proposto neste estudo. Estado de São Paulo, 2014.

Local	Estrutura	Processo
C1	Adequada	Inadequado
C2	Adequada	Parcialmente adequado
C3	Adequada	Parcialmente adequado
C4	Adequada	Parcialmente adequado
P1	Parcialmente adequada	Inadequado
P2	Adequada	Inadequado
P3	Adequada	Parcialmente adequado
P4	Parcialmente adequada	Adequado
P5	Adequada	Inadequado
P6	Parcialmente adequada	Inadequado
P7	Adequada	Adequado
P8	Adequada	Inadequado
P9	Adequada	Adequado
P10	Adequada	Parcialmente adequado
P11	Parcialmente adequada	Inadequado

4.4 Resultados do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe

Entre as 693 crianças que compõem a coorte, 126 foram hospitalizadas por doença ou sintomatologia respiratória durante a realização do estudo, resultando em taxa de hospitalização de 18,2%. Especificamente entre as 677 crianças que falharam na tomada da imunoglobulina palivizumabe, 123 foram internadas (18,2%) e entre as 16 que perderam pelo menos uma dose, três (18,8%) foram internadas, sem diferença significativa entre esses dois grupos, $p=0,952$ (dados não apresentados em tabela). Assim, não é possível corroborar com a hipótese 1.

A Tabela 6 é relativa a análise bivariada entre variáveis de interesse e a hospitalização das crianças inscritas no Programa de uso da Imunoglobulina Palivizumabe.

Na análise bivariada, as variáveis que mais se associaram a hospitalização por doença ou sintomatologia respiratória foram: aplicação da imunoglobulina em CRIE; mãe de cor branca, com 11 ou mais anos de escolaridade e ocupação do lar; renda *per capita*; número

de pessoas que dormem com a criança e criança com história de patologia cirúrgica ou clínica respiratória (Tabela 6) e, por isso, foram incluídas no modelo final relativo a perda de uma aplicação (Tabela 7) ou modelo final que considerou a quantidade de perdas (Tabela 8).

Tabela 6- Hospitalização das crianças inscritas no programa de uso da imunoglobulina palivizumabe em UTI por doença ou sintomatologia respiratória (n=693), considerando o local de aplicação, variáveis maternas, da criança e moradia. Estado de São Paulo, 2014

Variável	OR	IC95%		P
Aplicação em CRIE	0,76	0,52	1,11	0,158
Dados maternos				
Cor branca	1,14	0,92	1,40	0,229
Idade em anos	1,00	0,97	1,03	0,864
Escolaridade	0,95	0,81	1,11	0,526
11 ou mais anos de escolaridade	0,68	0,43	1,06	0,087
Ocupação do lar	1,51	1,04	2,21	0,032
Presença de companheiro	0,67	0,36	1,26	0,216
Renda <i>per capita</i> familiar	1,00	1,00	1,00	0,101
Dados da criança				
História de patologia cirúrgica	1,35	0,93	1,98	0,116
História de prematuridade	0,92	0,59	1,46	0,735
História de patologia clínica respiratória	1,65	1,13	2,40	0,010
Idade gestacional ao nascer	1,00	0,96	1,04	0,945
Peso ao nascer	1,00	1,00	1,00	0,973
Dados da residência				
Nº de pessoas que dormem com a criança	1,59	1,34	1,89	< 0,001
Nº de cômodos	0,94	0,83	1,06	0,308
Localização na zona urbana	1,22	0,36	4,15	0,749

O modelo final relativo à perda de apenas uma dose é apresentado na Tabela 7.

Na Tabela 7 observa-se que a chance de hospitalização em UTI por doença ou sintomatologia respiratória não diferiu quando comparadas as crianças que falharam na tomada de uma dose com as crianças que tomaram todas as doses (p=0,913). A variável história de patologia clínica respiratória manteve-se, de maneira independente, associada à hospitalização: p=0,004, OR=1,84, IC95% 1,22-2,78.

Tabela 7- Hospitalização das crianças inscritas no Programa de uso da Imunoglobulina Palivizumabe em UTI por doença ou sintomatologia respiratória (n=693), considerando a ocorrência de perda de pelo menos uma dose. Estado de São Paulo, 2014

Variáveis	OR	IC95%		P
Aplicação em CRIE	0,80	0,53	1,20	0,279
Mãe branca	0,90	0,59	1,39	0,638
Mãe com 11 anos de escolaridade ou mais	0,68	0,41	1,13	0,137
Mãe do lar	1,14	0,73	1,79	0,557
Renda <i>per capita</i>	1,00	1,00	1,00	0,871
Nº de pessoas dormindo no mesmo quarto	1,25	0,99	1,57	0,059
História de patologia cirúrgica	1,43	0,95	2,16	0,084
História de patologia clínica respiratória	1,84	1,22	2,78	0,004
Falha de ao menos uma dose	1,08	0,29	3,97	0,913

O modelo final relativo à quantidade de doses perdidas consta da Tabela 8.

A chance de hospitalização em UTI por doença ou sintomatologia respiratória foi diretamente proporcional ao número de falhas (p= 0,007; OR= 1,29, IC95%= 1,07-1,56), sendo que a cada dose perdida a chance de hospitalização aumentava em média 29%. A variável história de patologia clínica respiratória manteve-se, de maneira independente, associada à hospitalização: p=0,002; OR=1,95, IC= 1,28-2,95 (Tabela 8). Assim, foi possível corroborar com a hipótese 2.

Tabela 8- Hospitalização das crianças inscritas no Programa de uso da Imunoglobulina Palivizumabe em UTI por doença ou sintomatologia respiratória (n=693), considerando a quantidade de doses perdidas. Estado de São Paulo, 2014.

Variáveis	OR	IC95%		P
Aplicação em CRIE	0,86	0,57	1,30	0,477
Mãe branca	0,89	0,58	1,38	0,605
Mãe com 11 anos de escolaridade ou mais	0,70	0,42	1,16	0,167
Mãe do lar	1,18	0,75	1,85	0,473
Renda <i>per capita</i>	1,00	1,00	1,00	0,736
Número pessoas dormindo no mesmo quarto	1,24	0,99	1,56	0,066
História de patologia cirúrgica	1,43	0,95	2,16	0,089
História de patologia clínica respiratória	1,95	1,28	2,95	0,002
Número de Falhas	1,29	1,07	1,56	0,007

O presente estudo permitiu avaliar o programa de uso da imunoglobulina palivizumabe desenvolvido no Estado de São Paulo, nos componentes de estrutura, processo e resultado.

Considerando as variáveis selecionadas para este estudo evidenciou-se, de modo geral, que a estrutura dos pontos de aplicação é adequada, embora ainda caibam alguns ajustes, enquanto que o processo desenvolvido requer melhorias em vários aspectos. Além disso, na medida em que aumentaram as falhas no recebimento das doses, aumentou a chance de hospitalização. Aspecto positivo do estudo decorre do fato de ser a primeira avaliação ampla sobre o programa e no primeiro Estado a regulamentar e disponibilizar essa imunoglobulina. Assim, condições aqui apresentadas, podem estar ocorrendo em outros estados que estejam hoje em situação semelhantes a São Paulo.

Das 30 variáveis relativas à estrutura, 27 (90%) constam de documentos oficiais (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2014a) como necessárias para funcionamento de salas de vacina ou do próprio programa de uso da palivizumabe. As três eleitas pela pesquisadora consideram-se serem essenciais ao desenvolvimento do programa: a disponibilidade do imunobiológico em todo período de sazonalidade, a existência de protocolo impresso e a capacitação profissional para uso do palivizumabe. Entende-se que a viabilidade desses três itens depende do local de aplicação, que deve demandar adequadamente ao gestor, mas também do gestor estadual do programa, último responsável por dar condições relativas aos citados recursos.

Os CRIE destinam-se ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos especiais (BRASIL, 2014b), assim como as crianças elegíveis para receberem a imunoglobulina palivizumabe. Assim, todos os CRIE paulistas têm condições físicas, materiais e de recursos humanos para desenvolvimento do programa, embora deva-se considerar que estrutura adequada não necessariamente resulta em processo adequado (BRASIL, 2006). Ao contrário, a maior parte dos locais de aplicação, inclusive os CRIE, apesar de estrutura adequada, apresentaram processo parcialmente adequado (C2, C3, C4, P3 e P10) ou inadequado (C1, P2, P5 e P8). Apenas dois locais de aplicação (P7 e P9), tiveram estrutura e processo considerados adequados.

Com relação às variáveis de recursos físicos e materiais, vistas isoladamente, destaca-se a necessidade de investimentos para climatização das salas de vacina, disponibilização de medicamentos e materiais a serem utilizados em casos de choque, manutenção das salas exclusivamente para aplicação de imunobiológicos e manutenção de protocolo impresso para consulta sempre que necessário, ausentes em oito, cinco, quatro e três

locais de aplicação, respectivamente. Menos frequente, foram a indisponibilidade da imunoglobulina palivizumabe e de compressas de álcool 70% e outras inadequações da sala de aplicação, relativas à conservação, decoração, piso, proteção quanto a luz solar e disposição do mobiliário, sendo que muitas dessas desconformidades poderiam ser resolvidas localmente, inclusive sem necessidade de recursos adicionais.

Sobre os recursos humanos, as fragilidades são relativas à ausência de profissional técnico-administrativo e a capacitação inicial da equipe. Assim, no caso dos CRIE, é possível que algumas ações sejam realizadas pelo gestor do próprio local de aplicação para aprimorar sua estrutura, como: disponibilização de protocolo e solicitação de medicamentos e materiais de urgência. Além disso, esse profissional deverá demandar as esferas de gestão superiores para atendimento das demais necessidades.

A justificativa para tais necessidades é técnica. A climatização, com uso de aparelho de ar-condicionado, é importante para minimizar os riscos indesejados de alteração de temperatura dos imunobiológicos (BRASIL, 2013b); para que os procedimentos sejam realizados com a máxima segurança, visando a redução do risco de contaminação para a equipe e usuários, indica-se o uso exclusivo da sala para aplicação de imunobiológicos (BRASIL, 2014a); a existência de material para uso em situação de urgência é condição que pode viabilizar o cuidado na vigência deste desfecho, especialmente grave pela vulnerabilidade das crianças elegíveis (BERND *et al.*, 2006); a recomendação de manutenção do protocolo de forma impressa viabiliza o acesso à informação e, então, fornece suporte ao adequado manejo clínico, com sequência e estratégias previamente definidas (POLANCZYK *et al.*, 2015).

O fato de quatro postos terem estrutura parcialmente adequada indica a necessidade outras ações, além daquelas anteriormente apontadas, por vezes de fácil resolução no nível local, dependendo apenas de empenho individual para correção da falha, como distribuição adequada do mobiliário, ausência de decoração e uso de compressas de álcool a 70%. Adequação do piso e proteção contra a luz solar demandará solicitação a gestão superior, sendo que uma única demanda foge completamente à governabilidade local: a existência da própria imunoglobulina em todo período de sazonalidade, que se destaca como condição essencial para desenvolvimento do programa, acarretando em impossibilidade de execução do processo de atenção às crianças.

Quanto aos recursos humanos, a vinculação ao programa de profissional técnico administrativo, otimiza o processo de trabalho da equipe e, conseqüentemente, o cuidado de

enfermagem (PAI e LAUTERT, 2008) e a existência de capacitação inicial é essencial para evitar a busca de qualificação de maneira informal, como a partir da leitura das bulas apenas ou mesmo dos representantes de laboratório. Embora não haja padronização estadual sobre a capacitação dos profissionais para desenvolvimento do programa e sua periodicidade, aponta-se a necessidade de se implementarem ações de educação permanente, essencial para qualificar os profissionais envolvidos (OLIVEIRA et al., 2011) inclusive no manejo de reações adversas e evitar divergências na condução do programa, especialmente quando se considera haver grande rotatividade de pessoal nos serviços de saúde. Isso se aplica tanto ao treinamento para iniciar o programa, quanto para a atenção a reações adversas. Busca-se evitar que os profissionais procurem orientações para atuação no programa apenas em bulas ou mesmo com representantes dos laboratórios. Ressalta-se que esse tipo de capacitação deve favorecer a reflexão crítica, criatividade, confiança, troca de experiências e informações, evitando técnicas de ensino prescritivas (PERES *et al.*, 2005).

Também, destaca-se que um dos quatro postos que possuíam estrutura parcialmente adequada (P1) apresenta mais fragilidades relacionadas aos recursos humanos; outro (P11) tinha mais deficiência de recursos físicos e materiais, enquanto que os demais equilibravam as desconformidades entre recursos físicos, materiais e humanos. Deficiências de recursos humanos próprias dos postos incluíam a presença de enfermeiro ou enfermeiro supervisor e de médico, aspectos que podem ser facilmente justificáveis: o Conselho Federal de Enfermagem não considera que o auxiliar ou técnico de enfermagem estejam habilitados para a função de gestor/supervisor local (COFEN, 1986), como ocorre em um ponto de aplicação, ainda, o protocolo de uso da imunoglobulina é claro quanto à necessidade de vinculação de médico ao programa, inclusive durante a aplicação (RICCETTO *et al.*, 2006), visto que as crianças elegíveis são altamente vulneráveis e, assim, há possibilidade de intercorrências graves, como a parada cardiorrespiratória e, conseqüentemente, necessidade de cuidados emergenciais, oportunos e apropriados (GONZALEZ *et al.*, 2013).

O protocolo de uso da imunoglobulina do Ministério da Saúde é claro quanto a necessidade de vinculação de médico ao programa, inclusive durante a aplicação, pois consta que a palivizumabe deve ser usada sob orientação, prescrição e supervisão de um médico. Assim, caberá a três postos de aplicação buscar condições para cumprir essa indicação (BRASIL, 2013a).

Finalmente, considerando-se o escore de estrutura proposto, todos os CRIE tiveram sua estrutura considerada adequada, porém, em quatro dos 11 postos a estrutura foi classificada como parcialmente adequada.

Com relação ao processo do programa de uso da palivizumabe, das 10 variáveis eleitas, nove constam de documentos oficiais (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2014b), sendo proposta por esse estudo apenas a variável orientação sobre o imunobiológico ao responsável.

No contexto do processo, as quatro principais falhas foram relativas a não aplicação do imunobiológico a crianças hospitalizadas, falta de supervisão do médico durante a aplicação, falha na temperatura de conservação da imunoglobulina e não aplicação no mês anterior a sazonalidade, ausente em 11, 10, 10 e cinco postos de aplicação, respectivamente.

No contexto do processo, mesmo para os CRIE a situação é mais deficitária que da estrutura, visto que três foram classificados como parcialmente adequados e um como inadequado. Situação ainda mais deficitária foi observada entre os postos de aplicação: apenas três foram classificados como adequados, enquanto que dois eram parcialmente adequados e seis inadequados.

Desde maio de 2013 o Ministério da Saúde (BRASIL, 2013a), recomenda a profilaxia às crianças internadas no período de sazonalidade do VSR, porém, a maioria dos locais de aplicação não viabiliza essa aplicação, indicando a necessidade de incorporação desta recomendação. Ressalta-se que esta dificuldade pode ter sido implantação do

Embora na análise de estrutura apenas três locais de aplicação tenham apontado a falta do médico, a participação deste profissional no processo de desenvolvimento do programa foi menor, visto que em nove postos o médico não realizava o preconizado pelo Ministério da Saúde: orientação, prescrição e supervisão da aplicação (BRASIL, 2013a).

A conservação do imunobiológico em temperatura adequada também foi falha em 10 postos de aplicação, apesar da recomendação explícita de utilização até seis horas após reconstituição e, durante este período, armazenamento em geladeira devidamente identificado na temperatura entre + 2 e +8°C (BRASIL, 2013a).

Em cinco postos de aplicação a primeira dose não foi aplicada um mês antes da sazonalidade (BRASIL, 2013a). Destaca-se que documento relativo à sazonalidade, do ano de 2015, indica que em março deste ano já havia circulação viral e, assim, falhas nessa prática podem prejudicar a prevenção (BRASIL, 2015). Ressalta-se que a ausência da aplicação da imunoglobulina, quer seja pela falta do imunobiológico, quer pela ausência de busca ativa por

parte do serviço ou ainda pela não aplicação da primeira dose no mês que antecede a sazonalidade, pode trazer prejuízos às crianças alvo desta intervenção.

A análise dos resultados do programa tomou por referência a necessidade de hospitalização em UTI por doença ou sintomatologia respiratória. Deixar de receber uma única vez o imunobiológico durante o período de sazonalidade do VSR não resultou em aumento de hospitalização. O principal achado, porém, foi relativo à evidência da relevância da quantidade de perdas, pois a cada ocorrência o risco de internação aumentou em média 29%.

Resultado favorável da imunoglobulina também foi encontrado em metanálise realizada em 2009, que evidenciou diminuição na hospitalização e admissão em UTI em crianças que receberam a imunoglobulina palivizumabe, quando comparadas às crianças que receberam placebo: $p=0,0007$, risco relativo=0,29 e IC95%=0,14-0,59 (FELTES *et al.*, 2003). A efetividade desta imunoglobulina foi apontada em outras investigações: estudo de coorte realizado na Espanha obteve taxa de hospitalização de 13,2% em crianças não imunizadas e de 3,9% em imunizadas (PEDRAZ *et al.*, 2003); redução na chance de hospitalização após a implementação do palivizumabe foi verificada em estudo de base populacional realizado em duas cidades canadenses (7,3% versus 3,0%) (MITCHELL *et al.*, 2006).

No Brasil, coorte prospectiva com 198 crianças encontrou que 48 crianças (24,2%) foram hospitalizadas, sendo 30 delas (15,2%) por causa não respiratória e 18 (9,1%) por etiologias respiratórias e em um único caso (0,5%) foi identificado o VSR (BOIVIN *et al.*, 2008), valor inferior ao obtido em outras investigações: 0,9% (PAES *et al.*, 2012) e 1,5% (SURESH, 1999).

Na presente pesquisa, a taxa de hospitalização em UTI decorrente de doença ou sintomatologia respiratória para as crianças que receberam todas as doses previstas foi de 18,2%, praticamente o dobro do valor encontrado na já citada coorte brasileira (BOIVIN *et al.*, 2008) e também superior a dois estudos americanos: o IMPact (SURESH *et al.*, 1999) ensaio clínico que fundamentou a adoção da palivizumabe nos EUA e encontrou taxa de hospitalização de 4,8% e coorte retrospectiva (KRILOV *et al.*, 2014) realizada entre 2003 e 2009, com 8.443 crianças de alto risco e que obteve taxa de hospitalização pelo VSR entre as crianças que receberam todas as doses previstas de imunoglobulina de 7,9%.

A explicação para essas diferenças pode estar na principal fragilidade deste estudo, a ausência do diagnóstico etiológico do VSR durante a internação das crianças. Aspecto positivo foram os cuidados para evitar viés de memória: o questionamento sobre

hospitalização foi realizado mensalmente e foram considerados apenas os casos que necessitaram de internação em UTI, os quais, pela gravidade, provavelmente não seriam esquecidos pela mãe ou principal responsável pela criança neste curto espaço de tempo.

Outra diferença merece ser ressaltada: no estudo IMPact¹³, a taxa de hospitalização entre crianças que não receberam todas as doses preconizadas (10,6%) foi 55% maior que a observada entre as que receberam todas as doses (4,8%) e, no presente estudo, a comparação entre nenhuma e uma falha resultou em taxas semelhantes: 18,2% e 18,8%, respectivamente. Hipótese explicativa para este fato pode estar na pequena proporção de crianças que, nesta investigação, deixaram de receber a imunoglobulina como preconizado (2,3%), valor muito inferior ao encontrado no estudo Impact (7,0%).

A situação favorável das crianças que recebem a imunoglobulina indica a relevância dos serviços implementarem a busca ativa das crianças faltosas, conforme consta do protocolo de uso da imunoglobulina palivizumabe (BRASIL, 2013).

Estudos realizados nas cidades de São Paulo, em 2008, no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais da Universidade Federal de São Paulo (MONTEIRO *et al.*, 2014) e em Campinas, de 2003 a 2008 (RICETTO, 2014), em dois hospitais-escola, reforçam a necessidade de inclusão no grupo de risco para apresentar infecções graves relacionadas ao VSR e, conseqüentemente, com indicação de receber o imunobiológico, além dos lactentes nascidos prematuramente, aqueles portadores de doença pulmonar crônica e/ou doença cardíaca congênita.

Os resultados do presente estudo corroboram com a relevância da inclusão de crianças com história de problemas clínicos respiratórios no grupo que deve receber a imunoglobulina no período de sazonalidade do VSR: de maneira independente, essas crianças tiveram risco 84% maior de serem internadas na condição de perda de uma dose e risco 95% maior de internação em caso de perda de mais de uma dose.

Tais achados são ainda mais relevantes por serem as doenças respiratórias do trato inferior a principal causa de morte em crianças de 0 a 5 anos no mundo, com aproximadamente 906 mil óbitos em 2013, correspondendo a 14% de todos os óbitos por causa natural nessa faixa etária. No Brasil, no mesmo ano e faixa etária, as mortes por doenças respiratórias do trato inferior também foram numericamente importantes: 4.255 óbitos entre 54.076 mortes por causa natural, correspondendo a 7,9% (AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 2016).

Por fim, breve discussão sobre o perfil da amostra estudada indicam condições sociodemográficas favoráveis, devido à idade materna, presença de companheiro, anos de aprovação escolar da mãe, número de cômodos da casa, estado nutricional da criança na primeira aplicação e residir em casa de alvenaria, e ora desfavoráveis, pela baixa renda *per capita* familiar, presença de criança ou adulto dormindo com a criança participante e seu estado nutricional ao nascer.

No presente estudo a maioria das crianças dormem no mesmo quarto de outras crianças (77,3%) ou adultos (71,4%), o que consiste condição domiciliar de risco, uma vez que o contato com outra criança configura risco ambiental para infecção pelo VSR (MONTEIRO *et al.*, 2014). Embora os adultos apresentem menor concentração do vírus que as crianças e lactentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011), também podem ser veículo de transmissão aos mais vulneráveis, como seus filhos (TOMA *et al.*, 2013).

A literatura é inconclusiva sobre a condição do trabalho remunerado materno ser favorável ou desfavorável às crianças (RIBEIRO *et al.*, 2014; ANDRADE *et al.*, 2005; CAWLEY e LIU, 2007; HILL *et al.*, 2005), mas nestes casos há contribuição com a renda familiar, variável que guarda relação inversamente proporcional ao risco de doença infantil. No ano do estudo o rendimento mensal domiciliar *per capita* da população do Estado de São Paulo foi, em média, R\$1.432,00, correspondendo à baixa classe alta e, no presente estudo, menos de 22,8% das famílias apresentaram essa classificação (BRASIL, 2012) indicando, em geral, situação mais desfavorável para os participantes do programa do que as crianças do Estado.

A prevalência de 10,5% de amamentação exclusiva por seis meses das crianças do estudo foi muito inferior aos 41% encontrados nas capitais do Brasil ou para São Paulo, 39,4% (BRASIL, 2009a). Não foram encontrados na literatura brasileira, dados de prevalência de aleitamento materno com iguais condições de nossa população de estudo que pudessem oferecer comparação. No entanto, a questão dos índices de amamentação exclusiva em neonatos prematuros ainda se apresenta como um desafio, pois muitos fatores podem interferir nesse processo, destacando-se o peso ao nascer, a necessidade de uso de sonda, a internação (ou não) em Hospital Amigo da Criança, o índice de Apgar, o tempo de hospitalização e a falta estimulação oral precoce, situações que interferem na prevalência de aleitamento exclusivo (BICALHO e VELAZQUEZ, 2004).

Destaca-se que o desmame precoce está entre os fatores de risco para o VSR (ANVISA, 2011) e que a amamentação exclusiva é importante aliada na proteção contra agentes virais. Assim, a baixa prevalência encontrada constitui fator de risco para a infecção pelo VSR.

Quanto à condição de saúde, todas as crianças apresentavam alguma doença clínica e a maioria delas era prematura (84,0%), quase metade delas (46,9%) era prematura extrema, com idade gestacional inferior a 28 semanas, o que representa vulnerabilidade adicional (BRACHT *et al.*, 2011; BRASIL, 2013a). Esses achados eram esperados, visto que programa de uso da palivizumabe, enquanto política brasileira de saúde pública, é voltado a crianças do subgrupo de mais alto risco para hospitalizações ou complicações (BRASIL, 2013a).

Em comparação com a vulnerabilidade apresentada pelas crianças, de acordo com o estado nutricional ao nascer segundo a classificação nutricional do Sistema de Informações de Nascidos Vivos (WHO, 2012), como um grupo, as crianças apresentaram melhora do estado nutricional ao mês da primeira aplicação, partindo de 64% de magreza acentuada ao nascer para 52,6% de eutrofiana primeira aplicação. Essa melhoria é uma condição importante, uma vez que crianças que possuem baixo peso relativo a sua idade gestacional são mais propensas a ter complicações quando infectadas pelo VSR (BRACHT *et al.*, 2011).

Quanto à idade das mães, a maioria possuía idade favorável o período de melhores condições reprodutivas, ou seja de 20 a 34 anos (65,2%), embora todas as crianças tenham apresentado histórico de doença clínica (MARIOTONI e BARROS, 1998). Outras condições favoráveis também foram verificadas: presença de companheiro na constituição familiar e maioria das mães com alto nível escolar, com número igual ou superior a 11 anos de aprovação escolar; entende-se que a pouca escolaridade dos pais pode afetar a estimulação materna oferecida para a criança (RIBEIRO *et al.*, 2014).

6. CONCLUSÃO

A avaliação da estrutura do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo, de modo geral, é favorável, considerando que apenas quatro postos de aplicação tiveram estrutura classificada como parcialmente adequada. O processo de atenção foi menos favorável que a estrutura, sendo que apenas três postos de aplicação foram considerados adequados e, ao contrário do esperado, pelas próprias características de atendimento especializado, nenhum CRIE se apresentou adequado.

A análise conjunta de estrutura e processo mostrou que nem sempre estrutura adequada resultou em processo adequado: apesar de terem estrutura classificada como adequada, nove locais tiveram processo parcialmente adequado ou inadequado.

Sobre a avaliação dos resultados pode-se concluir que para as crianças elegíveis, houve aumento médio da chance de internação por doença/sintoma respiratório de 29% a cada falha no recebimento da dose. Isso indica a importância da não ocorrência de falhas na aplicação da imunoglobulina. Ações nessa direção incluem evidenciar aos profissionais de saúde e às famílias a importância de se aplicar o imunológico com apazamento preconizado, não superior a 30 dias. A implementação de mecanismos para busca ativa de crianças faltosas e o agendamento da aplicação em consonância com a portaria regulamentadora, certamente também poderão contribuir com a profilaxia adequada.

Quanto ao perfil da amostra estudada, foi verificado que as variáveis relacionadas às mães indicam condições sócio-demográficas favoráveis em muitos aspectos, mas desfavorável quando se considera a renda *per capita* familiar e a presença de outras pessoas dormindo com a criança, o que as predispõe às infecções virais.

Abadesso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC. Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2004;58(1):38-41.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório. *BRATS Bol Bras Aval Tecnol Saúde.* 2011;5(15):1-12.

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014a;134(2):e620-38.

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, Bronchiolitis Guidelines Committee. Policy statement: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014b;134(2):415-20.

American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 609-17.

American Medical Association, Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):267-287.

Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic VV, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD006602.

Andrade SA, Santos DN, Bastos AC, Pedromônico MRM, Almeida-Filho N, Barreto ML. Ambiente familiar e desenvolvimento cognitivo infantil: uma abordagem epidemiológica. *Rev Saude Publica*. 2005;39(4):606-11.

Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, *et al*. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014;40:65.

Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: treatment clinical features and diagnosis [Internet]. 2011 [acesso 22 Out 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-treatment>

Bernd AG, Sole D, Pastorino AC, Prado EA, Castro FFM, Rizzo MCV, *et al*. Anafilaxia: guia prático para o manejo. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2006;29:283-91 [Internet]. 2011 [acesso 22 Out 2014]. Disponível em: http://www.sbai.org.br/revistas/Vol296/ART_6_06_Anafilaxia_guia_pratico.pdf.

Blas E, Kurup AS, editor. Equity, social determinants and public health programmes. Geneva: World Health Organization; 2010.

Boivin G, Caouette G, Frenette L, Carbonneau J, Ouakki M, De Serres G. Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. *J Clin Virol*. 2008;42:52-7.

Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000;137(6):865-70.

Bracht M, Basevitz D, Cranis M, Paulley R. Impact of respiratory syncytial virus: the nurse's perspective. *Drugs R D*. 2011;11(3):215-26.

Canadian Pediatric Society. Use of Palivizumab in children with congenital heart disease. *Pediatr Child Health*. 2003;8(10):631-3.

Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(9):874-9.

Carpenter TC, Stenmark KR. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1 Suppl):S33-40.

Cawley J, Liu F. Mechanisms for the association between maternal employment and child cognitive development. *NBER Work Pap Ser*. 2007;(13609):1-25.

Cintra OAL, Owa MA, Machado AA, Cervi MC, Figueiredo LTM, 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.

Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol*. 2008;82(5):2040-55.

Conselho Federal de Enfermagem (BR). Decreto n. 94.406/87. Regulamenta a Lei nº 7.498, de 25 de junho de 1986, que dispõe sobre o exercício da Enfermagem, e dá outras providências [Internet]. Brasília: Cofen; 1987 [acesso 14 de maio de 2016]. [Disponível em: http://www.cofen.gov.br/decreto-n-9440687_4173.html](http://www.cofen.gov.br/decreto-n-9440687_4173.html)

Cox RA, Rao P, Brandon-Cox C. The use of palivizumab monoclonal antibody to control an outbreak of respiratory syncytial virus infection in a special care baby unit. *J Hosp Infect*. 2001;48(3):186-92.

Donabedian A. Basic approaches to assessment: structure, process and outcome. In: Explorations in quality assessment and monitoring. Ann Arbor (MI): Health Administration Press; 1980. v. 1, p. 77-125.

Donabedian A. The role of outcomes in quality assessment and assurance. Qual Rev Bull. 1992;18(11):356-60.

Duppenthaler A, Ammann R, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter J, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. Arch Dis Child. 2004;89(10):961-5.

Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(4):F286-9.

Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. Acta Paediatr. 2002;91(5):593-8.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous (Human) [Internet]. Silver Spring: FDA; 1996 [acesso 8 Abr 2016]. Disponível em:

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicalApprovalsbyYear/ucm180879.htm>.

Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, *et al.* Palivizumab Prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr. 2003;143(4):532-40.

Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. Pediatr Cardiol. 1996;17(3):163-8.

García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, *et al.* Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126(6):1453-60.

Geenough A, Thomas M. Respiratory syncytial virus prevention: past and present strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(6):1195-201.

Gonzalez MM, Timerman S, Gianotto-Oliveira R, Polastri TF, Canesin MF, Schimidt A, *et al.* I Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(2):1-221.

Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB, *et al.* Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr*. 1990;117(5):792-8.

Guitti JC. Epidemiological characteristics of congenital heart diseases in Londrina, Paraná south Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(5):395-404.

Hill JL, Waldfogel J, Brooks-Gunn J, Han WJ. Maternal employment and child development: a fresh look using newer methods. *Rev Psychol*. 2005;41(6):833-50.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Renda per capita no Estado de São Paulo[Internet]. Brasília: IBGE; 2015 [acesso 14 de maio de 2014]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=sp>

Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, *et al.* Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1997;176(5):1215-24.

Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shevedoff RA, Steward CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children

previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):405-21.

Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, *et al.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):422-34.

Krilov LR, Masaquel AS, Weiner LB, Smith DM, Wade SW, Mahadevia PJ. Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr.* 2014;14:261.

Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(6):810-7.

Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Komgstad T, *et al.* Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization in children with heart disease. *Arch Dis Child.* 2009;94(10):785-9.

Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Child Birth.* 2010;10 Suppl 1:S1.

Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, *et al.* Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001;107(1):E1.

Light MJ. Variability of respiratory syncytial virus seasonality and mortality. In: Ghanei M, editor. *Respiratory diseases.* Rijeka: InTech; 2009. Chap. 9, p. 195-214.

MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307(7):397-400.

Magluta C. Desafios da avaliação de programas e serviços de saúde. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(2):414-6.

Mariotoni GGB, Barros Filho AA. A gravidez na adolescência é fator de risco para o baixo peso ao nascer? *J Pediatr*. 1998;74(2):107-13.

Meissner HC, Long SS, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1447-52.

Mejias A, Ramilo O. Definindo a carga da infecção por vírus sincicial respiratório. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):517-9.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009a.

Ministério da Saúde (BR). Situação epidemiológica da influenza pandêmica (H1N1) 2009 no mundo e no Brasil até a Semana Epidemiológica 47; 2009b. *Inf Epidemiol [Internet]*. Dez 2009 [acesso 8 Abr 2015]; 1(11):1-11. Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/boletim_influenza_se_47_1263819672.pdf

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 160 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica; n. 25).

Ministério da Saúde (BR). Comissão para definição da classe média no Brasil. Brasília: Secretaria de assuntos estratégicos; 2a. 66 p.

Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 dez 2012 [Internet]. Brasília: CNS; 2012b [acesso 27 Jun 2013]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 522, de 13 de maio 2013. Aprova o protocolo de uso do Palivizumabe [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013a [acesso 14 Maio 2014]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de rede de frio. 4a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2013b.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a [acesso 14 Maio 2014]. Disponível em: http://itarget.com.br/newclients/sbi/wpcontent/uploads/2015/04/Manual_procedimentos_vacinacao_2014.pdf

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. Ministério Brasília: Ministério da Saúde; 2014b. 188 p.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Nota técnica conjunta. Estabelecer a sazonalidade do vírus sincicial respiratório no Brasil e oferecer esclarecimentos referentes ao protocolo de uso do palivizumabe. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [acesso 05 Maio 2015]. Disponível em: http://www.saude.ba.gov.br/novoportal/images/stories/Medicamentos/Nota_tecnica_conjunta_N05_2015.pdf

Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(12):1167-74.

Monte LFV, Silva Filho LVF, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81(2):99-110.

Monteiro AIMP, Bellei NCJ, Sousa AR, Santos AMN, Weckx LY. Respiratory infections in children up to two years of age on prophylaxis with palivizumab. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(2):152-8.

Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis.* 2009;9:106.

Nair H, Nokes DJ, Gessne 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.

Nascimento JP, Siqueira MM, Sutmoller F, Krawczuk MM, Farias V, Ferreira V, *et al.* Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1991;33(4):287-96.

Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Birth: final data for 2003. Hyattsville (MD): Centers for Disease Control and Prevention; 2005.

Novaes HMD. Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde. *Rev Saúde Pública.* 2000;34(5):547-9.

Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics*

[Internet]. 2007 [acesso 14 Maio 2005];25(1):55-71. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/standards/sft_bfa_girls_z/en/

Oliveira FMCSN, Ferreira EC, Rufino NA, Santos MSS. Educação permanente e qualidade da assistência à saúde: aprendizagem significativa no trabalho da enfermagem. *Aquichán*. 2011;11(1):48-65.

Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctôt KL. Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005-2012) compared to other international registries. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:PMID917068.

Pai DD, Lautert L. O trabalho em urgência e emergência e a relação com a saúde das profissionais de enfermagem. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008;16(3):439-44.

Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in Premature Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(9):823-7.

Peret TC, Hall CB, Schanabel K, Golub JA, Anderson U. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol*. 1998; 79(9):2221-9.

Peres HHC, Leite MMJ, Gonçalves VLM. Educação continuada: recrutamento e seleção, treinamento e desenvolvimento e avaliação de desempenho profissional. In: Kurcgant P, coordenadora. *Gerenciamento em enfermagem*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 138-56.

Polanczyk CA, Prompt CA, Ferreira J, Caye L, Vacaro R, Kuchenbecker R, *et al*. Protocolos assistenciais como estratégia de adesão às melhores práticas clínicas e otimização de recursos [Internet]. Brasília: IPEA; 2015 [acesso 12 Mar 2015]. Disponível em: http://inovacao.enap.gov.br/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=108.

Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *J Pediatr Child Health*. 2006;429(5):253-8.

Resch B, Kurath S, Manzoni P. epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J*. 2011;5:135-43.

Resch B, Michel-Behnke I. Respiratory syncytial virus infections in infants and children with congenital heart disease: update on the evidence of prevention with palivizumab. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(2):85-91.

Resch B, Resch E, Müller W. Should respiratory care in preterm infants include prophylaxis against respiratory syncytial virus infection? The case in favour. *Pediatr Respir Rev*. 2013;14(2):130-6.

Ribeiro DG, Perosa GB, Padovani FHP. Fatores de risco para o desenvolvimento de crianças atendidas em Unidades de Saúde da Família, ao final do primeiro ano de vida. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2014;19(1):215-26.

Ricetto AGL, Ribeiro JD, Silva MTN, Almeida RS, Arns CW, Baracat ECE. Respiratory Syncytial Virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz J Infect Dis*. 2006;10(5):357-61.

Salomão Junior JB, Gardinassi LGA, Simas PVM, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, *et al*. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):219-24.

Secretaria de Estado da Saúde (São Paulo). Apresentação [Internet]. São Paulo: CVE- Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo “Prof. Alexandre Vranjac”; 2016 [acesso 12 Jul 2016]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/imunizacao/apresentacao>

Secretaria de Estado da Saúde (São Paulo). Resolução SS nº 249, de 13 de julho de 2007 [Internet]. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 14 Jul 2007 [acesso 12 Jun 2012]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/palivizumabe_resolucao_ss_249_13_07_07.pdf

Secretaria de Estado da Saúde (Santa Catarina). Formulário de atenção do palivizumabe. [Internet]. [acesso 19 Nov 2016]. Disponível em: http://portales.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=600%3Aprograma-de-prevencao-da-infeccao-causada-pelo-virus-sincicial-respiratorio&catid=246&Itemid=210

Secretaria de Estado da Saúde (Rio Grande do Sul). Nota técnica do palivizumabe. [Internet]. [acesso 19 Nov 2016]. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/lista/445/Sa%C3%BAde_da_Crian%C3%A7a-Norma_T%C3%A9cnica_PALIVIZUMABE

Secretaria de Estado da Saúde (Rio de Janeiro). [Internet]. [acesso 19 Nov 2016]. Disponível em: <http://www.informacaoensaude.rj.gov.br/atencao-a-saude/599-assistencia-farmaceutica/palivizumabe/2222-programa-estadual-profilaxia-vsr-palivizumabe.html>

Secretaria de Estado da Saúde (São Paulo). Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Situação Epidemiológica da influenza pandemia (H1N1) 2009 e vigilância sentinela da influenza [Internet]. São Paulo: Secretaria de Estado de Saúde; 2011 [14 de maio de 2014]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF11_INFLU2710.pdf.

Serapioni M. Avaliação da qualidade em saúde. Reflexões teórico-metodológicas para uma abordagem multidimensional. Rev Crítica Ciênc Soc. 2009;85:65-82.

Siber GR, Leombruno D, Leszczynski J, Melver J, Bodkin D, Gonin R, *et al.* Comparison of antibody concentrations and protective activity of respiratory syncytial virus immune globulin and conventional immunoglobulin. *J Infect Dis.* 1994;169(6):1368-73.

Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1501-7.

Simões EAF. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res.* 2002;3Suppl 1:S26-33.

Simões EAF. New therapeutic approaches in RSV infection: vaccines and prophylaxis? In: Oral presentation presented at European Respiratory Society Meeting [Internet]; 23 Sep 2001; Berlin, Germany [acesso 14 Maio 2014]. Disponível em: http://www.ersnet.org/ers_pp/media_player/pages/liste.asp#7

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2011 [acesso 12 Jun 2012]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf.

Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussing LM, *et al.* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354(9178):541-5.

Stralioto SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(2):155-8.

Suresh G. Impact-RSV study group report [letters to the editor]. *Pediatrics.* 1999;104(4):993-4.

Synagis (Palivizumabe) [Internet]. São Paulo: AbbVie Farmacêutica Ltda; 2014 [acesso 8 Abr 2016]. Bula do Medicamento. Disponível em: https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbviecorp/br/docs/BU_07_SYNAGIS_AGO14_VP_S.PDF.

Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, Vo PG, Mitchell I, Bradt P, *et al.* The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Respir Rev.* 2013;13(2):S1-8.

Tanaka OU, Tamaki EM. O papel da avaliação para a tomada de decisão na gestão de serviços de saúde. *Ciênc Saúde Colet.* 2012;17(4):821-8.

Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child.* 2009;94(2):99-103.

Toma TS, Venancio SI, Martins PN, Sato HK. Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório. *Bol Inst Saúde.* 2013;14(2):213-20.

van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, *et al.* Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-7.

Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, *et al.* Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2001;43(3):119-82.

Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, *et al.* Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics.* 2006;117(3 Pt 2):S52-6.

Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and

additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess.* 2011;15(5):46-58.

Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(36):iii, ix-x, 1-86.

Weber MW, Milligan P, Giadom B, Pate MA, Kwara A, Sadig AD, *et al.* Respiratory illness after severe respiratory syncytial virus disease in infancy in The Gambia. *J Pediatr.* 1999;135(6):683-8.

WelliverSr RC, Checcia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(9):2175-81.

World Health Organization. *Born too soon. The global action report on preterm LF.* Geneva: WHO; 2012.

World Health Organization. *The WHO Child Growth Standards [Internet].* Geneva: WHO; 2016 [acesso 6 Jun 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/en/>.

Anexo 1 Autorização do Conselho Nacional de Tecnologia**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE****DECLARAÇÃO**

DECLARO que tenho ciência e autorizo o Sr(a) Ivana Regina Gonçalves a coletar dados da listagem das crianças incluídas no programa de prevenção contra o vírus sincicial respiratório nos meses de março a abril, para realização do sorteio de 600 crianças para fazer parte do Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo" após aprovação do CEP.

Assinale o documento a ser consultado no Projeto de Pesquisa

listagem das crianças incluídas no programa de prevenção contra o vírus sincicial respiratório nos meses de março a abril.

Dr. Sérgio Swain Muller

Sérgio Swain Muller
Coordenador de Saúde
CCTIES

Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde

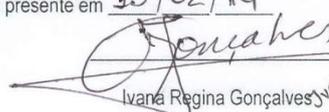
DECLARO, que tenho ciência e cumprirei as legislações abaixo relacionadas, que regulamentam o uso e manipulação de informações médicas arquivadas nas Unidades do Hospital das Clínicas.

- Constituição Federativa do Brasil (1988) – art 5º, incisos X e XIV;
- Novo Código Civil – artigo 20 e 21;
- Código Penal – artigos 153 e 154;
- Código de Processo Civil – artigos 347, 363, 406;
- Código de Defesa do Consumidor – artigo 43 e 44
- Código de Ética Médica – CFM – artigo 11, 70, 102, 103, 105, 106, 108
- Medida Provisória – 2.200-2, de 24 de agosto de 2001
- Normas da Instituição quanto ao acesso a prontuários médicos;

- Parecer CFM nº 08/2005;
- Parecer CFM nº 06/2010;
- Padrões de creditações hospitalares do Consórcio Brasileiro de Acreditação, em particular GI.2 – GI 1.12;
- Resolução da ANS (Lei nº 9.961 de 28/01/2000) em particular a RN nº 21;
- Resolução do CFM nº 1605/2000 – 1638/2002 – 1639/2002 – 1642/2002.

Por ser verdade, firmo a presente em

13/02/14


Ivana Regina Gonçalves
Enfermeira
COREN/SP - 153023



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

DECLARAÇÃO

DECLARO que tenho ciência e autorizo o Sr(a) Ivana Regina Gonçalves a coletar dados da listagem das crianças incluídas no programa de prevenção contra o vírus sincicial respiratório nos meses de março a abril, para realização do sorteio de 600 crianças para fazer parte do Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo" após aprovação do CEP.

Assinale o documento a ser consultado no Projeto de Pesquisa

listagem das crianças incluídas no programa de prevenção contra o vírus sincicial respiratório nos meses de março a abril.

Dr. Sérgio Swain Muller

Sérgio Swain Muller
Coordenador de Saúde
CCTIES

Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde

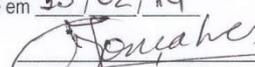
DECLARO, que tenho ciência e cumprirei as legislações abaixo relacionadas, que regulamentam o uso e manipulação de informações médicas arquivadas nas Unidades do Hospital das Clínicas.

- Constituição Federativa do Brasil (1988) – art 5º, incisos X e XIV;
- Novo Código Civil – artigo 20 e 21;
- Código Penal – artigos 153 e 154;
- Código de Processo Civil – artigos 347, 363, 406;
- Código de Defesa do Consumidor – artigo 43 e 44
- Código de Ética Médica – CFM – artigo 11, 70, 102, 103, 105, 106, 108
- Medida Provisória – 2.200-2, de 24 de agosto de 2001
- Normas da Instituição quanto ao acesso a prontuários médicos;

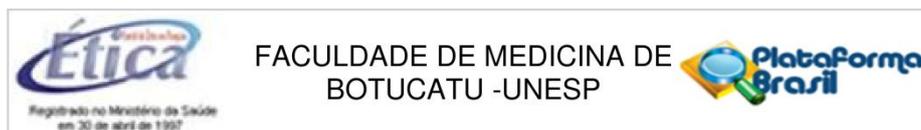
- Parecer CFM nº 08/2005;
- Parecer CFM nº 06/2010;
- Padrões de creditações hospitalares do Consórcio Brasileiro de Acreditação, em particular GI.2 – GI 1.12;
- Resolução da ANS (Lei nº 9.961 de 28/01/2000) em particular a RN nº 21;
- Resolução do CFM nº 1605/2000 – 1638/2002 – 1639/2002 – 1642/2002.

Por ser verdade, firmo a presente em

13/02/14


Ivana Regina Gonçalves
Enfermeira
COREN/SP: 133092

Anexo 2 Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo

Pesquisador: Ivana Regina Gonçalves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26737314.8.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Enfermagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 551.293

Data da Relatoria: 10/03/2014

Apresentação do Projeto:

O estudo consiste em um projeto de doutorado de Ivana Regina Gonçalves, do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, da Faculdade de Medicina de Botucatu, tendo como Orientadora a Profa. Adjunta Cristina Maria Garcia de Lima Parada e como Co-orientadora a Dra. Marli Teresinha Cassamassimo Duarte.

O estudo consiste em uma avaliação dos serviços públicos de saúde tendo como foco os programas de vacinação contra o vírus sincicial respiratório (VSR). O VSR é o principal patógeno viral causador da infecção respiratória do trato inferior (IRTI) em lactentes e crianças menores de 5 anos, representando uma das principais causas de mortalidade infantil no mundo. As infecções respiratórias associadas ao VSR geralmente ocorrem no inverno.

No Brasil a administração do imunobiológico palivizumabe é uma prática dentro do programa de políticas públicas de saúde, referenciado no documento *Palivizumabe para prevenção da infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório* - Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde, do Ministério da Saúde e a Resolução SS 249, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, de 13 de julho de 2007, que aprova as diretrizes para a prevenção da infecção pelo VSR no SUS São Paulo.

O projeto pretende avaliar os recursos materiais e disponibilidade do imunobiológico

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

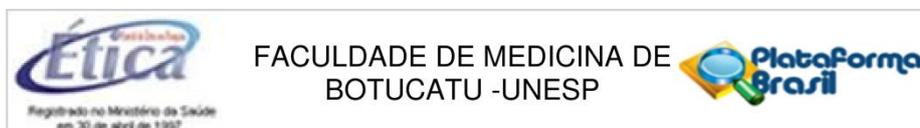
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 551.293

Especiais (CRIE) da Universidade Estadual de Campinas, do Hospital das Clínicas de Marília, do Hospital Estadual de Presidente Prudente, do Hospital Estadual Guilherme Álvaro, do Hospital de Base de São José do Rio Preto, do Hospital das Clínicas de Sorocaba, do Plano de Assistência Médico-Odontológica de Taubaté, da Universidade Federal de São Paulo, do Hospital Estadual Leonor Mendes de Barros, do Hospital Estadual de Interlagos, do CRIE do ABC, do Centro de Saúde de Araçatuba, do CRIE de Ribeirão Preto, do Hospital Estadual de Bauru, do CRIE de Botucatu.

Este é um estudo de coorte única concorrente por seis meses. Os sujeitos da pesquisa serão divididos em grupos de acordo com o seguimento da programação indicada de vacinação. Os pesquisadores pretendem incluir 600 pais ou responsáveis legais por crianças que receberão a vacina palvizumabe e 16 gestores dos locais de aplicação de vacinas. O monitoramento das crianças será realizado mensalmente por 6 meses consecutivos. Os métodos e critérios adotados na análise dos dados estão descritos adequadamente.

O projeto é relevante, pois um estudo recente mostrou que podem existir subgrupos de crianças, nos quais a administração do palvizumabe é custo-efetiva, como no caso de crianças com doença pulmonar crônica ou malformação coronária congênita. Pelo exposto no projeto, justifica-se a realização de estudos voltados à avaliação da utilização do palvizumabe. O estudo pode resultar na elaboração de estratégias melhoradas de planejamento de ações direcionadas à vacinação com palvizumabe na população infantil brasileira.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos de apresentação obrigatória constam do processo: 1. Declarações de ciência e autorização para desenvolvimento do projeto, da Diretoria da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Superintendência do Hospital das Clínicas de Botucatu, da chefia do Depto. de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu e da Secretaria de Estado de Saúde; 2. Termo de Cumprimento da Resolução 466/2012; 3. Declaração de entrega do Relatório Final de Atividades; 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e constam dois termos, um para os pais ou responsáveis legais e outro para os profissionais de saúde. Ambos os termos estão adequados e seguem as normas das Resoluções Nacionais aplicáveis.

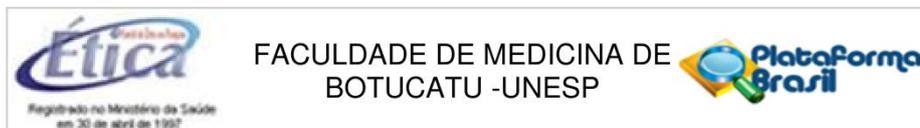
Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo a aprovação do projeto sem necessidade de envio ao CONEP.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 551.293

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião do CEP de 10/03/2014, sem necessidade de envio à CONEP.

Alertamos aos Pesquisadores (as) sobre a obrigatoriedade de apresentar ao CEP via Plataforma Brasil, o RELATÓRIO FINAL DE ATIVIDADES DO ESTUDO, tão logo o mesmo seja concluído.

BOTUCATU, 11 de Março de 2014

Assinador por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **CEP:** 18.618-970
E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Apêndice 1 Instrumento para coleta de dados com gestor dos locais de aplicação**Estabelecimento de saúde**

- () CH Sorocaba
- () CRIE ABC
- () CRIE Botucatu
- () CRIE Campinas
- () CRIE Ribeirão Preto
- () HB São José do Rio Preto
- () HC Marília
- () HE Bauru
- () HE Guilherme Álvaro
- () HM Interlagos
- () HM Leonor Mendes de Barros
- () HE Presidente Prudente
- () Instituto da Criança do Hospital das Clínicas
- () PAMO Taubaté
- () SC Araçatuba
- () UNIFESP

1. Recursos materiais

- a) Disponibilidade do palivizumabe a todas as crianças de acordo com a aplicação?
() Sim () Não
- b) Equipamento de refrigeração para estoque de imunobiológicos? () Sim () Não
- c) Caixa térmica ou equipamento de refrigeração para imunobiológicos aplicados no dia de trabalho? () Sim () Não
- d) Sala de vacinas tem objetos de decoração? () Sim () Não
- e) Há termômetro de máxima e mínima nestes equipamentos? () Sim () Não
- f) Há na sala balança infantil? () Sim () Não
- g) Apresenta impressos preconizados? () Sim () Não
- h) Seringas e agulhas de diferentes calibres? () Sim () Não
- i) Compressas de álcool à 70%? () Sim () Não

- j) As seringas e agulhas são estocadas adequadamente? () Sim () Não
- l) Há na sala de vacinação caixa rígida para descarte pérfuro-cortantes? () Sim () Não
- m) Há medicamentos/materiais para caso e choque anafilático? () Sim () Não
- n) Adota-se protocolo para uso do palivizumabe e este está disponível aos funcionários de forma impressa? () Sim () Não

2. Recursos físicos - Sala de aplicação

- a) A sala é exclusiva para aplicação de imunobiológicos? () Sim () Não
- b) A sala é de fácil acesso à população? () Sim () Não
- c) Há climatização na sala? () Sim () Não
- d) Dispõe de pia com torneira para higienização das mãos e bancada de fácil higienização? () Sim () Não
- e) Dispõe de proteção adequada contra a luz solar direta? () Sim () Não
- f) A iluminação é adequada? () Sim () Não
- g) Tamanho mínimo de 6m²? () Sim () Não
- h) Parede de cor clara, impermeável e higienizável? () Sim () Não
- i) Piso resistente, antiderrapante e higienizável? () Sim () Não
- j) Conservação adequada? () Sim () Não
- k) Limpeza adequada? () Sim () Não
- l) A limpeza geral é feita no mínimo a cada quinze dias? () Sim () Não
- m) O mobiliário da sala de vacinação apresenta boa distribuição funcional? () Sim () Não

3. Recursos humanos

- a) Equipe constituída por médico durante a aplicação da imunoglobulina? () Sim () Não
- b) Equipe constituída por técnico ou enfermeiro? () Sim () Não
- c) Presença de enfermeiro supervisor? () Sim () Não
- d) Profissional técnico-administrativo para agendamento, recepção e registro de informações? () Sim () Não
- e) Onde e quem os capacitou?

() SES/ Grupo de Vigilância epidemiológica

() Outro. Quem? _____

f) A equipe é treinada para atendimento de reações adversas? () Sim () Não

4. Processo

a) Oferta de orientação verbal sobre o palivizumabe para a mãe ou responsável?

() Sim

() Não

b) Houve busca ativa com a(s) mãe(s), referente a(s) falta(s)? () Sim () Não. Por quê? _____

c) Preenchimento do mapa de controle de temperatura ao menos duas vezes ao dia?

() Sim () Não

d) Após reconstituído o palivizumabe é conservado na temperatura entre +2 a +8 graus Celsius?

e) Doses superiores a 1,0 ml a serem administradas são divididas e aplicadas em grupos musculares distintos? () Sim () Não

f) O início das aplicações se deu um mês antes do período de sazonalidade?

() Sim () Não

g) Há realização de agendamento da próxima aplicação e registro na caderneta da criança das doses aplicadas com lote? () Sim () Não

h) Há aplicação do imunobiológico para crianças internadas? () Sim () Não

i) O profissional médico supervisiona (permanece durante) a aplicação do palivizumabe? () Sim () Não

Apêndice 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido: gestor dos postos de aplicação

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “**Avaliação do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe**”, que pretende estudar tal programa desenvolvido com crianças menores de dois anos no Estado de São Paulo.

O Sr(a) foi selecionado(a) a participar dessa pesquisa por ser responsável pela provisão e aplicação da imunoglobulina palivizumabe, conforme preconizado pela Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo.

A pesquisa conta com uma entrevista sobre as características da criança e o andamento do uso da imunoglobulina, e uma com o sr(a), destinada a obter informações sobre a estrutura deste programa em sua Instituição, bem como o processo de atenção às crianças. A entrevista durará cerca de 10 minutos.

O conhecimento da estrutura disponível e do processo de cuidado adotado permitirá avaliar o programa de uso do palivizumabe, que apesar de ter sido implantado no Estado em 2007, ainda não foi avaliado de forma sistemática.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir em nada no seu trabalho. Caso concorde em participar, você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através dos fones: (14) 3880-1608 ou 3880-1609.

Nome: _____

Assinatura: _____

Pesquisadora: Ivana Regina Gonçalves

Data: ___/___/___

Assinatura: _____

Pesquisadora: Ivana Regina Gonçalves, Ranimiro Lotufo, 593, Vila São Judas Thadeu, Botucatu. CEP: 18610-285. Fone: (14) 997185536. E-mail: ivanagoncalves@fmb.unesp.br

Orientadora: Cristina Maria Garcia de Lima Parada, Rua Manoel Deodoro Pinheiro Machado, 587, Vila Santa Terezinha, Botucatu. CEP: 18606-710. Fone: (14) 99775-3231. E-mail: cparada@fmb.unesp.br

Co-orientadora: Marli Teresinha Cassamassimo Duarte, Rua Itagiba de Moraes Pupo, 41, Jardim Alvorada, São Manuel, CEP: 18650-000. E-mail: mtduarte@fmb.unesp.br. Fone: (14) 99605-8319.

Apêndice 3- Instrumento para coleta de dados das crianças e mães/responsáveis**1) Características sócio-demográficas**

Iniciais da mãe:

Iniciais da criança:

Sexo da criança: () F () M

Data de nascimento: _____ Idade (meses): _____

Tomou imunoglobulina pali anteriormente? () não () sim. Se sim: doses: _____

Anos de aprovação escolar da mãe:

Cor/raça autoreferida pela mãe: () branca () preta () parda () outra

Idade da mãe (anos completos):

Ocupação da mãe:

Mãe com companheiro(a) () Sim () Não

Renda familiar média (em reais):

Número de pessoas que dependem desta renda:

Cuidador principal: () mãe () avó/avô

() outro - Qual? _____

Moradia de alvenaria? () Sim () Não. Qual? _____

Zona de residência: () rural () urbana

Número de moradores na residência:

Número de cômodos _____

Número de pessoas que dormem no mesmo quarto que a criança:

crianças: _____

adultos: _____

2. Amamentação

Foi amamentado com leite materno?

() Não

() Sim. Tempo Exclusivo _____ Tempo de aleitamento _____

3. Endereço

Rua/Av.: _____

Bairro: _____ Município: _____ CEP: _____

Telefones: Mãe: _____ Pai: _____ Outro: _____

4. Indicação do palivizumabe

- () Prematuro nascido com idade gestacional inferior a 28 semanas, sem Doença Pulmonar Crônica (DPC), estando com menos de 12 meses no início de sazonalidade de Virus Sincicial Respiratório (VSR);
- () Criança menor de 2 anos com DPC que necessite de tratamento nos 6 meses anteriores ao início da sazonalidade;
- () Criança menor de 2 anos com cardiopatia congênita cianótica ou cardiopatias com hipertensão pulmonar severa ou em tratamento para Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC);
- () Outros critérios informados e não caracterizados pelas indicações anteriores

5. Data de envio do formulário à farmácia de alto custo:

6. Peso e estatura

Peso e estatura da criança ao nascimento: _____ g _____ cm

Peso e estatura da criança na primeira aplicação: _____ g _____ cm

7. História de procedimento cirúrgico (qualquer)? () não () sim. Qual?

8. História de doença clínica (qualquer)? () não () sim. Qual?

9. Datas das aplicações

Primeira: _____

Segunda: _____

Terceira: _____

Quarta: _____

Quinta: _____

10. Total de doses recebidas entre março/abril a agosto de 2014: _____

11. Hospitalização

Abril: () Sim () Não

Situação de saúde da criança: _____

Maior: () Sim () Não

Situação de saúde da criança: _____

Junho: () Sim () Não

Situação de saúde da criança: _____

Julho: () Sim () Não

Situação de saúde da criança: _____

Agosto: () Sim () Não

Situação de saúde da criança: _____

12. Evolução das hospitalizações *(repetir a coleta de dados, se necessário)*

Hospitalização 1:

Período: de ___ / ___ / ___ a ___ / ___ / ___ .

Dias de hospitalização: _____

Dias de suplementação de oxigênio: _____

Frequência /permanência na UTI: _____ dias

Duração da ventilação mecânica: _____ dias

12. Motivos da hospitalização

() Pneumonia

() Insuficiência respiratória

() Outros (especificar): _____

Apêndice 4- Termo de consentimento livre e esclarecido: mães/responsáveis participantes

A senhora e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade estão sendo convidados(as) a participar de uma pesquisa chamada “**Avaliação do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe**”, que pretende estudar o uso da imunoglobulina palivizumabe, que chamaremos de vacina, para as crianças do Estado de São Paulo.

A senhora foi selecionada a participar dessa pesquisa por ser responsável por uma das crianças que receberão essa vacina.

A pesquisa conta com uma entrevista via telefone sobre as características da criança e o andamento do uso da vacina e durará cerca de 10 minutos. Está sendo realizada para que possamos conhecer as características das crianças que recebem essa vacina e seus efeitos na prevenção de doenças respiratórias nos meses do ano em que tais doenças são mais frequentes.

Caso a senhora não queira participar da pesquisa, é seu direito, e isso não vai interferir no atendimento do(a) seu(u) filho(a) ou menor sob sua responsabilidade. Mesmo que concorde em participar, você poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Pedimos a permissão, para que em caso de aceite, nossa entrevista seja gravada. Tal gravação permanecerá comigo, em sigilo, por um período de 5 anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através dos fones: (14) 3880-1608 ou 3880-1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Pesquisadora: Ivana Regina Gonçalves Data: ___/___/___

Assinatura: _____

Pesquisadora: Ivana Regina Gonçalves, Ranimiro Lotufo, 593, Vila São Judas Thadeu, Botucatu. CEP: 18610-285. E-mail: ivanagoncalves@fmb.unesp.br

Orientadora: Cristina Maria Garcia de Lima Parada, Rua Manoel Deodoro Pinheiro Machado, 587, Vila Santa Terezinha, Botucatu. CEP: 18606-710. Fone: (14) 99775-3231. E-mail: cparada@fmb.unesp.br

Co-orientadora: Marli Teresinha Cassamassimo Duarte, Rua Itagiba de Moraes Pupo, 41, Jardim Alvorada, São Manuel, CEP: 18650-000. E-mail: mtduarte@fmb.unesp.br. Fone: (14) 99605-8319