

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

**Avaliação da administração do
Palivizumabe em pacientes prematuros
no período neonatal e no seguimento
ambulatorial no primeiro ano de vida**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós Graduação em Medicina (Mestrado Profissional Associado a Residência Médica).

Ivana Dalcol Rodrigues dos Santos

Orientadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

Botucatu

2021

Ivana Dalcol Rodrigues dos Santos

**Avaliação da administração do Palivizumabe em
pacientes prematuros no período neonatal e no
seguimento ambulatorial no primeiro ano de vida**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós Graduação em Medicina
(Mestrado Profissional Associado a Residência
Médica).

Orientadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

Botucatu

2021

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

Santos, Ivana Dalcol Rodrigues dos.

Avaliação da administração do Palivizumabe em pacientes prematuros no período neonatal e no seguimento ambulatorial no primeiro ano de vida / Ivana Dalcol Rodrigues dos Santos. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Maria Regina Bentlin

Capes: 40101088

1. Recém-nascido prematuro. 2. Vírus sincicial respiratório humano. 3. Palivizumabe. 4. Displasia broncopulmonar.

Palavras-chave: Displasia broncopulmonar; Prematuridade; Vírus sincicial respiratório.

Agradecimentos

Agradeço ao meu pai, Ivan, que me ensinou a valorizar a educação e o estudo, a ser persistente e esforçada, e hoje guia meus passos de longe. À minha mãe, Ana, pelo apoio incondicional a esse projeto e todos os outros da minha vida. Aos meus irmãos, Eduardo e Lucas, que torcem por mim e se orgulham a cada novo passo dado.

Agradeço à Dra. Maria Regina, minha inspiração diária e orientadora deste projeto, por toda paciência e dedicação. Á todos os professores e médicos contratados da pediatria e neonatologia da Unesp Botucatu, por todos os ensinamentos no dia a dia da nossa profissão. Aos professores da banca, pela disponibilidade e presteza. E à FMB que me acolheu com carinho desde 2009 e se fez minha casa nos últimos 12 anos.

Agradeço às minhas amigas de residência Cristina, Érica, Gabriela, Aline e Mariana pela paciência e parceria. E às minhas amigas de vida Juliana e Thaís pelo apoio, colo e ouvidos de sempre.

Por fim, agradeço aos pacientes, que são a razão de todo estudo e trabalho, e às suas famílias pela confiança do seu maior bem a mim e à nossa equipe. Meu eterno respeito e carinho.

Sumário

	Resumo.....	5
	Abstract.....	6
1	Introdução.....	7
1.1	A infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório	7
1.2	A imunoglobulina Palivizumabe.....	10
1.3	A história do Palivizumabe e sua implantação no Brasil.....	10
1.4	A administração do Palivizumabe.....	12
2	Justificativa e perguntas do estudo	12
3	Objetivos.....	13
4	Métodos.....	13
4.1	Tipo de estudo, local e período.....	13
4.2	Aspectos éticos.....	14
4.3	Critérios de inclusão e não inclusão.....	14
4.4	Tamanho amostral.....	14
4.5	Variáveis do estudo	14
4.6	Comparação entre grupos.....	15
4.7	Protocolo de administração do Palivizumabe.....	16
4.8	Análise estatística.....	17
5	Resultados.....	17
6	Discussão.....	25
7	Conclusões.....	30
8	Referências bibliográficas.....	31
9	Anexos	34

Resumo

Introdução: O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais responsáveis por infecções respiratórias em prematuros (PT) e pacientes com doença pulmonar crônica (DPC). Existe um programa de administração do Palivizumabe (PVZ) do Ministério da Saúde (MS) para esses pacientes. **Objetivos:** Avaliar a cobertura do PVZ em PT ≤ 28 semanas de idade gestacional (IG) e/ou com DPC na internação e no seguimento ambulatorial durante o 1º ano de vida, e compará-los em 2 grupos: com e sem displasia broncopulmonar, DBP (dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós conceptual); identificar se os pacientes que receberam PVZ de acordo com a recomendação do MS (5 doses dentro do período de sazonalidade, consecutivas ou não), apresentaram infecção por VSR; determinar a incidência de re-internação por VSR e a mortalidade. **Métodos:** Estudo longitudinal, retrospectivo, realizado na Unidade Neonatal, no ambulatório de seguimento e no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais do HC, no período de 2016-19. Foram incluídos PT ≤ 28 semanas de IG ou portadores de DPC (dependência de oxigênio por 28 dias), que receberam alta da Unidade e que foram encaminhados ao ambulatório de seguimento de PT, durante o 1º ano de vida. **Variáveis:** maternas, neonatais, re-internações por infecções respiratórias e por VSR, nº de doses de PVZ previstas e recebidas durante a internação e no seguimento e morte por VSR. **Comparação entre grupos:** com e sem DBP. **Análise estatística:** descritiva e comparação entre grupos com testes paramétricos e não paramétricos, com $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 93 PT com IG e PN médios de 27sem e 6 dias e 1020g. DBP ocorreu em 52% dos casos e 11% receberam alta com oxigênio. A administração do PVZ durante a internação foi de 85% e no seguimento ambulatorial foi de 71%. O número de PT que não receberam o PVZ foi maior no grupo sem DBP (2% vs 15,5%). O esquema de 5 doses foi aplicado em 70% de ambos os grupos. A re-internação ocorreu em 28 casos, 30%, sendo 10% (9/93 casos) por VSR, sem diferença entre os grupos. 4 pacientes internaram em UTI, mas não houveram mortes. **Conclusão:** Houve menor adesão na imunização dos pacientes com PVZ no seguimento ambulatorial. PT sem DBP foram os que mais deixaram de receber a imunoglobulina. A infecção por VSR foi baixa sem diferença entre os grupos e sem mortes. Estratégias para otimizar o uso da imunoglobulina são necessárias.

Palavras chaves: Prematuridade, Displasia broncopulmonar, Vírus Sincicial Respiratório, Prevenção, Palivizumabe

Abstract

Introduction: Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most important agent of respiratory infections in premature infants (PT), patients with chronic lung disease (CLD). There is a program for administering Palivizumab (PVZ) by the Ministry of Health (MS) for these patients. **Objectives:** To evaluate the coverage of PVZ in PT ≤ 28 weeks of gestational age (GA) and/or with CLD at admission and in outpatient follow-up during the 1st year of life, and compare them into 2 groups: with and without bronchopulmonary dysplasia BPD (oxygen dependence at 36 weeks post-conceptual age); identify whether patients who received PVZ as recommended by the MS (5 doses within the seasonality period, consecutive or not) had RSV infection; determine the incidence of readmission for RSV and the mortality. **Methods:** longitudinal, retrospective study, carried out at the Neonatal Unit, at the follow-up clinic and at the Reference Center for Special Immunobiologicals of the clinical hospital Botucatu, in the period 2016-19. PT ≤ 28 weeks of GA or patients with CLD (dependence on oxygen for 28 days), who were discharged from the Unit and who were referred to the PT follow-up clinic during the 1st year of life were included. **Variables:** maternal, neonatal, readmissions for respiratory infections and RSV, number of PVZ doses predicted and received during hospitalization and in follow-up and occurrence of death for RSV. **Comparison between groups:** with and without BPD. **Statistical analysis:** descriptive and comparison between groups with parametric and non-parametric tests, with $p < 0.05$. **Results:** 93 PT with GA and birth weight (BW) of 27 weeks and 6 days and 1020g were included. BPD occurred in 52% of cases and 11% were discharged with oxygen. The administration of PVZ during hospitalization was 85% and in the outpatient follow-up it was 71%. The number of PT who did not receive PVZ was higher in the group without BPD (2% vs 15.5%). The 5-dose regimen was applied in 70% of both groups. Readmission occurred in 28 cases (30%), 10% (9/93cases) due to RSV, with no difference between groups. 4 patients were admitted to the Intensive Care Unit, but there were no deaths. **Conclusion:** There was a lower adhesion to the immunization of patients with PVZ in the follow-up. PT without BPD were the ones who most stopped receiving immunoglobulin. RSV infection was low with no difference between groups and no deaths. Strategies to optimize the use of immunoglobulin are needed.

Keywords: Prematurity, Bronchopulmonary Dysplasia, Respiratory Syncytial Virus, Prevention, Palivizumabe

1. Introdução

1.1 A infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é um dos principais causadores de infecções respiratórias em crianças em todo mundo, em especial nos menores de dois anos de idade e um dos mais importantes agentes de bronquiolite¹. Esse vírus é responsável por aproximadamente 33 milhões de internações hospitalares / ano e 59.000 mortes em crianças menores que 5 anos, em todo mundo, mas principalmente nos países de baixa renda, com 45% das mortes ocorrendo nos primeiros 6 meses de vida².

No Brasil, a prevalência de infecções por VSR em crianças varia de 7,7% a 77,6% em função da região, da sazonalidade, do método de detecção do vírus e de critérios de inclusão nos estudos³⁻⁶. A mortalidade também é variável em torno de 1,5 a 4% em crianças menores que 3 anos de idade⁶.

Alguns fatores são considerados de risco para a maior gravidade e hospitalização pelo VSR entre eles a idade menor que 6 meses de vida, a prematuridade especialmente os menores que 32 semanas de idade gestacional, a presença de doença pulmonar crônica ou de malformação cardíaca congênita. Nesses pacientes, a maior associação com gravidade se deve à imaturidade do sistema imune, baixa transferência de anticorpos maternos, menor calibre de vias aéreas e a baixa reserva energética, além da hiper-reatividade brônquica e hipertensão pulmonar. Soma-se a isso também o desmame precoce, as infecções de repetições, o uso de corticoide pós natal^{7,8}.

Por ser um vírus altamente contagioso e muito prevalente, as infecções costumam ocorrer em surtos, principalmente nos meses de outono e inverno^{9,10}. Porém, sendo o Brasil um país tropical e de grande extensão, esse período de sazonalidade pode ser diferente em cada região ou estado, começando antes ou persistindo por mais tempo. No Estado de São Paulo, a circulação do vírus parece ser maior entre os meses de março e julho^{10,11}.

O VSR pertence à família *Paramyxoviridae*, do gênero pneumovírus. Esse vírus está envolto por uma cadeia simples de RNA, e é composto por bicamada lipídica com glicoproteínas F e G em sua estrutura^{10,11}. A proteína F, comum nos subtipos de VSR A e B, apresenta seis antígenos locais que induzem a produção de anticorpos. Também é o sítio de ligação viral, por onde ocorre a fusão entre o vírus e as membranas celulares do

hospedeiro¹². A proteína F é o ponto crucial para o desenvolvimento de vacinas, anticorpos monoclonais e de antivirais¹³. A proteína G por sua vez participa da adesão e replicação viral¹².

A transmissão do vírus se dá pelo contato direto com as secreções respiratórias de pessoas contaminadas, ou indireto, através de superfícies ou objetos contaminados. O vírus atinge o organismo através da membrana mucosa dos olhos, boca e nariz ou pela inalação de gotículas de tosse ou espirro. O tempo de sobrevivência do VSR nas mãos é de menos de 1 hora, no entanto, em superfícies duras e não porosas pode persistir por até 24 horas. O período de incubação varia de quatro a cinco dias. O vírus se replica na nasofaringe e o período de excreção viral pode variar de 2 a 8 dias ou até a melhora clínica. Em recém-nascidos, lactentes jovens e pacientes imunocomprometidos a disseminação do vírus pode persistir por períodos prolongados, de até 3 a 4 semanas⁷.

A infecção ocorre quando o vírus atinge a mucosa da orofaringe e nasofaringe, iniciando a inflamação da mucosa respiratória com descamação das células epiteliais respiratórias, edema da superfície mucosa e aumento da reatividade da musculatura lisa da via aérea. A partir dessa fase, aparecem os sinais e sintomas respiratórios como rinorreia, tosse, inapetência, febre, taquidispnéia, sibilos, crepitações, roncos e tempo de expiração prolongado. Nos casos graves há hipóxia e hipercapnia¹¹.

O diagnóstico da infecção do trato respiratório inferior é realizado a partir da história clínica e do exame físico do paciente. A confirmação é feita com a identificação do vírus, que é especialmente importante nos casos de pacientes imunocomprometidos e nos casos de maior gravidade, pois pode auxiliar no manejo clínico, orientar a terapia antiviral quando detectado outros vírus (por exemplo Influenza), estabelecer medidas de isolamento e reduzir o uso excessivo de antibióticos^{7,14}.

Atualmente existem ao menos quatro métodos diagnósticos para o VSR: isolamento viral em cultura de tecido, detecção de antígenos virais, detecção de sequência de ácidos nucleicos específicos, e métodos sorológicos⁷. O isolamento do vírus em cultura de tecido, que por muito tempo foi considerado padrão ouro, apresenta alta especificidade, porém o resultado pode demorar de 3 a 7 dias, tem maior custo e é de mais difícil realização. A detecção de antígenos virais pode ser realizada por imunofluorescência direta ou indireta e teste de detecção antigênica rápida. A imunofluorescência direta apresenta melhor

acurácia, resultado rápido, porém exige maior habilidade técnica; o teste de detecção antigênica rápida em aspirado de nasofaringe como os ensaios de imunoabsorção enzimática ou ensaios imunocromatográficos apresentam boa sensibilidade em lactentes e crianças e resultados muito rápidos, em até 10 minutos, permitindo intervenções precoces. Embora esses testes ainda não sejam utilizados de forma rotineira no Brasil, podem ser úteis no diagnóstico. A detecção de sequências de ácidos nucleicos específicos por ensaios de amplificação, principalmente por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), apresenta alta sensibilidade e resultado rápido, inclusive em crianças maiores e adultos, e são reconhecidos como teste de escolha para o diagnóstico. Estes testes estão disponíveis em PCR multiplex capazes de detectar não só o VSR, mas outros vírus respiratórios. E por fim, os testes sorológicos são importantes para estudos epidemiológicos, porém não são úteis para o diagnóstico precoce da infecção^{7,15,16}

Não há tratamento específico para esta infecção e as medidas de suporte são sempre recomendadas. Para pacientes em tratamento domiciliar deve ser orientado antitérmico quando necessário, lavagem nasal com solução salina, alimentação e hidratação adequadas, higienização das mãos, evitar tabagismo passivo, orientação de sinais de alerta. Devem ser internados os pacientes que evoluam com episódios de apneia, desconforto respiratório, piora do estado geral, cianose, prematuros nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional e menores de 3 meses de idade cronológica, paciente em situação de vulnerabilidade social e com difícil acesso à serviços de saúde⁷. Em regime de internamento, o paciente poderá necessitar de hidratação endovenosa ou via oral e assistência ventilatória; a nebulização com salina hipertônica pode ser considerada; não são recomendadas a utilização de salbutamol, corticosteroides sistêmicos e nebulização com epinefrina. Os antibióticos são indicados apenas se houver coinfeção bacteriana confirmada ou forte suspeita da mesma¹⁴

A prevenção da infecção pelo VSR se faz por meio de medidas como a higienização das mãos antes e após contato com os pacientes e objetos próximos a ele, da menor exposição de lactentes e crianças saudáveis à indivíduos doentes, redução da exposição das crianças à fumaça de tabaco ou outras substâncias que piorem o quadro de inflamação pulmonar, da manutenção do aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de vida e das orientações de educação em saúde sobre contágio e prevenção da doença. Para bebês considerados de alto

risco para maior morbimortalidade relacionada ao VSR, existe a profilaxia com o anticorpo monoclonal Palivizumabe^{7,14}.

1.2.A imunoglobulina Palivizumabe

O Palivizumabe é um anticorpo monoclonal, único licenciado e disponível no mercado até o momento, produzido por tecnologia recombinante, que age contra o sítio antigênico II, presente na glicoproteína F do vírus, e assim tem ação de neutralizar e inibir o processo de fusão do vírus à célula epitelial respiratória, impedindo a introdução do genoma viral no citoplasma celular e sua replicação^{9,10,17}. Dessa forma, o Palivizumabe gera imunização passiva o que faz com que a criança não tenha infecção ou tenha uma apresentação clínica mais branda ao ser infectada pelo antígeno viral¹⁸.

Diferentemente das vacinas, o Palivizumabe não é imunogênico, não interage com células do sistema imunológico e não induz memória imunológica, sendo necessária sua aplicação de forma recorrente no período de sazonalidade. Como atua diretamente contra o vírus, e não nas células respiratórias ou imunológicas, os efeitos adversos são raros e não graves¹⁷.

Estudos apontam uma boa resposta da imunoglobulina na prevenção à infecção pelo VSR e sua gravidade, entre eles uma revisão sistemática publicada em 2017 com mais de 15.000 crianças consideradas de risco para infecção pelo VSR, como prematuros com idade gestacional ≤ 35 semanas, pacientes com doença pulmonar crônica ou pacientes com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica. A revisão sistemática mostrou que o uso do Palivizumabe evitou mortes, reduziu as hospitalizações por VSR, reduziu o tempo de internação em enfermaria e a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva¹⁹.

1.3 A história do Palivizumabe e sua implantação no Brasil

Os Estados Unidos (EUA) foram o primeiro país a instituir o uso da imunoglobulina em prematuros e em pacientes com doença pulmonar crônica em 1998, a partir do estudo IMPact, um ensaio clínico multicêntrico, conduzido em 139 serviços dos EUA, Reino Unido e Canadá, de 1996 a 1997. O estudo mostrou boa eficácia da imunoglobulina em prematuros ≤ 35 semanas e em pacientes com doença pulmonar crônica, com taxa de

hospitalização de 4,8% no grupo de imunoglobulina comparado a 10,6% no grupo placebo²⁰.

Em função do seu alto custo, em 2014 a Academia Americana de Pediatria limitou a indicação do Palivizumabe para bebês prematuros nascidos com menos de 29 semanas de idade gestacional, prematuros < 32 semanas com doença pulmonar crônica e bebês menores de 12 meses com cardiopatia congênita. Dessa forma, bebês prematuros com idade gestacional entre 29 e 34 semanas sem doença pulmonar crônica deixaram de receber a imunoglobulina. Após essa recomendação, entretanto, observou-se aumento nas hospitalizações por VSR em bebês nessa faixa de idade gestacional ao nascimento, além do aumento na administração de oxigênio suplementar, da admissão em UTI, do uso de ventilação mecânica, do tempo de hospitalização e consequentemente das despesas hospitalares¹³.

No Brasil, o Palivizumabe foi aprovado e registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1999. Desde então a imunoglobulina é utilizada na prevenção da infecção respiratória pelo VSR nos pacientes prematuros, portadores de doença pulmonar crônica e com cardiopatia congênita²¹. Em 2001, estudo prospectivo realizado em São Paulo mostrou que os vírus eram os principais responsáveis por hospitalizações de crianças com infecção do trato respiratório inferior, sendo o VSR isolado em mais de 50% dos casos⁴. Com a alta prevalência do VSR, muitos serviços começaram a utilizar o Palivizumabe de forma não consensual. Em 2006, pesquisa realizada com dados de ações judiciais mostrou que essa imunoglobulina era a 8ª medicação mais solicitada nesses processos e não havia critérios clínicos estabelecidos para o seu uso²². Em função da alta demanda e do alto custo do medicamento, fez-se necessário a implantação de diretrizes para o uso no Sistema Único de Saúde (SUS). Em julho de 2007, a Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (SES-SP) aprovou a Norma Técnica que instituiu o uso do Palivizumabe fundamentado nas recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria à época⁸.

A partir dessa Resolução o Estado de São Paulo definiu que o Palivizumabe seria fornecido e aplicado apenas durante o período de sazonalidade do VSR (inicialmente entre abril a agosto), para crianças menores de 1 ano, nascidas com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas, após a alta hospitalar, e para crianças menores de 2 anos portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica ou com doença pulmonar crônica da prematuridade que necessitaram

de tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade. Desde então, há uma demanda crescente por esse medicamento⁸.

Em 2012 a SES-SP investia em torno de 34 milhões de reais no Programa do Palivizumabe, uma vez que um frasco do medicamento custava na época R\$ 4210,00 e cada criança recebia em média 2 a 3 frascos. Foi então solicitado um Parecer Técnico Científico (PTC) junto ao Instituto da Saúde objetivando uma revisão sobre as indicações e a efetividade do anticorpo. Com a análise de mais de 20 estudos sobre o tema, O PTC concluiu que a imunoglobulina é eficaz na prevenção de internações em criança de alto risco, que os eventos adversos são raros e que não havia um consenso em relação ao custo-efetividade pois os valores e aplicações diferiam entre os países e faltavam estudos nacionais para a avaliação do custo no Brasil⁸.

A Portaria nº 522 do Ministério da Saúde, publicada em 2013, implantou então o Programa do Palivizumabe no SUS, o qual manteve os critérios necessários para o recebimento da medicação e instituiu que recém-nascidos e crianças hospitalizadas no período de sazonalidade deveriam receber a imunoglobulina ainda durante a internação, sendo as doses subsequentes programadas para o intervalo de 30 dias, até completar as cinco doses, objetivando uma maior cobertura e menor falha da prevenção⁸.

1.4 A administração do Palivizumabe

Até o momento o Palivizumabe é uma medicação de alto custo, e as doses ambulatoriais são administradas em Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), para onde são encaminhados os pacientes após a alta hospitalar. Estudos tem avaliado as falhas na administração da imunoglobulina e a associação com internações e infecções respiratórias por VSR. Um deles mostrou que três erros são frequentes e guardam relação direta com a falha na administração do anticorpo: a não administração em crianças internadas, a não aplicação no mês anterior à sazonalidade e a ausência de busca ativa de pacientes faltosos. A falta de agilidade na obtenção da medicação, assim como da autorização pelo CRIE também são pontuados como responsáveis por falhas na administração das doses recomendadas^{23,24}.

2. Justificativa e pergunta do estudo

Em 2017 prematuros extremos e/ou com doença pulmonar crônica acompanhados no ambulatório de seguimento de prematuros, da Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC FMB) – UNESP, que haviam recebido

Palivizumabe, apresentaram infecção respiratória por VSR. Considerando que tal infecção é frequente e grave, e que a administração da imunoglobulina é importante para proteção contra a doença, chamou a atenção o fato de haverem prematuros infectados. A partir disso, iniciou-se este estudo, com objetivo de avaliar se a administração da imunoglobulina está sendo realizada de forma adequada no serviço, durante a internação e durante o seguimento ambulatorial, com foco no primeiro ano de vida.

Assim, esse estudo foi proposto para responder as seguintes perguntas:

Perguntas:

- Está ocorrendo falhas na administração das doses de Palivizumabe nos prematuros internados na Unidade Neonatal e no seguimento ambulatorial, no primeiro ano de vida?
- Pacientes que recebem Palivizumabe de acordo com o Programa do Ministério da Saúde estão desenvolvendo infecção por VSR?

3. Objetivos

- Avaliar a falha na administração do Palivizumabe em prematuros ≤ 28 semanas de idade gestacional e/ou com doença pulmonar crônica durante a internação na Unidade Neonatal e no seguimento ambulatorial, no primeiro ano de vida, e compará-los em dois grupos: com e sem displasia broncopulmonar.
- Identificar se os pacientes que receberam o Palivizumabe de acordo com o programa do Ministério da Saúde desenvolveram infecção por VSR.
- Determinar nesses pacientes a incidência de internação por VSR e a sua mortalidade.
- Elaborar um e-book educativo para pais e familiares sobre o VSR e sua gravidade.

4. Métodos

4.1. Tipo de estudo, local e período

Estudo longitudinal, parte retrospectiva (2016 e 2017) e parte prospectiva (2018 e 2019), realizado na Unidade Neonatal, no ambulatório de seguimento de prematuros de muito

baixo peso e no CRIE do HC FMB – UNESP, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019.

A Unidade Neonatal é considerada centro terciário, de referência para assistência a recém-nascidos de alto risco de regiões pertencentes ao Departamento Regional de Saúde VI, do Estado de São Paulo, e atende exclusivamente pelo SUS. A UTI Neonatal terciária possui 17 leitos e a Unidade de Cuidados Intermediários 15 leitos para atender essa região. O ambulatório de seguimento de prematuros de muito baixo peso ao nascer atende uma vez por semana, cerca de 10 pacientes por manhã, e segue os pacientes encaminhados ao ambulatório da alta até os 18 anos de vida, com apoio de equipe multidisciplinar em todos os dias de atendimento.

4.2. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC FMB UNESP (CAAE: 16658719.5.0000.5411) (Anexo 1) com emenda para ampliação do número de pacientes incluídos.

4.3. Critérios de inclusão e não inclusão

Foram incluídos prematuros ≤ 28 semanas de idade gestacional ou portadores de doença pulmonar crônica, definida como dependência de oxigênio por 28 dias, nascidos ou não no Serviço, que receberam alta da Unidade Neonatal e que foram encaminhados ao ambulatório de seguimento de prematuros, durante o primeiro ano de vida. Não foram incluídos os casos de óbito durante a internação na Unidade e as transferências sem seguimento.

4.4 Tamanho amostral

Foram incluídos todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão no período, totalizando 93 pacientes.

4.5 Variáveis do estudo

Maternas, do parto e neonatais: procedência, realização de pré-natal, tipo de parto, idade gestacional em semanas definida pela melhor estimativa obstétrica (ultrassom obstétrico realizado no primeiro trimestre de gestação ou data da última menstruação desde que não houvesse dúvidas, que o ciclo fosse regular e que não houvesse uso de anticoncepcional)

ou avaliação somatoneurológica pelo método de *New Ballard*²⁵, peso de nascimento em gramas, sexo, Apgar de primeiro minuto ≤ 3 e quinto minuto < 7 ;

Morbidades e procedimentos: síndrome do desconforto respiratório (diagnóstico clínico e radiológico); terapia de reposição de surfactante; persistência de canal arterial diagnosticada pela ecocardiografia a despeito de tratamento; infecção precoce (até 3 dias de vida) ou tardia (após esse período) independente da identificação de agente etiológico em culturas de líquidos estéreis; doença pulmonar crônica definida como a dependência de oxigênio com 28 dias de vida, displasia broncopulmonar definida como a dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós-conceptual, uso de ventilação mecânica invasiva e não invasiva (CPAP nasal e/ou pressão positiva por ventilação nasal intermitente), tempo de internação em UTI e de internação hospitalar, uso de oxigênio na alta hospitalar.

Relacionadas ao Palivizumabe: número de doses de Palivizumabe previstas e recebidas durante a internação e no seguimento ambulatorial (considerando a sazonalidade) durante o primeiro ano de vida, internações por infecções respiratórias, ocorrência da infecção por VSR que no serviço é confirmada pela realização de teste rápido por imunocromatografia em secreção respiratória (lavado nasal), internação em UTI e óbito durante a internação por VSR.

O esquema completo foi considerado como sendo o número total de 5 doses previstas e recebidas dentro da sazonalidade de acordo com a idade cronológica

A escolha pelo 1º ano de vida ocorreu em função da recomendação de que para a segunda sazonalidade, a indicação da imunoglobulina estaria restrita aos portadores de doença pulmonar crônica que tivessem recebido tratamento de suporte como o uso de corticoide, diurético ou suplemento de oxigênio durante os seis últimos meses, antes do início da segunda sazonalidade do VSR²⁶. Como nem todas as crianças receberiam a imunoglobulina no 2º ano de vida, e considerando que o 1º ano é o mais crítico em relação à internações, optamos por avaliar apenas o 1º ano de vida. Os bebês com cardiopatia congênita também não foram selecionados para o trabalho pois não são seguidos no ambulatório de seguimentos de prematuro do serviço.

4.6 Comparação entre grupos

Os pacientes foram comparados quanto a presença ou não de DBP, por serem aqueles com DBP os pacientes de maior risco para infecções respiratórias em curto e médio prazo.

4.7 Protocolo de administração do Palivizumabe no Serviço

(Ministério da Saúde) – Portaria nº 522, de 13 de maio de 2013⁸

O Palivizumabe foi aplicado no serviço seguindo o protocolo do Ministério da Saúde, sendo considerado o esquema completo as cinco doses previstas no período de sazonalidade do vírus sincicial respiratório.

- Crianças com menos de 1 ano de idade que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas.

- Crianças com até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

Posologia: dose de 15mg/Kg de peso corporal, administrado intramuscular, uma vez por mês durante o período de maior prevalência do VSR previsto na respectiva comunidade, no total de, no máximo, cinco aplicações mensais consecutivas. A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período sazonal do VSR, preferencialmente 1 a 2 dias antes da alta, e as doses subsequentes devem ser administradas com intervalo de 30 dias, dentro do período de sazonalidade.

Em 2016 a imunoglobulina foi aplicada entre os meses de março a julho, e de 2017 a 2019 o início ocorreu em fevereiro, um mês antes da sazonalidade. Assim, os recém-nascidos que preencheram os critérios para receber o Palivizumabe, de acordo com a data de nascimento e de alta, poderiam receber as doses ainda internados, ou apenas no seguimento ambulatorial, ou ainda parte das doses internados e outra parte das doses após a alta, de forma a completar o esquema.

Os pacientes foram identificados no livro de registros da Unidade Neonatal e as variáveis obtidas do banco de dados da Unidade e do prontuário do paciente. As informações sobre infecções respiratórias, internações pós alta, detecção do VSR em secreção respiratória (lavado nasal) também foram obtidas dos atendimentos pediátricos realizados no HC FMB

no prontuário eletrônico. Foram consideradas as internações ocorridas no HC FMB, mas foram registradas eventuais internações ocorridas em outros hospitais quando informadas pelos pais ou responsáveis durante as consultas no ambulatório de seguimento. Os dados referentes à administração do Palivizumabe foram obtidos junto ao CRIE do HC FMB UNESP.

4.8 Análise estatística

Análise descritiva com cálculo de média e desvio padrão, mediana e percentis e cálculo percentual. A comparação entre grupos foi realizada com testes paramétricos e não paramétricos, com significância estatística em 5%.

5. Resultados

No período de janeiro 2016 a dezembro de 2019, foram internados 1421 pacientes na UTI Neonatal do HC FMB – UNESP. Destes, 357 eram prematuros de muito baixo peso ao nascer ($\leq 1500\text{g}$) e 93 preencheram os critérios de inclusão (figura 1). Não tivemos no período, prematuros com mais de 1500g que preencheram os critérios de inclusão.

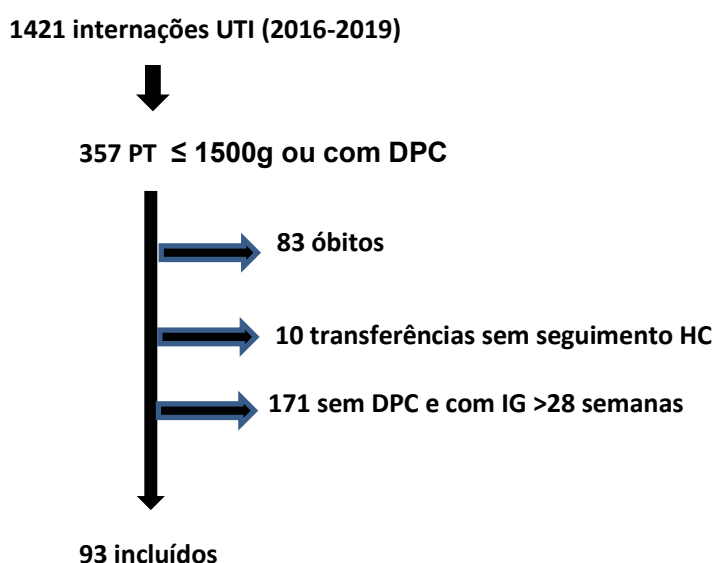


Figura 1. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo no período de 2016 a 2019.

As mães dos pacientes incluídos foram procedentes de 28 cidades da região, sendo 33% de Botucatu. Mais de 90% delas realizaram pré-natal, em torno de 60% foram submetidas à cesariana. As tabelas 1 e 2 mostram as características dos prematuros incluídos, que apresentaram alta frequência de morbidades, do uso de ventilação mecânica, alto percentual de displasia broncopulmonar e de alta hospitalar com oxigênio domiciliar.

Tabela 1. Dados do parto e dos recém-nascidos incluídos no estudo.

Dados Neonatais	N: 93
Apgar 1º min ≤ 3 (%)	34 (36,5)
Apgar 5º min < 7 (%)	24 (26)
Sexo masculino (%)	49 (53)
PN (média ± dp)	1020g ±240g
IG (média ± dp)	27s 6d ±1s 4d

Min: minuto; PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; s: semanas; d: dias; dp: desvio padrão.

Tabela 2. Morbidades e procedimentos dos recém-nascidos incluídos no estudo.

Variáveis	N: 93
SDR (%)	88 (95)
TRS (N 88) (%)	72 (82)
PCA (%)	41 (44)
Infecção (%)	74 (79,5)
VM (%)	78 (84)
VNI exclusiva (%)	15 (16)
Dependência O2 - 28 dias (%)	75 (81)
Dependência O2 - 36 sem (%)	48 (52)
O2 domiciliar (%)	10 (11)
Dias internação UTI	46 (14-184)*
Dias internação hospitalar	63 (36-300)*

SDR: síndrome do desconforto respiratório; TRS: terapia de reposição de surfactante; N 88: pacientes com SDR; PCA: persistência do canal arterial, VM: ventilação mecânica; VNI: ventilação não invasiva; O2: oxigênio; UTI: unidade de terapia intensiva; dp: desvio padrão. *Mediana (mínima; máxima)

Comparação entre grupos

A comparação entre os grupos de pacientes com DBP (dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós conceptual) e sem DBP mostrou que aqueles com DBP foram menores em peso de nascimento e idade gestacional (tabela 3), apresentaram mais

morbidades, foram submetidos mais frequentemente a ventilação mecânica e tiveram um maior tempo de internação (tabela 4).

Tabela 3. Comparação dos dados do parto e dos recém-nascidos de acordo com os grupos G1 (com displasia broncopulmonar) e G2 (sem displasia broncopulmonar).

Dados Perinatais	G1 (N: 48)	G2 (N: 45)	P
Parto cesárea (%)	27 (56)	28 (62)	0,708 [#]
Apgar 1º min ≤ 3 (%)	20 (42)	14 (31)	0,400 [#]
Apgar 5º min < 7 (%)	13 (29)	11 (24)	0,812 [#]
Sexo masculino (%)	24 (50)	25 (55,5)	0,743 [#]
PN (md, p25;p75)	890g (770;1045)	1100g (980;1232)	<0,001*
IG (md, p25;p75)	27s4d (26s;29s)	28s2d (27s4d; 28s5d)	0,05*

Min:minuto; PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; s: semanas; d: dias; md: mediana; p:percentil;

[#]Qui-quadrado; *Mann-Whitney

Tabela 4. Comparação das morbidades e procedimentos dos recém-nascidos de acordo com os grupos G1 (com displasia broncopulmonar) e G2 (sem displasia broncopulmonar).

Variáveis	G1 (N: 48)	G2 (N: 45)	P
SDR (%)	47 (98)	41 (91)	0,194 *
TRS (%)	43 (91,5)	29 (71)	0,025 [#]
PCA (%)	28 (58)	13 (29)	0,008 [#]
Infecção (%)	45 (94)	29 (64)	0,001 [#]
VM (%)	46 (96)	32 (71)	0,003 [#]
VNI exclusiva (%)	2 (4)	13 (29)	0,003 [#]
Dias internação UTI (md, p25-p75)	54,5 (46-68,5)	32(24,5-43)	<0,001**
Dias internação hospitalar (md, p25-p75)	83 (65-94)	50 (43,7-61,2)	<0,001**

SDR: síndrome do desconforto respiratório; TRS: terapia de reposição de surfactante; PCA: canal arterial, VM: ventilação mecânica; VNI: ventilação não invasiva; UTI: unidade de terapia intensiva; md: mediana.

[#] Qui quadrado; * Teste exato de Fisher; ** Mann-Whitney (p25-p75).

Administração do Palivizumabe

Segundo os critérios de administração da imunoglobulina, incluindo a sazonalidade entre os anos de 2016 a 2019, 55 pacientes deveriam receber ao menos uma dose durante a internação e 91 ao menos uma dose durante o seguimento ambulatorial. Entre os 55 prematuros que deveriam receber imunoglobulina durante a internação, 8 (14,5%) não receberam as doses previstas. Ao se avaliar o número de doses que cada paciente deveria receber internado e sua respectiva falha, observa-se que o maior percentual de falhas ocorreu quando era possível o recebimento de apenas uma dose (22%). Pacientes que deveriam receber quase a totalidade das doses (4 e 5 doses) durante a internação, não apresentaram perdas nas doses administradas (figura 2).

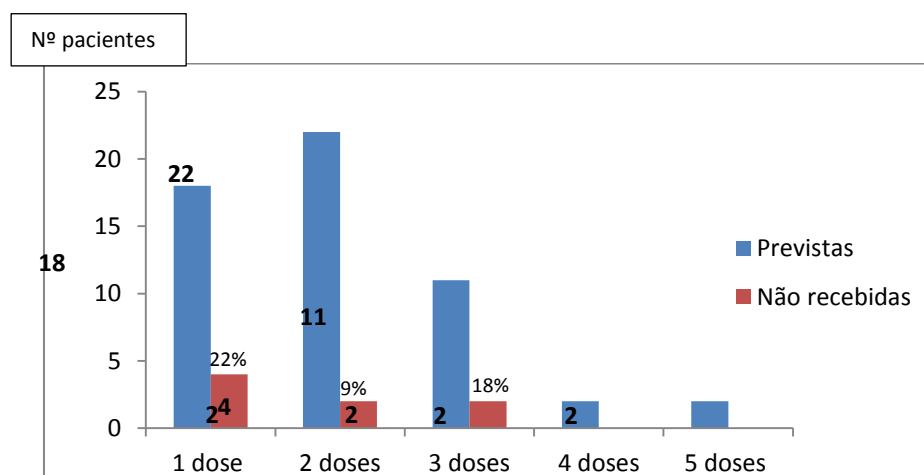


Figura 2. Número de doses previstas e recebidas em pacientes elegíveis durante internação (N= 55)

Entre os 91 pacientes elegíveis para o recebimento ambulatorial, 26 (28,5%) não receberam todas as doses previstas. Nessa situação, o maior percentual de falhas ocorreu quando se fez necessário um número maior de doses (4 ou 5), atingindo 37% de falhas, conforme indicado na figura 3.

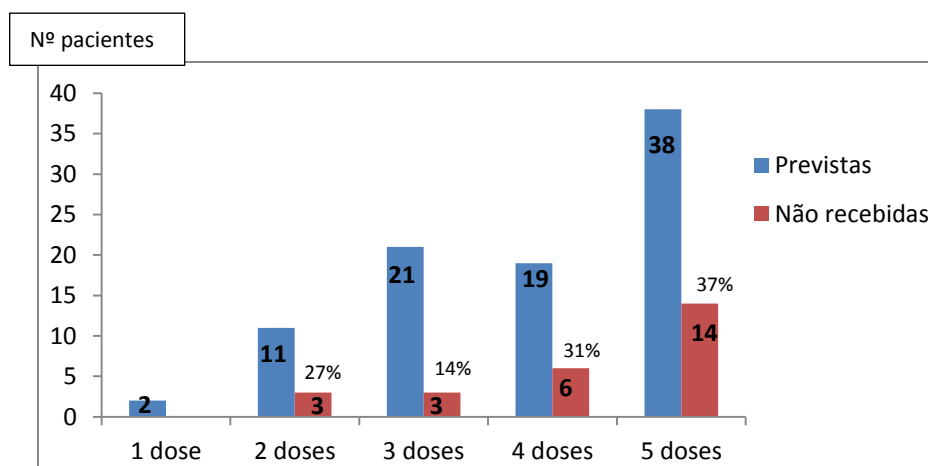


Figura 3. Número de doses previstas e recebidas em pacientes elegíveis no seguimento ambulatorial (N= 91)

O esquema completo de 5 doses foi administrado em aproximadamente 2/3 dos pacientes. Dentre os oito que não receberam nenhuma dose prevista, um deles deveria ter recebido a primeira dose ainda internado, e os outros sete deveriam receber todas as doses ambulatorialmente (figura 4).

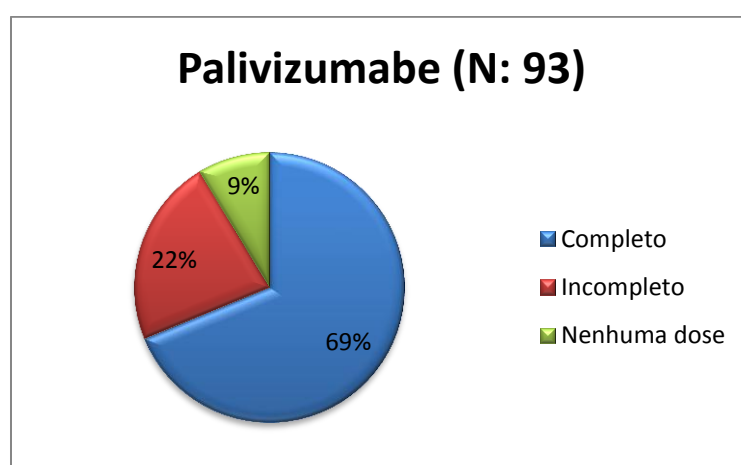


Figura 4: Esquema de administração de Palivizumabe nos pacientes elegíveis (N= 93).

A figura 5 mostra o número de prematuros elegíveis para receber o Palivizumabe na internação e no seguimento ambulatorial, em comparação com o número dos pacientes que de fato receberam as doses indicadas. Embora o percentual de administração tenha sido maior durante a internação quando comparado com o ambulatorial, não houve diferença estatística entre eles ($p=0,082$).

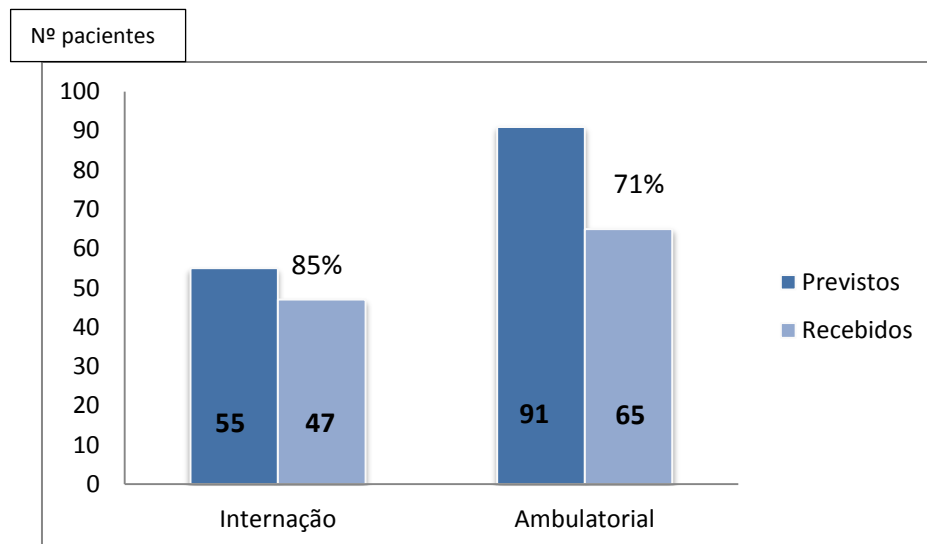


Figura 5: Número de pacientes que deveriam receber e que receberam o Palivizumabe durante internação e no seguimento ambulatorial.

A figura 6 mostra a porcentagem de pacientes que receberam as doses indicadas de forma completa a cada ano do estudo. Em 2018 houve uma menor administração do número de doses nos pacientes internados, mas com recuperação em 2019 chegando a 100% de aplicação após os primeiros resultados e durante este estudo. Quanto ao seguimento ambulatorial observa-se uma queda na administração em 2018 permanecendo nesse mesmo patamar em 2019.

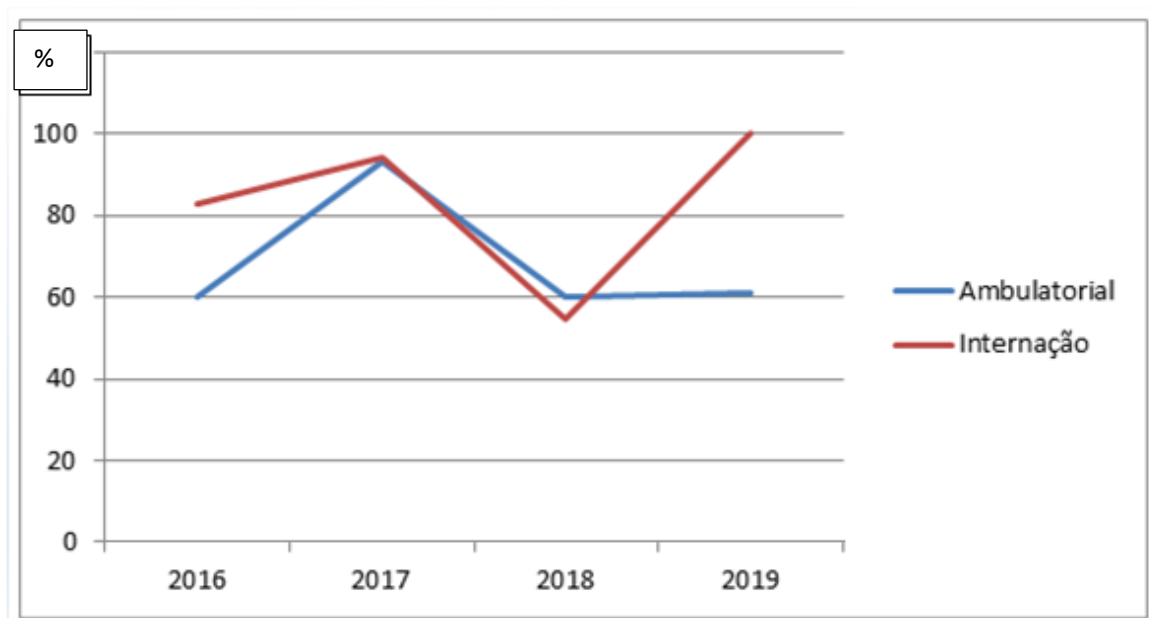


Figura 6: Porcentagem dos pacientes que tiveram todas as doses previstas recebidas durante a internação e no seguimento ambulatorial em função do ano.

As re-internações pós alta por problemas respiratórios no primeiro ano de vida foram investigadas e ocorreram em 30% dos pacientes (n=28). Dessas, 7 (7,5%) foram em consequência do VSR. A internação em UTI ocorreu em 3 casos (3/28=10%), todos VSR positivos. O VSR foi responsável por 25% das internações hospitalares (7/28), conforme figura 7. Ocorreram ainda mais 2 casos de VSR durante a internação na Unidade Neonatal em pacientes que já estavam sendo imunizados, e um deles estava na Unidade de Cuidados Intermediários e precisou de internação na UTI. Dessa forma, 9 (10%) entre 93 pacientes do estudo apresentaram infecção confirmada por VSR, mas sem ocorrência de óbitos, e do total de 4 pacientes que foram internados na UTI, três eram do grupo com displasia broncopulmonar.

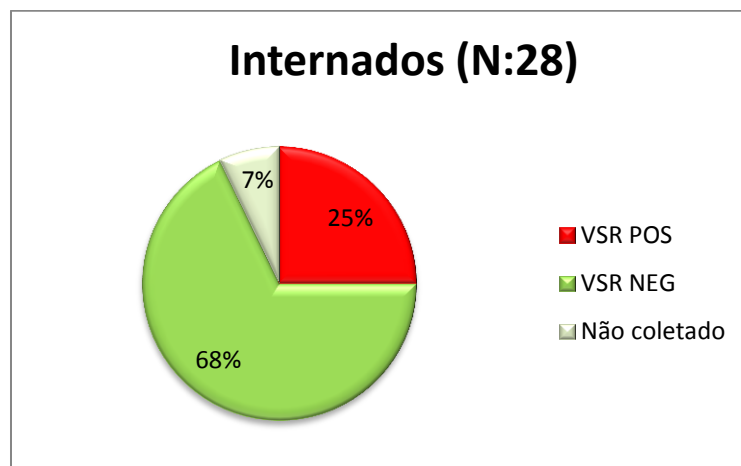
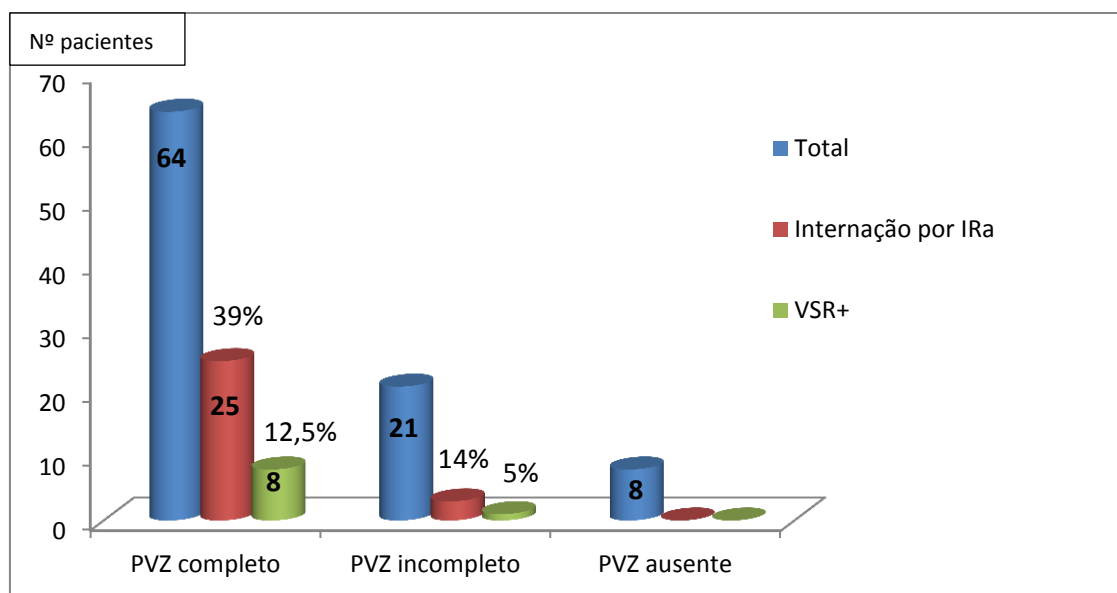


Figura 7. Pacientes elegíveis internados no primeiro ano de vida por insuficiência respiratória. (N=28)

A figura 8 mostra a associação entre a imunização com Palivizumabe e as internações por VSR. Dentre os 64 pacientes que receberam o esquema completo de Palivizumabe, 8 (12,5%) apresentaram infecção por VSR, e dentre os 29 que não receberam ou o receberam de forma incompleta, esse percentual foi de 3,4%, porém sem diferença estatística ($p=0,265$).



PVZ:palivizumabe; VSR:vírus sincial respiratório;Ira: insuficiência respiratória aguda

Figura 8. Administração de Palivizumabe e a associação com internações por VSR.

Quando avaliados em função dos grupos (com e sem displasia broncopulmonar), aqueles sem DBP foram os que mais deixaram de receber a imunização pelo Palivizumabe, enquanto os displásicos, apesar de serem menores em peso e idade gestacional e de terem mais morbidades, não apresentaram diferenças em relação a re-internações e infecções por VSR (Tabela 5).

Tabela 5. Administração de Palivizumabe em pacientes elegíveis e internações por VSR no primeiro ano de vida, de acordo com os grupos G1 (com displasia broncopulmonar) e G2 (sem displasia broncopulmonar).

	G1	G2	P
	(N: 48)	(N: 45)	
Palivizumabe completo (%)	33 (69)	31 (69)	0,834 [#]
Palivizumabe incompleto (%)	14 (29)	7 (15)	0,187 [#]
Sem Palivizumabe (%)	1 (2)	7 (15,5)	0,027*
Internações por IRA (%)	17 (35)	11 (24)	0,354*
VSR + (%)	6 (12,5)	3 (7)	0,488*
VSR +, Esquema completo (%)	5/33 (15)	3/31 (10)	0,709*

VSR +, Esquema incompleto (%)	1/14 (7)	0/7	1,000*
--------------------------------------	-----------------	------------	---------------

IRA: insuficiência respiratória aguda; VSR: Vírus Sincicial Respiratório; PVZ: Palivizumabe; # Qui quadrado; *Teste exato de Fisher.

Na avaliação dos 9 pacientes internados com VSR positivos (anexo 2), 8 tinham recebido esquema completo e um esquema incompleto de 4 doses. Quanto ao recebimento de doses, em um caso houve atraso no recebimento entre a 2ª e 3ª dose (35 dias) e esse paciente acabou sendo internado na UTI; no outro caso o paciente tinha deixado de receber a primeira dose internado.

Uma das internações foi fora do período de sazonalidade (novembro) e ocorreu em paciente com DBP que acabou sendo internado na UTI. Esse paciente recebeu posteriormente as 5 doses, entretanto a sua infecção por VSR ocorreu antes do início da imunização. As demais internações ocorreram entre os meses de maio, junho e julho.

6. Discussão

A proposta de estudar o uso da imunoglobulina Palivizumabe nessas crianças surgiu da necessidade de identificar se estava ocorrendo falhas na administração das doses do anticorpo, durante a internação e no seguimento ambulatorial, uma vez que prematuros estavam sendo re-internados por infecções por VSR. A partir dessa observação, quisemos fazer um diagnóstico da situação para propor estratégias visando otimizar essa administração. Inicialmente foram levantadas as informações referentes aos anos de 2016 e 2017 que foi motivo do meu trabalho de conclusão de curso na residência médica em pediatria, e posteriormente, ampliamos a casuística para melhor avaliação da situação, no mestrado profissional associado à residência médica.

O VSR é um dos principais agentes de infecções respiratórias do trato inferior em crianças menores de 6 meses de idade, especialmente prematuros e portadores de doença pulmonar crônica / displasia broncopulmonar. A displasia broncopulmonar por sua vez propicia a lesão pulmonar e de vias aéreas, levando a hiper-reatividade brônquica, hipertensão pulmonar, com necessidade de assistência ventilatória, tornando esses pacientes mais susceptíveis à infecções, incluindo aquelas de maior gravidade por VSR. Fatores como a

sazonalidade, a imunidade não permanente, a presença de dois sorotipos do vírus e a ausência de anticorpos específicos faz com que o VSR esteja associado à maior morbidade nesses pacientes^{26,27}.

Uma metanálise com mais de 55 estudos de 32 países, mostrou que a taxa de hospitalização de crianças com infecção respiratória por VSR aumenta de 4,4/1000 em crianças menores de 5 anos para 19,2/1000 em menores de 1 ano, e para 63,8 /1000 em prematuros abaixo de 36 semanas e com menos de 1 ano de idade, reiterando a importância da idade gestacional e da idade cronológica precoce como fatores de risco para infecção por esse vírus¹⁰.

O anticorpo monoclonal Palivizumabe surge então como uma medicação que previne a infecção por VSR e as suas formas graves, por apresentar atividade neutralizante e inibitória contra esse vírus. A administração mensal durante a sazonalidade reduz em até 55% a taxa de hospitalização por esse vírus, e nas crianças que acabam desenvolvendo a infecção e sendo internadas, o anticorpo reduz o tempo de oxigenoterapia e de internação²⁰. Outra metanálise com mais de 15 mil crianças de alto risco para infecção por VSR, incluindo prematuros ≤ 35 semanas com doença pulmonar crônica e também cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica, avaliou o impacto da profilaxia com Palivizumabe na morbidade e mortalidade por esse agente. Quando comparado com o grupo que não recebeu o anticorpo, o grupo do Palivizumabe apresentou redução de 70% nas taxas de hospitalização entre os prematuros (4,1% vs 10,4%), reduziu também o tempo de internação, a necessidade de internação em Unidades de Terapia Intensiva e a mortalidade¹⁹.

Apesar do irrefutável benefício e da disponibilidade do Palivizumabe no serviço público, nem sempre os pacientes o recebem de forma adequada durante o período de internação e ou durante o seguimento ambulatorial (1dose/mês, por 5 meses, na sazonalidade), seja por não prescrição pela equipe médica, pela não aceitação dos pais, apesar de todos os esclarecimentos ou por falhas na própria logística do recebimento (médico – CRIE - família – paciente).

Na Unidade Neonatal do HC FMB - UNESP o Palivizumabe é prescrito pela equipe de médicos neonatologistas durante a internação ou posteriormente no seguimento ambulatorial de prematuros do serviço, e a medicação é administrada pelo CRIE do HC

FMB. Mesmo assim, o não recebimento das doses previstas durante a internação ocorreu em aproximadamente 15% dos casos e durante o seguimento ambulatorial em 30%. Na situação de internação prolongada onde o paciente necessitaria receber 4 ou 5 doses do Palivizumabe a vigilância foi maior e houve o recebimento da medicação, e em 2019 todos os elegíveis receberam todas as doses previstas durante a internação, resultado da maior atenção durante a realização deste estudo. Entretanto, quando analisamos a administração no seguimento ambulatorial, a situação se inverte, mostrando que quanto maior o número de doses previstas a serem administradas, maior a falha, chegando a mais de 30% de falha de recebimento da quarta e quinta doses.

Estudo bastante interessante avaliou o programa de uso da imunoglobulina no Estado de São Paulo, conforme portaria do Ministério da Saúde⁸ no ano de 2014, um ano após a introdução da aplicação do anticorpo em pacientes internados. Foram avaliados 16 locais de aplicação no Estado, os chamados Centros de Referencias de Imunobiológicos Especiais (CRIE), quanto a estrutura e processo para aplicação. Também foram avaliados dados de 693 crianças inscritas no programa. O CRIE de Botucatu foi excluído da avaliação de estrutura e processo por se tratar do centro de coordenação do estudo, mas teve as crianças locais incluídas na análise. Dos 16 CRIE, 11 foram considerados como adequados na avaliação da estrutura, mas apenas 2 estavam adequados quanto ao processo de aplicação. Do total de 693 crianças, 560 eram prematuras com ou sem doença pulmonar crônica ou cardiopatias. A avaliação foi realizada até o segundo ano de vida. Ocorreram 599 falhas por não terem sido aplicadas as 5 doses, 588 falhas por não aplicação no mês anterior à sazonalidade, 78 por aplicação em período superior a 30 dias, totalizando 677 de 693 crianças que não seguiram de alguma forma as recomendações do programa do Ministério da Saúde. Deixar de receber ao menos uma vez a imunoglobulina não aumentou o risco de internação em UTI, mas a medida em que as falhas do recebimento aumentaram, houve aumento desse risco. O risco de internação em UTI aumentou em média 30% a cada falha

23,24

Isso nos leva a considerar que o problema é complexo, há que se pensar não só na estrutura do local para aplicação, mas também em como são realizados os processos de aplicação, pois pode ser causa de falhas na administração. Essa avaliação do CRIE local não foi realizada no nosso estudo, mas há que se considerar que no HC FMB UNESP o CRIE dispõe de equipe medica, incluindo pediatra, comprometida com a busca ativa de pacientes

e interações com equipe de neonatologista para manter a aplicação da imunoglobulina dentro do padronizado pelo programa, reavaliando de forma permanente as inconsistências quando apresentadas. Fato é que em 2019 não ocorreram falhas de administração durante a internação. Já a falha na administração durante o seguimento pode ocorrer por vários motivos entre eles a não prescrição pela equipe de seguimento, a não aceitação dos pais apesar de todos os esclarecimentos e a falha na busca ativa. Outro dado interessante é que a não administração do Palivizumabe ocorreu em apenas um paciente com displasia broncopulmonar mas em 7 sem displasia, muito provavelmente porque aqueles com DBP são mais graves, retornam ao ambulatório de seguimento em intervalos mais curtos, e portanto recebem maior vigilância. Entretanto, mostra uma janela de oportunidade que é a busca ativa desses outros prematuros que não estão sendo imunizados.

Avaliando o total de doses recebidas, 86% das crianças receberam ao menos 3 doses. Isso é importante porque um estudo recente mostrou que 75% das internações por infecções respiratórias por VSR em crianças de risco, ocorrem antes da terceira dose da imunoglobulina, e que após a terceira dose, a concentração sérica do Palivizumabe aumenta bastante, atingindo 85% da concentração máxima no quinto mês após a administração inicial²⁷. Esse fato pode justificar a menor gravidade dos pacientes do nosso estudo, onde a taxa de internação na UTI foi baixa e não ocorreram óbitos. A internação por VSR no estudo também foi baixa (10%) quando comparado a estudos nacionais onde essas cifras variam de 7% a 80%³⁻⁶, mas maior do que dados internacionais como do estudo IMPact que foi de 4,8%²⁰. A comparação dos nossos resultados com estudo coreano, também foi animadora. Um estudo coreano multicêntrico mostrou que 38% dos prematuros de muito baixo peso que receberam alta da unidade neonatal foram re-hospitalizados dentro do primeiro ano de vida e que 56% dos casos foram relacionados à infecções respiratórias, e dentre esses pacientes, 32% testaram positivo para VSR. Nos prematuros com displasia broncopulmonar a taxa de hospitalização por VSR variou entre 8,8% e 36,7%, e representou um sério risco de complicações para esses pacientes²⁷. As diferenças encontradas entre os estudos podem ser justificadas por fatores como os sujeitos incluídos, a sazonalidade e formas de detecção do vírus.

Outro dado relevante é que os prematuros com displasia broncopulmonar, apesar de serem menores em peso e em idade gestacional, apresentarem mais morbidades e maior tempo de internação, não apresentaram diferenças quanto ao percentual de re-hospitalizações e

infecções por VSR, muito provavelmente em função da maior vigilância por parte da família e equipe de saúde no que diz respeito aos cuidados e seguimento ambulatorial mais próximos.

Um ponto importante é que houve um caso de isolamento do vírus fora do período de sazonalidade previsto, remetendo a preocupação de qual seria de fato esse período de sazonalidade, o que acaba por dificultar a efetividade da imunização disponível até o momento. O ideal seria a aplicação de uma imunoglobulina que mantivesse nível sérico por um período maior já que tudo indica que o vírus circula todo o ano.

Atualmente há estudos com novos anticorpos como o *Nirsevimabe*, um anticorpo monoclonal também de ação na proteína F, que se mostrou, in vitro, 50 a 100 vezes mais potente que o *Palivizumabe*, com meia vida de até 150 dias. Um ensaio clínico randomizado de fase II, com 1453 bebês prematuros saudáveis com idade gestacional entre 29 e 34 semanas, comparou o *Nirsevimabe* com placebo. Os resultados mostraram que, com apenas uma aplicação do anticorpo, houve redução em até 70% na incidência de infecção do trato respiratório inferior²⁸. O estudo agora entra na fase III com expectativa que os resultados também sejam promissores. Outros anticorpos também estão sendo estudados, mas ainda sem liberação para prática clínica^{13,29}.

A estratégia de vacinação contra o VSR também está em estudo, com o objetivo de prevenir doença grave na população susceptível e limitar a transmissão do vírus. Há vacinas vivas (atenuadas e baseadas em vetores) e vacinas inativadas (subunidades ou baseadas em partículas) em estudo e talvez, a proteção combinada de vacinas e imunoglobulinas possa ser outra estratégia a ser considerada no futuro²⁹. A vacinação em mulheres grávidas e a proteção dos seus bebês contra o VSR por passagem transplacentária de anticorpos também está em curso, porém a imunoprofilaxia passiva ainda será necessária, principalmente em prematuros, já que a maior parte da transferência de anticorpos entre mãe e feto ocorre no terceiro trimestre de gestação¹³.

Assim, uma vez que temos o Programa de uso da imunoglobulina *Palivizumabe* disponível no Sistema Único de Saúde, esforços devem ser realizados para que essa imunização seja otimizada e as falhas sejam mínimas ou ausentes. Dessa forma conseguiremos reduzir a incidência da infecção de trato respiratório inferior por VSR, mas principalmente as complicações decorrentes dessa infecção, especialmente nessa população de alto risco.

As estratégias para a otimização do uso deverão incluir desde melhora na estrutura dos CRIE mas principalmente nos processos de aplicação nesses centros de referência, busca ativa da população de alto risco que pode ser beneficiada pelo programa, conscientização dos médicos, profissionais de saúde, dos pais e familiares sobre os benefícios dessa imunização, e não perder janelas de oportunidade para essa imunização.

O estudo apresenta algumas limitações como o pequeno tamanho amostral, parte da coleta retrospectiva de dados, não obtenção de dados sobre infecções respiratórias leves atendidas em pronto socorros, que não necessitaram de internação e que não tiveram coleta de vírus. A internação em hospitais da região foi checada nos atendimentos ambulatoriais e por serem pacientes de alto risco com seguimento no HC FMB UNESP, sempre que apresentam quadros graves acabam sendo transferidos para o HC. Portanto, esse ponto pode ter sido amenizado. Outro fato é a dificuldade técnica na coleta do material para identificação do vírus, que aqui no serviço é realizada pelo lavado nasal, mas que pode ser funcionário dependente e ter seu resultado comprometido e por fim o fato de ter sido avaliado apenas o primeiro ano de vida.

Entretanto, o estudo faz o diagnóstico da administração do anticorpo no serviço e da situação dos pacientes imunizados quanto à internações hospitalares, sendo ele importante para busca de estratégias de otimização do uso da medicação. Acreditamos também que tenha validade externa, pois pode refletir a situação de outros centros terciários de assistência.

7. Conclusões

- A avaliação da administração do Palivizumabe em prematuros ≤ 28 semanas de idade gestacional e/ou com doença pulmonar crônica mostrou falhas na administração especialmente no seguimento ambulatorial.
- Entre os grupos com e sem displasia broncopulmonar, os prematuros sem displasia foram os que mais deixaram de receber a imunização pelo Palivizumabe. Não houve diferenças entre os grupos quanto as re-internações por problemas respiratórios e por infecções por VSR.

- As infecções por VSR ocorreram em baixo percentual, a grande maioria em pacientes com imunização completa e a gravidade foi baixa não havendo nenhum óbito entre eles.

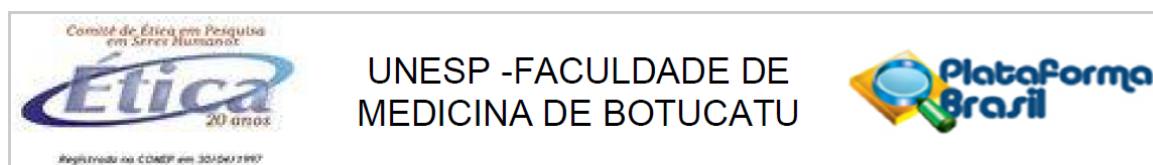
8. Referências bibliográficas

1. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med*. 2009; 360: 588–598.
2. Taveras J, Ramilo O, Mejias A. Preventive strategies for Respiratory Syncytial Virus infection. *Neoreviews* 2020;21(8):e535-e545.
3. Gardinassi L, Simas P, Gomes D, Bonfim C, Nogueira F, Garcia G, et al. Diversity and Adaptation of Human Respiratory Syncytial Virus Genotypes Circulating in Two Distinct Communities: Public Hospital and Day Care Center. *Viruses*. 2012; 4: 2432–2447.
4. Vieira SE, Thomazelli LM, de Paulis M, Ferronato AE, Oliveira DB, Martinez MB, et al. Infections Caused by HRSV A ON1 Are Predominant among Hospitalized Infants with Bronchiolitis in São Paulo City. *BioMed Res Int*. 2017; 2017: 1–7.
5. Checon RE, Siqueira MM, Lugon AK, Portes S, Dietze R. Short report: seasonal pattern of respiratory syncytial virus in a region with a tropical climate in southeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 67: 490–491.
6. Vianna LA, Siqueira MM, Volpini LPB, Iório ID, Resende PC. Seasonality molecular epidemiology and virulence of Respiratory Syncytial Virus (RSV): a perspective into the Brazilian Influenza Surveillance Program. *PloSOne* 2021;16(5):e0251361.
7. Sociedade Brasileira de Pediatria. Carvalho AP, Kiertzman B, Riedi CA, Sato HK, Sadeck LSR, Sáfiadi MAP, et al. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR). [Cited 2021 May 01]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf, 2017.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 522 de 13 de maio de 2013. [Cited 2021 May 01]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html

9. Bocchini JA, Bernstein HH, Brady MT, Byington CL, Fisher MC, Glode MP, et al. Recommendations for use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics* 2009; 124 (6): 1694-1701.
10. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 556-569.
11. Lima MJB, Archondo MDL, Ribeiro AS. Imunoprofilaxia do vírus sincicial respiratório com palivizumabe em crianças em hospital da zona sul de São Paulo. *Rev. OFIL·ILAPHAR* 2020. 30(1), 33-36.
12. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. Bronquiolite aguda, uma revisão atualizada. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53 (2):182-188.
13. Acero-Bedoya S, Wozniak PS, Sánchez PJ, Ramilo O, Mejias A. Recent Trends in RSV Immunoprophylaxis: Clinical Implications for the Infant. *Am J Perinatol* 2019; 36: S63-S67.
14. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadmski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014; 134 (5): 1474- 1502
15. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Respiratory Syncytial Virus. *Red Book* 2015,30thed. Elk Grove Village, IL American Academy of Pediatrics 2015;667-676.
16. Mesquita FS, Oliveira DBL, Crema D, Pinez CMN, Colmanetti TC, Thomazelli LM, et al. Teste rápido de detecção de antígeno para diagnóstico do vírus sincicial respiratório como ferramenta diagnóstica. *J Pediatr (Rio J)*. 2017; 93:246-252.
17. Groothuis JR, Nishida H. Prevention of respiratory syncytial virus infections in high-risk infants by monoclonal antibody (palivizumab). *Pediatr Int* 2002; 44 (3): 235-41.
18. Figueiredo LTM. Pneumonias virais: aspectos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos e tratamento. *J Bras Pneumol* 2009; 35 (9): 899-906.
19. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC. Mortality and morbidity among infants at high risk receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(5):580-8
20. Suresh G. Impact-RSV study group report. *Pediatrics* 1999; 104 (4 Pt 1): 993-994.

21. Instituto de Saúde. Parecer Técnico Científico. [Cited 2021 May 01]. Available from: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc_palivizumabe.pdf
22. Chieffi AL, Barata RC. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. Rev Saúde Pública 2010; 44(3): 421-9.
23. Gonçalves IR, Duarte MTC, Nunes HRC, Alencar RA, Parada CMGL. Impact of the use of immunoglobulin palivizumab in the State of São Paulo: a cohort study. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2017;25:e2928.
24. Gonçalves IR, Nunes HRC, Duarte MTC, Parada CMGL. Avaliação do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo, Brasil• Cad. Saúde Pública, 2018; 34 (7) : 1-13.
25. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991. 119(3):417-23.
26. CONITEC. Protocolo de uso. Palivizumabe para prevenção da infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório. [Cited 2021 May 01]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_ProtocoloUso_Palivizumabe.pdf
27. Han YM, Seo HJ, Choi SH, Jung YJ, Ahn SY, Yoo HS. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. J Korean Med Sci 2015 Jul;30(7):924-31.
28. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Nirsevimabe em dose única para prevenção de RSV em bebês prematuros. The New England Journal of Medicine, 2020. 383(5): 415-425
29. Mejias A, Ramilo O, Taveras J. Estratégias preventivas para infecção pelo vírus sincicial respiratório em bebês. NeoReviews 2020; 21(8): e535-e545

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da administração do Palivizumabe em pacientes prematuros no período neonatal e no seguimento ambulatorial no primeiro ano de vida

Pesquisador: IVANA DALCOL RODRIGUES DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16658719.5.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.494.345

Apresentação do Projeto:

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes causadores de infecções respiratórias em crianças em todo mundo, em especial nos menores de dois anos de idade.

Alguns fatores de riscos são associados a maior gravidade das infecções causadas pelo VSR, como prematuridade, doença pulmonar crônica (dependência de oxigênio com 28 dias de vida), displasia broncopulmonar definida como a dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós conceptual, e cardiopatia congênita. Sendo assim, está indicada a profilaxia para VSR com o anticorpo monoclonal Palivizumabe, único disponível no mercado até o momento, que previne as formas graves de doenças respiratórias em paciente susceptíveis.¹²

No Brasil, o Palivizumabe foi aprovado e registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1999. Desde então a imunoglobulina é também aqui utilizada na prevenção da infecção respiratória pelo VSR. ,

A Portaria nº 522 pelo Ministério da Saúde, em 2013, implantou então o Programa do Palivizumabe no SUS, qual mantinha os critérios necessários para o recebimento da medicação e instituiu que recém-nascidos e crianças hospitalizadas no período de sazonalidade deveriam receber a imunoglobulina ainda durante a internação, sendo as doses subsequentes programadas para o intervalo de 30 dias, até completar as cinco doses, objetivando uma maior cobertura e menor falha da prevenção.¹

Recentemente, outros estudos foram realizados para avaliação da cobertura do Palivizumabe e sua

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.494.345

eficácia. Um estudo realizado em 2017 avaliou o programa do Palivizumabe no Estado de São Paulo. Foi concluído que três erros são frequentes e guardam relação direta com a falha da cobertura da imunoglobulina: a não administração em crianças internadas, a não aplicação no mês anterior à sazonalidade e ausência de busca ativa de pacientes faltosos.¹¹ Destacou-se que 85% das crianças não receberam a imunoglobulina no mês anterior a sazonalidade, o que prejudica a ação de prevenção, e pode ser decorrente da falta de agilidade na obtenção da medicação, bem como da autorização pelo CRIE (Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais) regional responsável. ¹¹

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo

- Avaliar a cobertura e eficácia do Palivizumabe em prematuros 28 semanas de idade gestacional e/ou com doença pulmonar crônica na internação e no seguimento ambulatorial durante o primeiro ano de vida, e compara-los em dois grupos: com e sem displasia broncopulmonar.
- Identificar se os pacientes que receberam Palivizumabe de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde apresentaram infecção comprovada pelo VSR.
- Elaborar folder educativo sobre o VSR para pais e cuidadores e a importância da imunização contra esse agente na população de risco.

Metodologia:

Estudo, retrospectivo, do tipo coorte, a ser realizado na Unidade neonatal, ambulatório de seguimento e CRIE com dados obtidos no período de 2016-2018.

Tamanho amostral: amostra de conveniência, com todos os pacientes que preencherem os critérios de inclusão, com estimativa de 60 pacientes.

Critério de seleção (inclusão e exclusão) estão bem definidos

Critérios de inclusão: prematuros 28 semanas de idade gestacional ou portadores de doença pulmonar crônica, definida como dependência de oxigênio por 28 dias, nascidos ou não no Serviço, que receberam alta da Unidade Neonatal e que foram encaminhados ao ambulatório de seguimento de prematuros da Unidade, durante o primeiro ano de vida.

Critérios de exclusão: perda do seguimento ambulatorial, definida como o não comparecimento a nenhuma consulta durante o primeiro ano de vida.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.494.345

Variáveis independentes

Maternas, do parto e neonatais: idade materna, realização de pré-natal, tipo de parto, idade gestacional em semanas definida pela melhor estimativa obstétrica, peso de nascimento em gramas, sexo, Apgar de primeiro minuto 3 e quinto minuto < 7;

Morbidades e procedimentos: síndrome do desconforto respiratório (diagnóstico clínico e radiológico), terapia de reposição de surfactante, persistência de canal arterial diagnosticada pela ecocardiografia, displasia broncopulmonar definida como dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós-conceitual, uso em dias de ventilação mecânica invasiva e não invasiva, uso em dias de oxigênio durante internação, tempo de internação em UTI e de internação hospitalar, uso de oxigênio na alta hospitalar;

Pós neonatais: internações por infecções respiratórias.

Relacionadas ao Palivizumabe: número de doses de Palivizumabe previstas e recebidas durante a internação e no seguimento ambulatorial (considerando a sazonalidade), falha da imunização definida como a infecção confirmada por VSR em pacientes que já estavam sendo adequadamente imunizados.

Comparação entre grupos: Os pacientes serão comparados quanto a presença ou não de displasia broncopulmonar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Mínimos, inerentes a própria pesquisa

Benefícios:

Não trará benefício direto ao paciente da pesquisa, mas ajudará a melhorar as falhas da cobertura da imunização, além de difundir conhecimento para pais, cuidadores e comunidade acadêmica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante e adequadamente bem elaborada. O pesquisador informa que haverá um custo de R\$100,00. Haverá financiamento próprio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação adequada, foram apresentados todos os termos obrigatórios (folha de rosto, anuência da instituição onde será executado o estudo, projeto na íntegra, TCLE).

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.494.345

TCLE adequado e em forma de convite, de acordo com a Resolução n. 466/2012.

CRONOGRAMA: coerência entre a brochura e a documentação da plataforma

Recomendações:

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 05 de AGOSTO de 2019, o projeto de pesquisa encontra-se APROVADO.

No entanto, ao final da execução do projeto de pesquisa, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades", na forma de "NOTIFICAÇÃO", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	FolhaDeRostoAssinadaIvana.pdf	05/07/2019 13:54:17	Léia	Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbIvana.pdf	05/07/2019 13:52:43	Léia	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucionalIvana.pdf	05/07/2019 13:52:17	Léia	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1364979.pdf	26/06/2019 10:03:55		Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe158_2019.pdf	26/06/2019 10:01:21	IVANA DALCOL RODRIGUES DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	26/06/2019	IVANA DALCOL	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.494.345

Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	10:00:58	RODRIGUES DOS SANTOS	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	26/06/2019 09:58:17	IVANA DALCOL RODRIGUES DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Mestrado_projeto_2505.pdf	25/05/2019 18:03:00	IVANA DALCOL RODRIGUES DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2105.pdf	25/05/2019 18:02:25	IVANA DALCOL RODRIGUES DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Agosto de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 2: Pacientes internados por VSR positivo. * Pacientes com DBP.

Paciente	Data Alt	1ª Dose	2ª Dose	3ª Dose	4ª Dose	5ª Dose	Internação por VSR positivo
MFAPG	26/04/17	09/02/17	03/03/17	06/04/17	04/05/17	01/06/17	20/05/17, internação em enfermaria.
MPOS *	11/04/17	23/02/17	03/03/17	06/04/17	03/05/17	02/06/17	20/05/17, internação em UTI
LSA	09/06/17	06/04/17	03/05/17	06/06/17	30/06/17	28/07/17	06/06/17, internação em enfermaria
GHCR *	29/08/17	12/05/17	09/06/17	07/07/17	04/08/17	20/02/18	16/05/18, internação em UTI
SLCF	23/12/17	19/02/18	12/03/18	05/04/18	03/05/18	30/05/18	31/05/19, internação em enfermaria
MRM	11/06/18	09/05/18	08/06/18	05/07/18	11/03/19	04/04/19	06/06/18, durante internação na UCI
HEF *	06/09/18	PERDEU	12/07/18	22/02/19	21/03/19	15/04/19	19/07/18, internação em UCI, foi para UTI
AGSF	07/11/18	07/03/19	04/04/19	02/05/19	29/05/19	26/06/19	21/11/18, internação em enfermaria
LHL *	06/05/19	08/04/19	03/05/19	29/05/19	26/06/19	24/07/19	20/05/19, internação em UTI