

## DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) - 2017

**Coordenadores:** Renato de Ávila Kfoury<sup>1</sup>, Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck<sup>6</sup>

**Colaboradores:** Adriana Avila Moura<sup>1</sup>, Adriana Chassot Bresolin<sup>5</sup>, Alexandre Lopes Miralha<sup>3</sup>, Analíria Moraes Pimentel<sup>2</sup>, Aroldo Prohmann de Carvalho<sup>2</sup>, Bernardo Kiertsman<sup>4</sup>, Carlos Antonio Riedi<sup>4</sup>, Cassio da Cunha Ibiapina<sup>4</sup>, Cleusa Cavalcanti Lapa Santos<sup>5</sup>, Débora Carla Chong e Silva<sup>4</sup>, Eduardo Jorge da Fonseca Lima<sup>1</sup>, Gilvan da Cruz Barbosa Araujo<sup>4</sup>, Hans Walter Ferreira Greve<sup>3</sup>, Helena Keico Sato<sup>1</sup>, Heloisa Ihle Giamberardino<sup>1</sup>, Jaqueline Dario Capobiango<sup>2</sup>, Jorge Yussef Afiume<sup>5</sup>, José Geraldo Leite Ribeiro<sup>1</sup>, José Maria de Andrade Lopes<sup>3</sup>, Leda Lucia Moraes Ferreira<sup>2</sup>, Marco Aurélio Palazzi<sup>2</sup>, Márcia Fernanda da Costa Carvalho<sup>5</sup>, Maria Albertina Santiago Rego<sup>3</sup>, Maria Angela Wanderley Rocha<sup>2</sup>, Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana<sup>3</sup>, Maria de Fátima Bazhuni Pombo March<sup>4</sup>, Maria de Fátima Monteiro Guedes P. Leite<sup>5</sup>, Murilo Carlos Amorim de Britto<sup>4</sup>, Patrícia Guedes de Souza<sup>5</sup>, Patrícia Martins Moura Barrios<sup>5</sup>, Paulo Augusto Moreira Camargos<sup>4</sup>, Paulo Roberto Pachi<sup>3</sup>, Raimunda Izabel Pira Mendes<sup>3</sup>, Remaclo Fischer Júnior<sup>3</sup>, Robério Dias Leite<sup>2</sup>, Silvana Salgado Nader<sup>3</sup>, Solange Dourado de Andrade<sup>1</sup>, Tânia Cristina de M. Barros Petraglia<sup>1</sup>

**Revisores:** Luciana R. Silva<sup>7</sup>, Dirceu Solé<sup>8</sup>

1. Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP);  
2. Departamento Científico de Infecção da SBP;  
3. Departamento Científico de Neonatologia da SBP;  
4. Departamento Científico de Pneumologia da SBP;

5. Departamento Científico de Cardiologia da SBP;  
6. Diretora de Cursos e Eventos da SBP;  
7. Presidente da SBP;  
8. Diretor de Departamentos Científicos da SBP

### Índice

Introdução .....	2
Epidemiologia .....	2
Diagnóstico .....	4
Tratamento .....	6
Medidas de controle de transmissão.....	9
Profilaxia do VSR .....	12
Perspectivas futuras .....	14
Referências Bibliográficas .....	15

## Introdução

As infecções respiratórias agudas de vias aéreas são responsáveis, na pediatria, por um grande número de atendimentos, visitas a serviços de emergência e hospitalizações.

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é o principal agente causador dessas infecções em lactentes jovens, com grande impacto na saúde dos mesmos em curto e em longo prazo<sup>1</sup>.

O VSR é um RNA vírus, não segmentado, envelopado, da família Paramyxoviridae. Causa infecção aguda do trato respiratório em indivíduos de todas as idades<sup>2</sup>.

A maioria das crianças é infectada no primeiro ano de vida e, virtualmente, todas as crianças serão expostas ao vírus até o final do segundo ano de idade, com reinfeções durante toda a vida. Entretanto, o acometimento de vias aéreas inferiores, e conseqüentemente, as formas graves da doença, predominam na primoinfecção<sup>3</sup>. Em lactentes jovens, a presença de anticorpos neutralizantes em elevados títulos, adquiridos passivamente durante a vida fetal, está associada com menor risco de hospitalização. Os linfócitos T citotóxicos são cruciais para o controle efetivo da infecção e eliminação viral, justificando a ocorrência de quadros potencialmente mais graves e prolongados da doença, além de excreção viral mais prolongada em recém-nascidos prematuros e em indivíduos com imunodeficiência celular<sup>4</sup>.

Embora de ocorrência universal, ganha maior importância quando acometem prematuros, portadores de cardiopatias congênitas e de doença pulmonar crônica da prematuridade, grupos considerados de maior morbimortalidade<sup>5,6</sup>.

Apresenta sazonalidade marcada e clinicamente pode variar desde formas leves, assintomáticas, até formas graves com comprometimento do estado geral e insuficiência respiratória<sup>2</sup>.

Não há um tratamento específico para o VSR e as medidas de suporte são sempre recomendadas, além daquelas preventivas e de controle da infecção<sup>1</sup>.

A profilaxia com o anticorpo monoclonal específico, o palivizumabe, é capaz de prevenir formas graves da doença e vem sendo recomendada através de diferentes esquemas em diversos países. O desfecho clínico considerado na profilaxia é a redução das taxas de hospitalização, e face ao seu elevado custo, muito se discute em relação às diretrizes de sua utilização<sup>7</sup>.

Um adequado manejo dessas infecções envolve conhecimento, por parte do pediatra que assiste à criança, de fisiologia, epidemiologia, fatores de risco associados às formas graves, aspectos preventivos e de tratamento.

Essa diretriz visa atualizar os conceitos sobre a doença, sua epidemiologia, quadro clínico e consolidar as indicações da profilaxia dessas infecções.

## Epidemiologia

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos das infecções que acometem o trato respiratório inferior entre lactentes e crianças menores de 2 anos de idade, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade<sup>1</sup>.

Lactentes com menos de seis meses de idade, principalmente prematuros, crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatias representam os grupos de maior risco para desenvolver infecção respiratória mais grave, necessitando de internação em 10% a 15% dos casos. Nesta população, as condições associadas ao desenvolvimento de doença grave são decorrentes do sistema imune imaturo, reduzida transferência de anticorpos maternos e menor calibre das vias aéreas; acrescidos da baixa reserva energética, frequente desmame precoce, anemia, infecções de repetição e uso de corticoides, tornando-os mais suscetíveis à ação do VSR<sup>5,6,8</sup>.

A prematuridade é um dos principais fatores de risco para hospitalização pelo VSR. Em prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional ao nascer, a taxa de internação hospitalar é de 13,4% (IC95% 11,8-13,8%); esta taxa decresce com o aumento da idade gestacional<sup>8</sup>.

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma condição na qual uma injúria pulmonar se estabelece num pulmão imaturo, o que leva à necessidade de suplementação de oxigênio e outras terapias medicamentosas. Muitos estudos demonstram uma maior susceptibilidade de crianças com DBP em desenvolver infecções graves pelo VSR, nesta situação a taxa de internação hospitalar atinge 17%<sup>9</sup>.

A presença de malformações cardíacas também está relacionada a uma maior gravidade e taxas de hospitalização maiores em caso de infecções causadas pelo VSR. A hiper-reatividade vascular pulmonar e a hipertensão pulmonar são responsáveis pela gravidade do quadro. A taxa de admissão hospitalar nesses quadros é, em média, de 10,4%, com maior necessidade de internação

em unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica - 37% x 1,5% ( $p < 0,01$ ) e mortalidade de 3,4% comparada a uma taxa de 0,5% na população previamente sadia. O estudo de Feltes e cols<sup>10</sup> avaliando a eficácia do palivizumabe na diminuição do número de hospitalizações por VSR comparou pacientes portadores de cardiopatias congênitas de repercussão hemodinâmica que receberam palivizumabe e placebo havendo redução de 44% na taxa de hospitalização dos que receberam o palivizumabe comparadas ao grupo controle, sendo mais significativo nos pacientes com cardiopatias acianóticas do que nos portadores de cardiopatias cianóticas<sup>10</sup>. Desde a liberação do palivizumabe pelo Food and Drugs Administration (FDA) em junho de 1998, a Academia Americana de Pediatria (AAP) tem publicado e atualizado as diretrizes para seu uso, sendo a última realizada em 2014. A recomendação para profilaxia com palivizumabe em crianças com cardiopatia congênita de repercussão hemodinâmica, até esta publicação, era feita nos dois primeiros anos de vida, sendo modificada a orientação neste grupo de pacientes, restringindo seu uso para o primeiro ano de vida<sup>11</sup>.

Posteriormente a esta recomendação, um novo estudo caso-controle mostrou uma redução significativa de infecção complicada do trato respiratório, hospitalização e admissão em UTI Pediátrica nos pacientes portadores de cardiopatia congênita que receberam palivizumabe nos 2 primeiros anos de vida quando comparado com o grupo que recebeu apenas no 1º ano<sup>12</sup>.

Recente publicação canadense, analisando registros de 1909 pacientes, sugere que crianças portadoras de cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica apresentam o mesmo risco de complicações por infecção por VRS no 1º e 2º ano de vida<sup>13</sup>.

Em nosso meio, a prematuridade é a principal causa de morte nos primeiros 5 anos de vida na maioria dos estados brasileiros. O aumento da sua prevalência no Brasil nas últimas décadas deve ser foco específico de políticas de saúde, não apenas para a redução no número de óbitos associados às complicações da prematuridade, mas também para promover cuidado que potencialize a qualidade de vida na infância e ao longo da vida<sup>14</sup>.

O avanço no acesso e na qualidade da atenção ao recém-nascido de risco, que demanda cuidado intensivo e especializado, vem possibilitando um aumento expressivo da sobrevida. Os resultados alcançados aumentam o desafio de integrar a atenção hospitalar à ambulatorial, para garantir continuidade do cuidado na implementação de tecnologias efetivas e alcance de melhores resultados clínicos.

Dados do DataSUS de 2015, mostraram que nasceram 14.377 RN com IG de 22 a 27 semanas e 30.241 de 28 a 31 semanas. A mortalidade neonatal e infantil no primeiro grupo foi de 7.229 (50%) e 7.961 (55%) e de 4.109 (14%) e 4.969 (16%) no segundo grupo, respectivamente<sup>15</sup>. Em 2016, a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), que é constituída por 20 UTIN de serviços universitários, incluíram 1691 recém-nascidos com peso de nascimento menor do que 1500 gramas, e destes, 1.441 (84%) com idade gestacional até 32 semanas (Quadro 1). Os dados da RBPN em relação à DBP moderada ou grave, definida como dependência de oxigênio ou suporte ventilatório com 36 semanas de idade gestacional corrigida para prematuridade, vêm mostrando queda progressiva, sendo de 14,7% em 2008 e 12,6% em 2016. Em 2016 o número absoluto de RNPT com DBP foi de 213<sup>16</sup>.

Quadro 1. Taxa de Nascidos Vivos e Sobrevida hospitalar, excluídos os RN com diagnóstico de malformação congênita e os óbitos na sala de parto, em 2016.

Idade Gestacional	Nascido-Vivo	Sobrevida hospitalar
< 24 semanas	108 (7,7%)	19 (17,1%)
24-27 semanas	330 (23,3%)	155 (47,0%)
28-29 semanas	392 (27,8%)	272 (69,3%)
30-32 semanas	583 (41,3%)	518 (88,8%)
Total	1414	963 (68,1%)

Fonte: [www.redeneonatal.fiocruz.br/pdf/rbpn\\_relatorio\\_2016.pdf](http://www.redeneonatal.fiocruz.br/pdf/rbpn_relatorio_2016.pdf)<sup>16</sup>

Em relação às crianças com cardiopatia congênita vale reforçar que, além das publicações que corroboram a indicação de prevenção de infecção pelo VSR até os dois anos de idade, há um número expressivo de crianças com diagnóstico de cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica não operadas no 1º ano de vida, por insuficiência de serviços de cirurgia cardíaca pediátrica<sup>17</sup>.

## Via de Transmissão

O VSR atinge o trato respiratório através do contato direto com secreções respiratórias de pessoas infectadas ou através de superfícies ou objetos contaminados. A infecção ocorre quando o material infectado atinge o organismo através da membrana mucosa dos olhos, boca e nariz ou pela inalação de gotículas derivadas de tosse ou espirro<sup>1,8</sup>.

O tempo de sobrevivência do VSR nas mãos é de menos de 1 hora, no entanto, em superfícies duras e não porosas (como, por exemplo, o estetoscópio), pode durar até aproximadamente 24 horas<sup>8</sup>.

Estima-se que o período de incubação da doença é de quatro a cinco dias. O vírus se replica em 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 mais prolongados, de até 3 a 4 semanas<sup>1,8</sup>.

A ocorrência de surtos de infecção por VSR pode ocorrer na comunidade como também em ambiente hospitalar, a partir da infecção ou colonização de pais, visitantes e profissionais da saúde como médicos e enfermeiros que cuidam de crianças com infecção por VSR, que passam a funcionar como agentes de transmissão do vírus no ambiente hospitalar<sup>8</sup>.

A infecção caracteriza-se fundamentalmente por seu caráter sazonal, predominante no inverno e início da primavera, e com duração de cerca de 4 a 6 meses, dependendo das características de cada país ou região. No Hemisfério Sul o período de sazonalidade do VSR normalmente começa em maio e dura até setembro, mas a atividade do vírus pode começar antes ou persistir mais tempo em uma comunidade.

No Brasil, um país continental, a sazonalidade varia de região para região. No Sul, o pico de VSR ocorre mais tardiamente, entre abril e agosto, concomitantemente com a estação do vírus da influenza. No estado do Rio

Grande do Sul, o período de sazonalidade da circulação do VSR se estende durante os meses de maio a setembro de cada ano. Na região Norte o VSR circula especialmente no primeiro semestre, no período de chuva intensa na região, com pico de ocorrência no mês de abril. No Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste predomina a circulação de março a julho<sup>18</sup>.

## Diagnóstico

O diagnóstico da bronquiolite é principalmente clínico, baseado nos sinais e sintomas da doença, não havendo indicação rotineira do uso de testes específicos de detecção viral, de acordo com as últimas diretrizes AAP<sup>19</sup>. Entretanto, em determinadas situações, a detecção da etiologia da infecção respiratória pode ser importante como, por exemplo, em pacientes imunocomprometidos; com formas de apresentação grave da doença; para guiar a terapia antiviral específica; reduzir o uso inapropriado de antimicrobianos; proporcionar vigilância; estabelecer medidas de isolamento hospitalar e em alguns casos, diminuir custos hospitalares; dias de internação e principalmente para melhor conhecimento sobre a epidemiologia das infecções respiratórias. Desta forma, o diagnóstico específico do VSR pode ser realizado por diversos métodos, a seguir destacados:

1. **Isolamento do vírus em cultura de tecido:** o isolamento do vírus em cultura permite a caracterização antigênica assim como o perfil de susceptibilidade aos antivirais. Entretanto, esta técnica demora vários dias para se obter os resultados, além de ser cara e de difícil realização, restrita a laboratórios especializados de referência<sup>19,20</sup>.
2. **Detecção de antígenos virais:** esta técnica baseia-se na identificação de fragmentos antigênicos do VSR, por imunofluorescência direta ou indireta (DFA/IFA) ou por testes de detecção antigênica rápida. Os ensaios de imunofluorescência direta têm a vantagem de propiciar melhor acurácia na identificação do organismo, exigindo, entretanto, maior expertise na revisão das amostras. Os testes de detecção rápida (*point of care*) incluem os ensaios de imunoabsorção enzimática (EIAs) e os ensaios imunocromatográficos, e têm como principal apelo a facilidade de uso e a possibilidade de oferecer os resultados em até 10 minutos, permitindo a instituição precoce de intervenções. A sensibilidade destes ensaios em comparação com a cultura do vírus, em crianças, varia de 80% a 90%. Em crianças maiores e adultos existe uma tendência de menores taxas de sensibilidade de detecção, em função de menores concentrações de carga de excreção viral<sup>4,20,21</sup>.

No Brasil, embora estejam disponíveis para a detecção do VSR pelo menos quatro testes rápidos de detecção de antígenos (TRDSa), eles não são utilizados rotineiramente. Em um estudo realizado recentemente, avaliou-se um teste rápido que fornece resultado em 15 minutos, comparado com 90 minutos a 3 horas nos testes convencionais. Entre 313 amostras positivas por imunofluorescência indireta (IFI), 282 foram também positivas no teste rápido (90%), 2 amostras foram positivas apenas no teste rápido (0.6%), 33 apenas na IFI (10.5%) e 171 foram negativas em ambos os métodos. O teste rápido mostrou sensibilidade de 90.1%, especificidade 98.9%, valor preditivo positivo 99.3%, valor preditivo negativo de 94.6%, acurácia de 93.2% e índice de concordância de 0.85 em comparação à IFI. Os autores concluíram que o teste rápido pode ser efetivo na detecção precoce do VSR em amostras de aspirado de nasofaringe e é confiável como uma ferramenta de diagnósticos em pediatria<sup>21</sup>.

3. **Detecção de seqüências de ácidos nucleicos específicos por ensaios de amplificação, predominantemente reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR-TR).** Estas técnicas revolucionaram a possibilidade de identificar os agentes relacionados às infecções respiratórias. Oferecem rapidez de resultados com acurácia, mostrando elevada sensibilidade quando comparadas com a cultura e os testes rápidos, tanto em amostras de crianças como de adultos. Particularmente para crianças maiores e adultos o PCR-TR deve ser considerado<sup>4,19,20</sup>. Estão disponíveis testes comerciais, em ensaios de PCR multiplex, capazes de detectar diversos vírus em um mesmo teste, sendo reconhecidos como os testes de escolha para o diagnóstico específico das infecções respiratórias em diferentes cenários clínicos<sup>19</sup>.

4. **Sorologias:** Os testes sorológicos são utilizados menos frequentemente na rotina diagnóstica do VSR. Embora importantes para estudos epidemiológicos de soroprevalência, esses exames não são úteis para o diagnóstico a tempo de orientar o atendimento aos pacientes, uma vez que são necessárias amostras de soro na fase aguda e convalescente para se demonstrar um aumento significativo no título de anticorpos para o VSR<sup>19</sup>.

As técnicas padronizadas para coleta de amostras de secreção respiratória para confirmação diagnóstica de infecções virais são:

- Aspirados de nasofaringe;
- Swabs de rayon com ponta revestida com fibras curtas que estão dispostas de forma perpendicular à haste de plástico.<sup>22,23</sup>

O tipo e a qualidade da amostra clínica obtida exercem importância fundamental na sensibilidade e especificidade dos ensaios atualmente disponíveis para detecção viral. Demonstrou-se que o lavado nasal ou aspirado de nasofaringe é mais sensível para a detecção de VSR do que uma amostra de swab. No entanto, a coleta de um esfregaço de nasofaringe é muito menos desagradável para o paciente, não requer equipamentos especializados e pode ser realizado em ambulatório. O uso de swabs flocados (com ponta revestida com fibras Nylon® curtas que estão dispostas de forma perpendicular), recentemente projetados, que efetivamente desalojam e coletam células infectadas com vírus que revestem a nasofaringe, melhora a qualidade dos espécimes e aumenta significativamente o rendimento diagnóstico desta amostra clínica<sup>22</sup>.

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil orienta que, preferencialmente, deve-se utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe com frasco coletor de secreção, pois a amostra obtida por esse método pode concentrar maior número de células. Na impossibilidade de se utilizar essa técnica, como alternativa, pode-se obter a amostra por meio de swab de nasofaringe, exclusivamente com swab de rayon. Não deverá ser utilizado swab de algodão, pois o mesmo interfere nas metodologias moleculares utilizadas<sup>23</sup>.

As amostras de secreção respiratória coletadas devem ser mantidas em temperatura adequada de refrigeração (4 a 8°C) e encaminhadas aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) no mesmo dia da coleta, em situações de vigilância epidemiológica das infecções para vírus respiratórios<sup>23</sup>.

No Brasil a rede de laboratórios para vírus respiratórios é composta por um laboratório de referência nacional, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro, e dois laboratórios de referência regionais: o Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo, e o Instituto Evandro Chagas (IEC), em Belém<sup>23</sup>.

Uma desvantagem das técnicas para a detecção exclusiva do VSR é que as coinfeções não serão diagnosticadas e cerca de 30% das crianças com bronquiolite por VSR podem estar infectadas por outros patógenos, como metapneumovírus humano, rinovírus, bocavírus, adenovírus, coronavírus, influenza ou parainfluenza. Por isso, muitos testes de PCR-TR comercialmente disponíveis são produzidos como ensaios múltiplos para facilitar a pesquisa de vários vírus respiratórios em um único teste<sup>24-26</sup>. Ao se interpretar esses exames, deve-se levar em consideração que o material genético de alguns vírus, como por exemplo, rinovírus, adenovírus e bocavírus, podem persistir nas vias aéreas por várias

semanas após cessada a excreção viral. Além disso, em estudos populacionais, cerca de 25% de crianças assintomáticas podem apresentar testes positivos para vírus respiratórios utilizando o PCR-TR<sup>24</sup>.

## Tratamento

Não há terapêutica específica disponível que abrevie o curso e a resolução dos sintomas. O tratamento, portanto, é de suporte e geralmente os pacientes apresentam boa evolução. Para estabelecer uma padronização, as condutas aqui sugeridas, baseiam-se em *guidelines* e publicações científicas recentes<sup>27,28</sup>.

Tratamento Domiciliar – deve ser recomendado e os cuidadores devem ser orientados<sup>27</sup>:

- Fazer higiene das mãos com água e sabão e ou álcool a 70%.
- Evitar tabagismo passivo.
- Manter alimentação normal para a idade da criança.
- Fazer higiene da cavidade nasal com solução salina
- Uso de antitérmicos se for necessário.
- Reavaliação médica se houver dúvidas ou se sinais de alerta presentes.
- Orientar os cuidadores sobre os sinais e sintomas de “alerta”.

Quando hospitalizar<sup>27</sup>?

- Episódios de Apneia
- Criança com piora do estado geral (hipoativa, prostrada, acorda apenas com estímulos prolongados)
- Desconforto respiratório (gemência, retração torácica, FR >60, cianose central, saturação <92% persistente)
- Sinais de desidratação
- Recusa alimentar, ingestão reduzida e/ou sem diurese por 12 horas
- Presença de comorbidade: displasia, cardiopatia, imunodeficiência, doença neuromuscular, outras
- Idade: < 3 meses
- Prematuridade, especialmente < 32 semanas
- Condição social ruim
- Dificuldade de acesso ao serviço de saúde se houver piora clínica
- Incapacidade, falta de confiança para identificar sinais de “alerta”

## Tratamento de suporte

A hidratação, sucção de vias aéreas superiores (VAS) e fisioterapia respiratória são recomendadas. Lactentes com bronquiolite viral aguda (BVA) podem ter dificuldade para se alimentar devido à congestão nasal e pelo esforço respiratório. Estudo multicêntrico com 759 lactentes abaixo de 12 meses internados por BVA não mostrou diferença entre a administração de fluidos endovenosos (EV) versus sonda nasogástrica para as variáveis: tempo de internação, necessidade de UTI, necessidade de ventilação invasiva e eventos adversos. Este estudo também demonstrou ser o uso de sonda nasogástrica mais acessível<sup>29</sup>. As diretrizes recomendam administração de líquidos por sonda ou EV para manter a hidratação. Se houver necessidade de administração por via EV, os fluidos isotônicos são recomendados com a finalidade de evitar hiponatremia<sup>27</sup>.

Os lactentes têm respiração nasal e a aspiração com o intuito de fazer higiene das narinas, em algumas situações, pode ser recomendado. Melhora o esforço respiratório e facilita a alimentação. Contudo, a aspiração pode irritar a mucosa nasal e desencadear edema. Não há estudos randômicos controlados que avaliaram a aspiração nasal em pacientes com BVA. Estudo de coorte retrospectivo com 740 lactentes e outro observacional com 40 lactentes sugerem que a aspiração profunda ou intermitente pode aumentar o tempo de internamento<sup>30,31</sup>. Conclusões a partir de estudos observacionais podem levar a erro de interpretação (por exemplo, crianças mais doentes podem necessitar aspirações mais frequentes e mais profundas). Existe evidência de melhora da saturação de O<sub>2</sub> com lavagem nasal sem aspiração<sup>32</sup>. A recomendação é fazer aspiração nasal suave e mais superficial, quando necessário<sup>27</sup>.

## Fisioterapia respiratória

As recomendações diferem conforme o local<sup>33,34</sup>. Revisão recente da Cochrane Collaboration com 12 estudos (1.249 participantes) não demonstrou evidência de benefício para qualquer tipo de fisioterapia em pacientes internados quanto ao tempo de internação, saturação de oxigênio e parâmetros respiratórios<sup>35</sup>. Os *guidelines* não recomendam fisioterapia de rotina para o tratamento da bronquiolite não complicada e que não apresentem comorbidades<sup>27,36,37</sup>.

## Oxigênio

Os *guidelines* dos Estados Unidos recomendam o uso de oxigênio quando a saturação fica abaixo de 90%, ao passo que no Reino Unido o limite é 92%<sup>27,36</sup>.

## Cânula nasal de alto fluxo

Cânula nasal de alto fluxo (geralmente 1–2 L/min), com umidificação e com formato para melhorar a tolerância do paciente, tem sido utilizada em prematuros. Os mecanismos de ação são pouco definidos, especialmente se pode provocar aumento da pressão expiratória em algumas situações. A evidência de resultados é observacional, com estudos que demonstram melhora dos parâmetros respiratórios e menores taxas de intubação<sup>38</sup>.

Estudo com 75 lactentes, randômico, comparou cânula nasal de alto fluxo com SSH e não observou diferença de resultados nos escores de sintomas respiratórios, tempo de internação e admissão de cuidados intensivos<sup>39</sup>.

A cânula nasal de alto fluxo tem o potencial, em lactentes, de apresentar deterioração rápida se não for monitorado, tem alto custo e não foi superior ao uso de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP)<sup>40</sup>, porém tem sido avaliada em unidades de cuidado intensivo em estudos pequenos e observacionais, com evidência de melhora nos parâmetros respiratórios<sup>38,40</sup>.

## Medicamentos:

### Broncodilatadores

Em 2014, uma revisão da Cochrane identificou 30 estudos sobre o uso de broncodilatadores, em BVA. Foram analisados 1.192 lactentes, em tratamento ambulatorial e hospitalar. Para pacientes internados, a saturação de O<sub>2</sub>, o tempo de resolução de sintomas e o tempo de internação não foram superiores quando comparados com placebo. Em ambiente ambulatorial foi observado pequena melhora na média de escore de sintomas, com pouca importância clínica. Os estudos com pacientes ambulatoriais são heterogêneos e os benefícios foram observados onde a idade era maior e havia sibilância recorrente. Não houve redução na taxa de admissão hospitalar<sup>41</sup>.

### Adrenalina por nebulização

O uso de adrenalina por nebulização foi avaliado também por revisão sistemática<sup>42</sup>. Não foi observado benefício quando comparado com placebo em pacientes internados, quanto ao tempo de internação e outras variáveis. Estudo multicêntrico, realizado na Escandinávia, demonstrou que pacientes recebendo doses contínuas de epinefrina tinha maior tempo de internação quando comparado ao uso intermitente ou placebo<sup>43</sup>. Para pacientes no serviço de emergência, houve menor frequ-

ência de internações na avaliação inicial, mas não ao longo de uma semana. Os *guidelines* dos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá não recomendam o uso de broncodilatadores para BVA<sup>27,36,37</sup>. O uso de acordo com a resposta clínica pode eventualmente ser considerado, mas só deve ser mantido se houver evidência de melhora imediata<sup>28</sup>.

### Solução salina hipertônica por nebulização

A principal revisão sobre o uso de solução salina hipertônica (SSH) foi publicada em 2015. Avaliou 24 *trials* com 3.209 pacientes<sup>44</sup>. Lactentes que receberam SSH (3 a 7%) por nebulização apresentaram menos dias de internação (0,45 dias) quando comparados ao grupo tratamento padrão ou que recebeu solução salina a 0,9%. Em sete estudos, o uso de SSH diminuiu 20% o risco de internação hospitalar em comparação a solução salina a 0,9%. Não foram observados efeitos colaterais. Em meta-análise de 2015, com 15 *trials* e 1.922 pacientes, a utilização de SSH (3 - 6%) levou a uma pequena redução, mas significativa, nas taxas de admissão hospitalar a favor da solução salina hipertônica<sup>45</sup>. No entanto, esta meta-análise verificou heterogeneidade (variabilidade) e disparidade de resultados entre os estudos, o que significa que nem os ensaios analisados de forma individual ou em conjunto fornecem evidência para o uso de SSH.

Em 2016 foi realizada a reavaliação de duas metanálises de 2015, onde foram excluídos dois estudos com heterogeneidade. Foram avaliados 18 estudos, com 2.063 lactentes (63%) masculinos com média de idade de 4,2 meses. Após correção da heterogeneidade foi observado que o uso de SSH não reduz o tempo de internação<sup>46</sup>. O papel da solução salina hipertônica no tratamento da bronquiolite viral aguda ainda precisa ser definido<sup>47</sup>.

### Corticosteroides

Estudos têm avaliado o uso de corticosteroides no tratamento de crianças com BVA. Resultados de dois estudos multicêntricos não evidenciaram benefício para reduzir a taxa de admissão hospitalar<sup>48,49</sup>. Esses resultados estão em concordância com revisão da Cochrane<sup>49</sup>. Essa revisão apresenta estudos com crianças abaixo de 24 meses com o primeiro episódio de sibilância viral. Foram avaliadas publicações com pacientes ambulatoriais (n=8 e 1.824 pacientes) onde foi comparado o uso de corticoide versus placebo. Não se observou redução na taxa de internação no dia 1 e no dia 7 após iniciar o estudo. Entre nove estudos de pacientes internados (772 participantes), o tempo de internação não foi reduzido<sup>49</sup>. Plint et al, sugerem que altas doses de corticosteroides, associadas à adrenalina por nebulização, podem reduzir

a taxa de internação no sétimo dia de tratamento. No entanto, esses resultados necessitam confirmação<sup>50</sup>.

### Antimicrobianos

Revisão detalhada de estudos randômicos demonstrou que o uso rotineiro de antibióticos não reduz dias de sintomas, tempo de internação, necessidade de O<sub>2</sub> e taxa de internação hospitalar<sup>27</sup>. O uso de antibióticos macrolídeos tem potencial para reduzir o processo inflamatório

da bronquiolite. Estudos randômicos não observaram diferença entre azitromicina versus placebo para as variáveis tempo de internação, necessidade de O<sub>2</sub> e readmissão hospitalar<sup>51,52</sup>.

### Antivirais

Antivirais específicos como ribavirina para o tratamento de VSR não são recomendados devido às dificuldades de seu uso, alto custo e risco para os cuidadores<sup>53,54,55</sup>.

Quadro 2. Recomendações de tratamento para bronquiolite de acordo com guidelines

Intervenção	Recomendação	Comentário
Broncodilatadores	Não recomendado	Ensaio randômico não demonstraram efetividade em melhora dos sintomas, taxa de hospitalização e tempo de internação
Adrenalina	Não recomendado	Ensaio randômico, multicêntrico; sem evidência de melhora em pacientes ambulatoriais ou internados
Corticoides	Não recomendado	Ensaio grande, multicêntrico, randômico, sem evidência de resultados
Salina hipertônica	Considerar	SSH 3% pode melhorar BVA principalmente em pacientes internados por > 3 dias. Consenso italiano (2014) recomenda
Oxigênio	Considerar	Não recomendado se sat >90% sem acidose. Saturação 90-92%, presença de esforço respiratório e <3 meses
Canula nasal com alto fluxo	Considerar	Apenas o consenso do Reino Unido recomenda. Necessários mais estudos que comprovem bons resultados
Oximetria	Considerar	Uso intermitente na fase aguda de crianças hospitalizadas. Uso rotineiro apresentou correlação com internações prolongadas
Fisioterapia respiratória	Não recomendado	Recomendado se comorbidades. Ex: amiotrofia espinhal
Solução salina	Não recomendado	Se for realizar, fazer mais superficial, lavar com salina
Antimicrobianos	Não recomendado	Não deve ser usado de rotina
Nutrição e hidratação	Considerar	Para crianças que não conseguem manter a hidratação via oral. Recomenda-se solução isotônica. Nos casos mais graves, considerar secreção inapropriada de HAD
Névoa, antivirais, palivizumabe	Não recomendado	Palivizumabe tem ação profilática. Névoa e antivirais sem evidência de recomendação

Fonte: Baseado nas recomendações<sup>27,28,54,55</sup>



## Prognóstico

A BVA com necessidade de internação hospitalar está associada com aumento de sibilância recorrente. Estudos relatam 17-60% de crianças com BVA desenvolvem sibilância recorrente após o episódio de internação<sup>52</sup>. Estudo realizado em Taiwan onde houve o seguimento de 1.981 crianças internadas por BVA antes de 3 anos, observou que aos 10 anos, 351 (17,7%) das crianças tinham diagnóstico de asma versus 11,7% de 18.527 controles<sup>56</sup>. Pequena coorte de 138 pacientes sugere que 18 (39%) de 46 crianças admitidas por BVA antes de 12 meses tinham asma aos 18 anos, comparado a 9% de 92 controles<sup>57</sup>. Entretanto, outro estudo fez o seguimento de 1.246 crianças desde o nascimento e observou que infecções do trato respiratório estão associadas a mais episódios de sibilância, esta associação diminui com a idade e não foi significativa aos 13 anos de idade<sup>58</sup>. Nessa coorte as crianças apresentavam doença leve na infância, sem hospitalização, o que significa que a gravidade da BVA pode estar associada ao risco de asma<sup>59</sup>.

## Medidas de controle da transmissão

Em decorrência de sua alta transmissibilidade o VSR representa uma séria ameaça à ocorrência de surtos em ambientes hospitalares, particularmente em unidades de terapia intensiva neonatal, unidades de oncologia e de transplantes, unidades de idosos e de pacientes de risco, associando-se a significativa morbidade e mortalidade, merecendo a implementação de práticas preventivas rigorosas nos hospitais, que serão discutidas adiante<sup>60-63</sup>.

Isolamento de casos confirmados e suspeitos, medidas padrão de controle de infecção hospitalar, higiene frequente e criteriosa das mãos e uso de equipamentos de proteção (luvas, óculos, máscaras e aventais), têm sido considerados efetivos, em graus variados, na prevenção e redução das taxas de infecções e de surtos hospitalares desta e de outras infecções virais<sup>64-68</sup>.

## Medidas de Controle da Infecção na Comunidade

Um aspecto crítico para a prevenção da infecção pelo VSR em lactentes e crianças pequenas é a adequada orientação dos pais e dos cuidadores a respeito da importância em tentar minimizar o risco de exposição e

transmissão do vírus na comunidade. As recomendações básicas enfatizam a importância de medidas como a lavagem frequente das mãos, além de limitar, quando possível, a exposição da criança a ambientes com elevado risco de contágio, como creches e escolas maternas, assim como evitar o contato com pessoas com doença respiratória aguda.

Como os lactentes jovens (principalmente com menos de 6 meses de idade), compõem o grupo mais susceptível a apresentar doença grave pelo VSR e suas complicações, retardar a entrada em creches durante a sazonalidade do vírus é uma medida que deve ser considerada. Além disso, locais aglomerados, como supermercados, *shopping centers*, clubes, etc, constituem-se em ambientes de risco para aquisição de doenças virais, devendo ser evitados<sup>68-70</sup>.

Estudos demonstram que em lactentes que foram hospitalizados por VSR, a principal fonte de infecção foi o irmão mais velho ou os pais do lactente<sup>69</sup>. Creches e escolas devem ter políticas para evitar a transmissão de infecções, como por exemplo, recomendações de incentivo à higienização de mãos, políticas para a desinfecção de brinquedos e todos os outros materiais que podem servir como fômites. Por fim, destacamos a importância de estimular o aleitamento materno e evitar o tabagismo passivo entre os lactentes e crianças<sup>70</sup>.

## Medidas de Controle da Infecção no Ambiente Hospitalar

As características de elevada transmissibilidade e número reprodutivo básico (o número médio de susceptíveis não infectados que se infectam a partir de um caso índice), estimado de 5 a 25, fazem do VSR uma potencial ameaça em unidades pediátricas de internação. A chance de aquisição intra-hospitalar do vírus tem relação direta com a sazonalidade da doença na comunidade, com taxas de infecção significativamente mais altas durante a estação do VSR.

Lactentes hospitalizados pelo VSR e os profissionais de saúde que os assistem podem disseminar o vírus de um paciente a outro através do contato com secreções infectadas ou por fômites. O encontro do vírus em estetoscópios e outros equipamentos de uso no hospital enfatiza a importância de medidas rigorosas de desinfecção destes instrumentos antes e após o seu uso<sup>16</sup>. Além disso, familiares e visitantes podem funcionar como vetores da infecção nos hospitais<sup>70-72</sup>.

Os fatores de risco de aquisição de infecção nosocomial pelo VSR estão principalmente associados a: menor ida-

de da criança (lactentes menores de 5 meses), prematuridade, doença pulmonar crônica da prematuridade, tempo de internação prolongado, baixa adesão às medidas de controle de infecção, superlotação de unidades e sazonalidade<sup>73</sup>.

A falha na execução das práticas de controle de infecção pode ocasionar a ocorrência de taxas alarmantes de surtos hospitalares causados pelo VSR<sup>67-70</sup>, sendo que metanálise recente estimou em média, em 28,5% as taxas de transmissão<sup>66</sup>.

Quadro 3. Medidas para evitar a transmissão intra-hospitalar do VSR<sup>72,74</sup>

Medida	Observação
Higienização das mãos	Com água e sabão ou preparação alcoólica, sempre imediatamente antes e depois de assistir ao paciente
Luvas	Durante o cuidado do paciente
Avental	Sempre que contato direto com pacientes ou secreções
Máscara e proteção ocular	Sempre que contato direto com pacientes ou secreções
Quarto privativo ou coorte	Privativo sempre que possível, caso contrário, alocar os pacientes com VSR no mesmo quarto com >1 metro de distância entre os leitos
Profissionais da saúde	Sempre que possível, profissionais que assistam pacientes com VSR não assistem outros pacientes, ou pelo menos, não assistam pacientes com risco de doença grave pelo VSR (imunodeprimidos, prematuros, cardiopatas, pneumopatas)
Restrição de visitas	Restringir as visitas no hospital durante estação do VSR, e proibir a visita de crianças e de indivíduos com quadro respiratório agudo
Avaliação da saúde dos visitantes	Avaliação por pessoal treinado ou utilizar cartilha de orientação para evitar entrada de visitantes doentes no hospital

O uso de equipamento de proteção pessoal, aliado às medidas de higiene das mãos, restrição de visitas, detecção oportuna de agentes etiológicos e coortes de isolamento, mostraram-se, em conjunto, potencialmente úteis para reduzir as taxas de infecção nosocomial pelo VSR<sup>64</sup>.

É importante lembrar que na prática, a despeito do avanço nas técnicas diagnósticas de identificação viral, muitas instituições ainda não utilizam de maneira rotineira estes métodos diagnósticos, fazendo com que na maioria dos casos, os pacientes sejam colocados em coortes por síndrome clínica (ex: doença respiratória viral aguda), sem isolamento do agente etiológico causador da infecção. Outros agentes etiológicos virais, como por exemplo, o Adenovírus, Influenza, Bocavírus, Metapneu-

movírus, Parainfluenza, Rinovírus, Coronavírus ou Enterovírus, isoladamente ou associados, podem produzir quadros similares, de difícil distinção clínica. As precauções devem ser mantidas durante toda a duração da doença respiratória aguda nestas situações. Esta medida muitas vezes dificulta o fluxo de pacientes dentro dos hospitais, pois bloqueia leitos, impedindo novas hospitalizações. Alguns centros que utilizam testes para identificar o agente viral podem utilizar o resultado dos exames para colocar os pacientes em coortes de acordo com vírus identificado, sempre que for possível<sup>70-76</sup>.

Os testes de imunofluorescência, apesar de apresentarem boa sensibilidade para o diagnóstico do VSR, têm limitações para a identificação de outros agentes virais, fazendo com que exista uma tendência crescente de

utilização dos testes moleculares, como o PCR (reação em cadeia de polimerase). Uma indicação interessante dos testes é a utilização dos testes moleculares para documentar a interrupção de excreção viral em pacientes que foram hospitalizados por doença respiratória viral aguda e deverão permanecer no hospital por períodos prolongados, para efeito de orientação das práticas de isolamento<sup>66,74,75</sup>.

Enfatizamos aqui a importância das medidas recomendadas anteriormente para os pacientes e seus familiares<sup>70</sup>:

- Evitar exposição passiva ao tabaco;
- Incentivar o aleitamento materno;
- Evitar contato com pessoas com infecção respiratória aguda;
- Evitar ou retardar, sempre que possível, que pacientes de alto risco frequentem locais onde a exposição à infecção não possa ser controlada (exemplo: creches, locais aglomerados, etc).
- Vacinação contra influenza nos lactentes e crianças acima de seis meses.

## Medidas de Controle da Infecção em Unidades Neonatais

Os recém-nascidos (RN) com infecção por VSR podem eliminar o vírus por período prolongado, de várias semanas<sup>19,75</sup>.

RNs com quadro respiratório sugestivo de doença viral aguda devem ser imediatamente colocados em precaução (contato e gotícula). Nas unidades neonatais a realização de exame para detecção do agente etiológico assume destacada importância, não apenas em relação à possibilidade de se considerar o uso de profilaxia específica (ver capítulo sobre Surto) nos casos de VSR, como também para a orientação das medidas de isolamento. Quando utilizamos a imunofluorescência, o teste negativo deve ser avaliado com cautela, pela baixa sensibilidade deste método para detecção de outros agentes virais. Pacientes com infecção comprovada devem ser mantidos em sala privativa e em coorte de pacientes e funcionários. Quando a sala privativa não for possível, a incubadora pode funcionar como barreira.

Além das já citadas, com relação aos pacientes suspeitos ou infectados, as seguintes orientações devem também ser seguidas<sup>19,75</sup>

- Afastar os profissionais da saúde com doença respiratória,

- Educar os funcionários quanto às vias de transmissão, gravidade potencial dos casos de RNs infectados e medidas de prevenção de doença respiratória viral,
- Estabelecer políticas de visitantes na unidade e proibir a entrada de pessoas com doença respiratória.

## Controle de surtos

### Utilização do Palivizumabe em surtos de VRS em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais

Os surtos de infecção pelo VRS em pacientes vulneráveis hospitalizados associam-se à elevada morbimortalidade, com um número crescente de situações descritas em ambientes hospitalares, envolvendo diversos grupos etários e locais, incluindo recém-nascidos em unidades de terapia intensiva neonatais<sup>77,78</sup>.

A transmissão do VRS ocorre principalmente por secreções contaminadas que são transferidas diretamente por contato com as mãos contaminadas, ou indiretamente por objetos contaminados ou gotículas respiratórias, como já visto nos tópicos anteriores.

Medidas de controle de infecção mostraram-se efetivas em reduzir as taxas de infecções hospitalares e são recomendadas para prevenir a disseminação do vírus, com ênfase para lavagem das mãos, uso de luvas, aventais, óculos e coorte dos pacientes<sup>79</sup>, como vimos anteriormente nos tópicos **Medidas de Controle da Infecção no Ambiente Hospitalar e Medidas de Controle da Infecção em Unidades Neonatais**.

Diversos estudos com relatos de experiências com a utilização do palivizumabe em associação às medidas de controle de infecção hospitalar têm sido publicados nos últimos anos, particularmente em recém-nascidos prematuros, de risco<sup>78-83</sup>. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos controlados, delineados especificamente para avaliar a eficácia do anticorpo no controle de surtos de VRS em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, as experiências relatadas na literatura apontam para um possível benefício da combinação de estratégias de medidas de controle de infecção hospitalar e a imunoprofilaxia.

Recente metanálise avaliou 10 estudos com utilização de palivizumabe associado às medidas padrão de controle surtos em Unidades Neonatais, como ferramenta de prevenção de casos nestes estabelecimentos<sup>66</sup>. Na maioria destes estudos os autores relataram ausência

de casos adicionais de infecções por VSR após profilaxia com o palivizumabe. Os autores reconhecem, porém, que apesar do sucesso das estratégias das medidas preventivas implementadas para o controle dos surtos, as evidências não são suficientes para identificar o papel específico das medidas individuais, como por exemplo, a profilaxia com o palivizumabe.

Estes dados, concluem os autores da revisão sistemática, ressaltam a necessidade de estudos adicionais em ambientes hospitalares para que evidências mais sólidas apoiem o seu uso sistemático na prevenção das infecções por VSR, especialmente levando-se em conta o alto custo da profilaxia, embora muito mais barata que o tratamento dos casos graves, especialmente aqueles ocorridos nos 6 primeiros meses de idade<sup>66</sup>.

Do ponto de vista prático, até que existam evidências científicas suficientes, a adoção do palivizumabe no controle de surtos hospitalares não está indicada rotineiramente, devendo ser avaliada criteriosamente.

## Profilaxia para VSR

A profilaxia para a infecção pelo VSR inclui medidas gerais, tanto em ambiente domiciliar quanto hospitalar, principalmente quando bebês de alto risco estão expostos. Os familiares devem ser orientados sobre a importância da profilaxia, principalmente durante a sazonalidade, incentivando a lavagem das mãos, uso de álcool gel, evitar ambientes fechados e aglomerados, além de exposição a pessoas com quadros respiratórios. Os bebês também não devem ser expostos a tabaco e o incentivo ao aleitamento materno deve ser reforçado<sup>84</sup>.

Em ambiente hospitalar, a prevenção inclui controle de contatos infectados, tanto pacientes, como profissionais e visitantes. Medidas de bloqueio de infecção hospitalar são necessárias e a higienização rotineira das mãos não deve ser negligenciada<sup>85</sup>.

Não há vacinas disponíveis contra o VSR, porém, há décadas se dispõe de imunização passiva, importante instrumento de prevenção para bebês de risco.

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal, IgG1 humanizado, direcionado para um epítipo no sítio antigênico A da proteína de fusão do VSR. É composto de 95% de seqüências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. O palivizumabe apresenta atividade neutralizante e inibitória da fusão do VSR no epitélio respiratório da criança<sup>86</sup>.

Foi inicialmente licenciado nos Estados Unidos em 1998 e na Europa em 1999, com extensão de seu licenciamento para o Brasil em 1999<sup>87</sup>.

Por ser considerada uma imunoglobulina, tem rápida eliminação. Sua meia-vida em crianças é de 20 dias e doses intramusculares mensais de 15 mg/kg alcançam concentrações séricas médias de aproximadamente 40 mcg/mL após a primeira administração, 60 mcg/mL após a segunda e cerca de 70 mcg/mL após a terceira e quarta administrações<sup>87</sup>.

É indicado para a prevenção de doença grave do trato respiratório inferior, causada pelo VSR, em pacientes pediátricos de alto risco menores de dois anos de idade, que inclui crianças prematuras (idade gestacional < de 35 semanas), crianças portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade e portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa<sup>88,89</sup>.

O palivizumabe deve ser administrado na posologia de 15 mg/kg, via intramuscular (IM), de preferência na face anterolateral da coxa, uma vez por mês, durante o período de sazonalidade do VSR previsto na comunidade. A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início da estação do vírus e as demais aplicações subsequentes devem ser administradas durante este período, até o máximo de cinco doses<sup>87,89</sup>.

Trata-se de um produto seguro e extremamente bem tolerado, e seu uso não interfere nas demais vacinas utilizadas na rotina<sup>90</sup>.

São eventos adversos relacionados à sua utilização: irritabilidade, reações no local da injeção, erupção cutânea e febre<sup>91</sup>.

No Brasil, a sazonalidade do VSR é definida conforme a região do país, e a profilaxia com palivizumabe deve ser iniciada um mês antes do início da estação<sup>18,92</sup>.

Quadro 4. Sazonalidade do VSR nas regiões do Brasil

Região	Sazonalidade	Período de Aplicação
Norte	Fevereiro a Junho	Janeiro a Junho
Nordeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Centro Oeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Sudeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Sul	Abril a Agosto	Março a Agosto

Fonte: Nota Técnica conjunta 05/2015 – Ministério da Saúde

A eficácia do palivizumabe foi avaliada em dois estudos pivotais que serviram de base para o licenciamento do produto: o Impact e outro que avaliou lactentes com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica importante<sup>93,94</sup>.

O estudo Impact<sup>93</sup>, randomizado e placebo controlado, conduzido em 1998, incluiu 1.502 bebês menores de 2 anos com doença pulmonar crônica ou nascidos com menos de 36 semanas de gestação e idade gestacional inferior a seis meses. Os resultados foram: redução de 55% para hospitalização em todos os grupos que utilizaram palivizumabe, redução de dias de internação e do número de dias de utilização de ventilação mecânica (VM). Essa redução foi mais significativa no grupo de prematuros (78%) do que no grupo de doença pulmonar crônica (39%). Os eventos adversos foram similares ao grupo placebo<sup>93</sup>.

Outro estudo avaliou 1.287 lactentes até 2 anos de idade com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica importante e demonstrou redução média de hospitalização de 45% (29% no grupo de cardiopatias cianóticas e 58% nas não cianóticas)<sup>94</sup>.

Em outra revisão também ficou evidenciada a eficácia do anticorpo monoclonal na redução de sibilância recorrente em bebês nascidos prematuros (80%)<sup>95</sup>.

A eleição dos grupos com recomendação para uso do palivizumabe na prevenção das infecções pelo VSR baseia-se em estudos de eficácia e de custo efetividade, tendo como objetivo final diminuir as taxas de hospitalização. São considerados públicos-alvo para a profilaxia, com risco aumentado, os prematuros (PT), portadores de doença pulmonar crônica (DPC) ou cardiopatias congênitas (CC).

O uso da profilaxia com palivizumabe em grupos **não** selecionados resulta em aumento significativo nos custos, pouca redução de gastos com hospitalizações e nenhuma redução nas taxas de mortalidade. Por outro lado, a profilaxia indicada para grupos de alto risco reduz taxas de hospitalização e de morbidade decorrente da infecção<sup>96</sup>.

Portanto, o efetivo emprego da imunoprofilaxia, mesmo que onerosa, deve ser direcionado a lactentes com maior risco de internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica ou hospitalização prolongada, representando desta forma, o uso otimizado desta estratégia profilática contra o VSR.

Em 2013 o Ministério da Saúde do Brasil passou a disponibilizar o palivizumabe, em todo o território nacional,

para bebês segundo os seguintes critérios<sup>8</sup>:

- Prematuros até 28 semanas e 6 dias de idade gestacional, menores de um ano de idade
- Crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada até o segundo ano de vida.
- Crianças portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade, independente da idade gestacional, até o segundo ano de vida.

Está disponibilizado para crianças pertencentes a esses grupos, hospitalizadas ou não<sup>8</sup>.

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) preconiza a profilaxia para, além dos grupos contemplados pelo Ministério da Saúde, bebês prematuros nascidos entre 29 e 31 semanas e 6 dias de idade gestacional, baseado em diversas evidências que demonstram que este é também um grupo vulnerável para desenvolver formas graves da infecção, especialmente nos primeiros 6 meses de vida.

Em 2014 a Academia Americana de Pediatria (AAP), excluiu de suas recomendações o uso do palivizumabe naquele país, prematuros nascidos entre 29 e 31 semanas e 6 dias e entre 32 e 34 semanas e 6 dias de idade gestacional, que recebiam a profilaxia, até então, se menores de 6 e 3 meses, respectivamente, quando do início da sazonalidade do vírus<sup>97</sup>.

Alguns estudos populacionais realizados em temporadas subsequentes à essa modificação evidenciaram o impacto dessa alteração.

O estudo Sentinel<sup>198</sup>, multicêntrico, avaliou nos Estados Unidos, bebês de 29 a 35 semanas de idade gestacional com menos de 12 meses de vida hospitalizados por VSR confirmado laboratorialmente, e que não utilizaram profilaxia com palivizumabe. De 702 casos identificados, 42% foram internados em unidades de terapia intensiva (UTI) e 20% necessitaram ventilação mecânica. Entre os bebês nascidos entre 29 e 32 semanas de idade gestacional, com menos de três meses de idade, 68% necessitaram de internação em UTI e 44% necessitaram de VM. Ocorreu um óbito durante o estudo, de um prematuro de 29 semanas de IG que deixou de fazer parte do grupo contemplado com a profilaxia após a nova diretriz da AAP<sup>97</sup>.

Rajah e colaboradores<sup>99</sup>, também nos Estados Unidos, compararam o número de hospitalizações por VSR, em um único centro, de bebês nascidos entre 29 e 34 semanas e 6 dias de IG, em duas diferentes sazonalidades,

pré e pós revisão das diretrizes de utilização do palivizumabe pela AAP em 2014. Os pesquisadores concluíram que houve um aumento no número de hospitalizações por VSR, associada a maior morbidade (tempo de hospitalização, frequência em terapia intensiva, VM e tempo de utilização de O<sub>2</sub>) neste grupo de RNs, menores de 3 meses de idade, na estação seguinte à modificação, associado a um aumento significativo nos custos<sup>99</sup>.

**Em que pese a atual recomendação do MS do Brasil de não contemplar em suas diretrizes, ainda, o grupo de prematuros nascidos entre 29 e 31 semanas e 6 dias de IG, menores de 6 meses, a SBP entende que, em saúde individual, é um grupo importante para receber a profilaxia, e recomenda, sempre que possível, a sua utilização.**

## Perspectivas futuras

### Vacinas

Há uma série de vacinas candidatas para o VSR em diferentes estágios clínicos de desenvolvimento, porém uma experiência desastrosa com vacina inativada em formalina na década de 60, onde ocorreram dois óbitos no grupo que recebeu a vacina candidata, trouxe grande preocupação na busca de um agente imunizante contra o VSR<sup>100</sup>.

O principal determinante neutralizante é a proteína F de fusão, que faz a integração do genoma viral com as células hospedeiras<sup>101</sup>.

Vacinas subunitárias e de vírus vivos atenuados têm sido pesquisadas, porém ainda com dados pouco promissores para utilização em humano<sup>102</sup>.

A conformação estrutural da proteína F, pré e pós-fusão no epitélio respiratório, foi recentemente descrita, e estratégias que visam sua inibição nesses diferentes mo-

mentos da patogenia da infecção, parecem ser a chave no desenvolvimento dessas novas vacinas<sup>103</sup>.

As mais promissoras estratégias de vacinação são baseadas na estrutura pré-fusão da proteína F, capaz de induzir potentes anticorpos neutralizantes contra o VSR, chegando a serem 10 a 100 vezes mais potentes que o palivizumabe<sup>104</sup>.

Uma vacina recombinante, contendo uma nanopartícula da proteína F do VSR (VSR F proteína lipossomal) demonstrou, em estudos de fase II, adequada passagem de anticorpos transplacentários, tanto em modelos animais como em estudos preliminares em seres humanos. Gestantes, vacinadas no terceiro trimestre, estão atualmente em estudo clínico multicêntrico de fase III, programado para ser finalizado em 2020<sup>105,106</sup>.

### Terapêuticas antivirais

Independente do desenvolvimento de vacinas contra o VSR, a necessidade de uma terapêutica eficaz contra este agente é prioritária, para uso em diversas idades e em populações imunocomprometidas.

A ribavirina é hoje a única droga licenciada para tratamento das infecções pelo VSR, porém seu uso ainda é bastante restrito<sup>107</sup>.

São várias as estratégias, através de diferentes mecanismos, de abordagem terapêutica da infecção, em diversas fases de desenvolvimento: pequenos anticorpos inalatórios camelídeos, análogos nucleosídeos, pequenas moléculas inibidoras entre outras<sup>102</sup>.

### Anticorpos monoclonais

Além do palivizumabe, outros anticorpos monoclonais vêm sendo testados. Merece especial atenção, o MEDI8897, extremamente potente e com meia vida de longa duração, em fase III de desenvolvimento, para utilização na profilaxia das infecções pelo VSR em dose única<sup>108</sup>.

## Referências

- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588-598.
- Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38.
- Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2017.30:277-319.
- Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatrics Rev*. 2014;35(12):519-530.
- 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):874-879.
- Moler FW, Khan AS, Meliones JN, et al. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med*. 1992;20:1406-1413.
- Geskey JM, Thomas NJ, Brummel GL. Palivizumab: a review of its use in the protection of high risk infants against respiratory syncytial virus (RSV). *Biologics*. 2007; 1(1): 33-43.
- Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo de uso de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. 2013. 8 p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522\\_13\\_05\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html). Acesso em 25/09/2017.
- 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(suppl 1):S33-S40.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-540
- COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES and BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE. Update Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620-e638
- Ozyurt A, Narin N, Baykan A, et al. Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(10):1025 – 32.
- Li A, Wang DY, Lanctôt KL, et al. Comparing First and Second year Palivizumab in Patients with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in the CARESS Database (2005 -2015). *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):445-450.
- França EB, Lansky S, Rego MAS, et al. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease study. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20Suppl 01(Suppl 01):46-60.
- Datusus – Disponível em [www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nuh.def](http://www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nuh.def) acesso em maio de 2017
- REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS – Disponível em [www.redeneonatal.fiocruz.br/pdf/rbpn\\_relatorio\\_2016.pdf](http://www.redeneonatal.fiocruz.br/pdf/rbpn_relatorio_2016.pdf) acesso em maio de 2017.
- Pinto Jr VC, Fraga MNO, Freitas SM, et al. Regionalização da cirurgia cardiovascular pediátrica brasileira. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2013;28(2): 256-62.
- Sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório no Brasil. Nota técnica conjunta número 05/2015 CGSCAM/DAPE/SAS/MS, CGAFME/DAF/SCTIE/MS e CGDT/DEVIT/SVS/MS. Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas/nota\\_tecnica\\_conjunta\\_n\\_05\\_2015.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_conjunta_n_05_2015.pdf). Acesso em 25/09/17.
- American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:667-676.
- Jha A, Jarvis H, Fraser C et al. Respiratory Syncytial Virus. *Eur Respir Soc Monogr*. 2016;72:84-109
- Mesquita FS, Oliveira DBL, Crema D, et al. Rapid antigen detection test for respiratory syncytial virus diagnosis as a diagnostic tool. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:246-252.
- Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Op Microbiol J*. 2011; 5(Suppl 2-M2):128-134.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p.

24. Grindeland CJ, Mauriello CT, Leedahl DD, et al. Association Between Updated Guideline-Based Palivizumab Administration and Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:728–732.
25. Respiratory Syncytial Virus. CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/rsv/clinical/index.html>. Acesso em julho 2017
26. Royal College of Paediatrics and Child Health. Respiratory Syncytial Virus. In: Sharland M, ed. *Manual of Childhood Infections. The Blue Book*. 4th ed. Oxford, OX2 6DP: Oxford University Press; 2016:785-789.
27. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline, 2015. Disponível em <https://www.nice.org.uk/Guidance/NG9>. Acesso, 30 março, 2017.
28. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-e1502.
29. Oakley E, Borland M, Neutze J, et al, for the Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1:113–20.
30. Mussman GM, Parker MW, Statile A, et al. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr*. 2013;167:414–21.
31. Moschino L, Mario F, Carraro S, et al. Is nasal suctioning warranted before measuring O2 saturation in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child*. 2016;101:114–15.
32. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2016;105:292–96.
33. Ralston S, Garber M, Narang S, et al. Decreasing unnecessary utilization in acute bronchiolitis care: results from the value in inpatient pediatrics network. *J Hosp Med*. 2013;8:25–30.
34. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. *PLoS Med*. 2010;7:e1000345.
35. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, et al. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD004873.
36. Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015;3:888–900.
37. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral Bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389(10065):211-224.
38. Sinha IP, McBride AK, Smith R, et al. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. *Chest*. 2015;148:810–23.
39. Bueno Campana M, Olivares Ortiz J, Notario Munoz C, et al. High flow therapy versus hypertonic saline in bronchiolitis: randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2014;99:511–15.
40. Milési, C., Essouri, S., Pouyau, R. et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study) *Int Care Med*. 2017, 43:209.
41. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001266.
42. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6:CD003123.
43. Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013;368 2286–93.
44. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, et al. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;136:687–701.
45. Maguire C, Cantrill H, Hind D, et al. Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:148.
46. Brooks CG, Harrison WN, Ralston SL. Association between hypertonic saline and hospital length of stay in acute viral bronchiolitis: a reanalysis of 2 meta-analyses. *JAMA Pediatr*. 2016;170:577–84.
47. Baron J, El-Chaar G. Hypertonic Saline for the Treatment of Bronchiolitis in Infants and Young Children: A Critical Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21:7-26.
48. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2007; 357:331–39.
49. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004878



50. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;360:2079–89.
51. McCallum GB, Morris PS, Chatfi eld MD, et al. A single dose of azithromycin does not improve clinical outcomes of children hospitalised with bronchiolitis: a randomised, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2013;8:e74316.
52. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;161:1104–08.
53. Turner TL, Kopp BT, Paul G, et al. Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014; 6:217-25.
54. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014;19:485–98.
55. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for management of first time episode bronchiolitis in infants less than 1 year of age. Cincinnati, Ohio: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2010.
56. Jeng MJ, Lee YS, Tsao PC, et al. A longitudinal study on early hospitalized airway infections and subsequent childhood asthma. *PLoS One*. 2014;10:e0121906.
57. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65:1045–52.
58. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541–45.
59. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1055–61.e1.
60. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*, 2016;374:62–72.
61. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *New Engl J Med*. 2005;352:1749–1759.
62. Lee N, Lui GC, Wong KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*. 2013; 57:1069–1077.
63. Volling C, Hassan K, Mazzulli T, et al. Respiratory syncytial virus infection associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:665.
64. Anak S, Atay D, Unuvar A, et al. Respiratory syncytial virus infection outbreak among pediatric patients with oncologic diseases and/or BMT. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:307–311.
65. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(2):63-71.
66. Madge P, Paton JY, McColl JH, et al. Prospective controlled study of four infection control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet*. 1992;340:1079–1083.
67. French CE, McKenzie BC, Coope C, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(4):268-290.
68. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014;40:65.
69. Paes BA, Mitchell I, Banerji A, et al. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Can Respir J*. 2011;18:e10–e19.
70. Mayhall CG. In: *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004, 1600 pp.
71. Meissner HC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Feigin RD and Cherry Textbook of Pediatrics Infectious Diseases. 7th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2013; 2407 pp.
72. Heikkinen T, Valkonen H, Waris M, et al. Transmission of Respiratory Syncytial Virus Infection Within Families. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2(1):ofu118.
73. Forbes M. Strategies for preventing respiratory syncytial virus. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008; 65(suppl 8):S13-19.

74. Simon A, Müller A, Khurana K, et al. Nosocomial infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int J Hyg Environ Health*. 2008;211:241-250.
75. Simon A, Khurana K, Wilkesmann A, et al. Nosocomial syncytial virus infection: Impact of prospective surveillance and targeted infection control. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209:317-324.
76. Bont L. Nosocomial RSV, infection control and outbreak management. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(Suppl 1):16-17.
77. APECIH. Diagnóstico e prevenção de IRAS em neonatologia. 2ª ed, São Paulo, 2011, 284 pp.
78. Halasa NB, Williams JV, Wilson GJ, et al. Medical and economic impact of a respiratory syncytial virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(12):1040-4.
79. O'Connell K, Boo TW, Keady D, et al. Use of palivizumab and infection control measures to control an outbreak of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit confirmed by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect*. 2011;77(4):338-42.
80. Kurz H, Herbich K, Janata O, et al. Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect*. 2008;70(3):246-52.
81. Abadesso C, Almeida HI, Virella D, et al. 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.
82. 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.
83. Dizdar EA, Aydemir C, Erdeve O, et al. Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2010;75(4):292-4.
84. Alan S, Okulu E, Kilic A, et al. Palivizumab use during respiratory syncytial virus outbreak in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2012;81:292-293.
85. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes para o Manejo da Infecção Causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR). [Internet]. 2011 [cited 2016 Jul 20]. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes\\_manejo\\_infec\\_vsr\\_versao\\_final1.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf) Acesso em 25/09/2017.
86. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354:847-852.
87. Geskey JM, Thomas NJ, Brummel GL. Palivizumab: a review of its use in the protection of high risk infants against respiratory syncytial virus (RSV). *Biologics: Targ Ther*. 2007;1(1) 33-43.
88. Abbvie Farmacêutica LTDA. Synagis (Palivizumabe) [Bula] [Internet]. 2015. Disponível em: [http://www.abbvie.com.br/content/dam/abbviecorp/br/docs/BU-09\\_SYNAGIS\\_VP\\_JAN15.pdf](http://www.abbvie.com.br/content/dam/abbviecorp/br/docs/BU-09_SYNAGIS_VP_JAN15.pdf). Acesso em 25/09/2017.
89. Kfourri RA. Vacinação de prematuros. In: Neto VA, eds. Atualizações, orientações e sugestões sobre Imunizações. 1ª Ed. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 167-175.
90. Lanari M, Vandini S, Arcuri S, et al. The use of humanized monoclonal antibodies for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Clin Develop Immunol* 2013, Article ID 359683. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/359683>.
91. Huang K, Incognito L, Cheng X, et al. Respiratory syncytial virus-neutralizing monoclonal antibodies motavizumab and palivizumab inhibit fusion. *J Virol* 2010; 84(16):8132-8140.
92. Null Jr D, Pollara B, Dennehyetal PH. Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two sea- sons. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(11):1021-1023.
93. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics*. [Internet]. 1998 Sep. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9738173>. Acesso em 25/09/2017.
94. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, 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):532-540.

95. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, et al. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(1):29-38.
96. Wang D, Bayliss SMC. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011;15(5):1-124.
97. AAP. Technical Report: Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620-38.
98. Anderson EJ, Krilov LR, DeVincenzo JP, et al. SENTINEL1: an observational study of respiratory syncytial virus hospitalizations among U.S. Infants born at 29 to 35 weeks' gestational age not receiving immunoprophylaxis. *Am J Perinatol*. 2017;34(1):51-61.
99. Bavani Rajah BS, Sánchez PJ, Garcia Maurino C, et al. Impact of the Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus Infection: A Single Center Experience. *J Pediatr*. 2017;181:183-188.
100. Dudas RA, Karron RA. Respiratory syncytial virus vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:430-439.
101. Olmsted RA, Elango N, Prince GA, et al. Expression of the F glycoprotein of respiratory syncytial virus by a recombinant vaccinia virus: comparison of the individual contributions of the F and G glycoproteins to host immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:7462-7466.
102. Paradiso PR, Hildreth SW, Hogerman DA, et al. Safety and immunogenicity of a subunit respiratory syncytial virus vaccine in children 24 to 48 months old. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:792-798.
103. Swanson KA, Settembre EC, Shaw CA, et al. Structural basis for immunization with postfusion respiratory syncytial virus fusion F glycoprotein (RSV F) to elicit high neutralizing antibody titers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:9619-9624.
104. McLellan JS, Chen M, Leung S, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*. 2013;340:1113-1117.
105. Glenn GM, Fries LF, Thomas DN, et al. A randomized, blinded, controlled, dose-ranging study of a respiratory syncytial virus recombinant fusion (F) nanoparticle vaccine in healthy women of childbearing age. *J Infect Dis*. 2016;213:411-422.
106. Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, et al. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis. *Curr Opin Virol*. 2017;24:70-78.
107. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, et al. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med*. 1991;325:24-29.
108. Griffin MP, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI8897, the respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody with an extended half-life, in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01714-16.

