

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

Elaboração:

Departamento de Infectologia da SBP:

Presidente: Eitan Naaman Berezin. **Membros:** Cristina Rodrigues da Cruz, Fabrizio Motta, Heloisa Helena de Sousa Marques, Leda Lucia Moraes Ferreira, Paulo Cesar Guimarães.

Departamento de Neonatologia da SBP:

Presidente: Renato Soibelman Procianoy. **Membros:** Aduino Dutra Moraes Barbosa, Durval Batista Palhares, Licia Moreira, Rejane da Silva Cavalcante, Rita de Cássia Silveira, Rosangela Garbers.

Departamento de Pneumologia da SBP:

Membros: Elenara da Fonseca Andrade Procianoy, José Dirceu Ribeiro, Lusmaia Damaceno Camargo.

Colaboradores SBP:

Giuliana Stravinskias Durigon, Lily Yin Weckx, Renato Kfoury.

SUMÁRIO

	Epidemiologia	pág 3
	Diagnóstico	pág 7
	Tratamento	pág 11
	Profilaxia com Palivizumabe	pag 20
	Medidas de Controle da Transmissão	pág 27
	Controle de Surtos	pág 31
	Organização	pág 33

EPIDEMIOLOGIA

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR), é um RNA vírus, não segmentado, envelopado, da família *Paramyxoviridae*. Causa infecção aguda do trato respiratório em indivíduos de todas as idades. A maioria das crianças é infectada no primeiro ano de vida e, virtualmente, todas as crianças serão expostas a ele até o segundo ano de idade. Re-infecções ocorrem durante toda a vida, entretanto o acometimento de vias aéreas inferiores predomina na primoinfecção¹.

As infecções causadas pelo VSR tem distribuição universal e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é responsável por cerca de 60 milhões de infecções **com** 160.000 mortes anuais em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América (EUA) estima-se 55.000 a 125.000 hospitalizações e 250 a 500 mortes associadas a ele por ano^{1,2}.

No Brasil, embora não haja vigilância epidemiológica oficial para VSR, estudos em diversas regiões do país e os dados de hospitalização por bronquiolite, a principal manifestação clínica da doença, nos indica que a carga da doença entre nós assemelha-se aos relatos mundiais.^{3,4}

A este quadro soma-se dois outros importantes fatores: a relação estreita, cada vez mais demonstrada, entre infecção precoce grave por VSR e sibilância recorrente⁵⁻⁷, e o crescente aumento em todo o mundo do número de hospitalizações por bronquiolite. Nos EUA nos últimos 20 anos houve uma duplicação nas taxas de hospitalização de lactentes por VSR, no Reino Unido essas taxas triplicaram nos últimos 25 anos e em São Paulo observou-se um aumento de 70% nas últimas duas décadas.^{2,3}

SAZONALIDADE

As infecções pelo VSR ocorrem, em sua grande maioria, em estações anuais que duram cerca de 16 a 20 semanas. Estas estações são mais bem definidas em regiões de clima temperado e subtropical, geralmente no outono e inverno, sendo sua circulação de distribuição mais homogênea nas regiões equatoriais^{8,9}.

Vários estudos têm procurado relacionar a estação do vírus com condições meteorológicas como umidade relativa do ar, precipitação e temperatura¹⁰.

No Brasil há relatos referentes à sazonalidade das infecções pelo VSR em vários estados, evidenciando diferenças no padrão de circulação do vírus nas principais regiões do país.

Dados oficiais do sistema de vigilância epidemiológica para influenza (Sivep-Gripe), com coleta de informação de 58 unidades sentinela em todo o território nacional, demonstram picos de circulação do VSR entre os meses de Janeiro a Junho nos últimos cinco anos³.

Publicações recentes abordando a prevalência e circulação de VSR em crianças com doenças respiratórias agudas nos diferentes estados, apontam uma maior circulação do vírus nos meses de Abril a Maio nas regiões sudeste, nordeste e centro-oeste¹¹⁻¹⁵. No sul, o pico de VSR ocorre mais

tardamente, entre Junho e Julho, concomitante com a estação do vírus influenza¹⁶. Dados da região norte não estão disponíveis.

Um sistema de vigilância epidemiológica com a finalidade de monitorar a atividade do VSR é fundamental na implementação e manutenção de programas de imunização passiva com anticorpos monoclonais em grupos de risco. Uma vez que há um padrão bem definido de circulação viral, o conhecimento epidemiológico local, considerando características climáticas regionais, com atenção para eventuais mudanças no decorrer dos anos e emergência de novos patógenos, permite um melhor gerenciamento dos programas de prevenção do VSR.

GRUPOS DE RISCO

Prematuridade (PT)

A prematuridade é o principal fator de risco para hospitalização pelo VSR. Sistema imune imaturo, reduzida transferência de anticorpos maternos e reduzido calibre das vias aéreas são as condições associadas ao elevado risco. Associam-se a elas: baixa reserva energética, freqüente desmame precoce, anemia, infecções repetidas e uso de corticóides. O risco de hospitalização decresce com o aumento da idade gestacional.^{17,18}

Cardiopatía Congênita (CC)

A presença de malformações cardíacas está relacionada a uma maior gravidade e taxas de hospitalização maiores em infecções causadas pelo VSR. A hiperreatividade vascular pulmonar e a hipertensão pulmonar são responsáveis pela gravidade do quadro. A taxa de admissão hospitalar nesses quadros é três vezes maior que a da população sem doença de base, com internação em terapia intensiva duas a cinco vezes mais frequente, requerem três vezes mais ventilação mecânica e tem hospitalização mais prolongada, com mortalidade de 3,4% comparada a uma taxa de 0,5% na população previamente sadia^{19,20,21}.

Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade (DPC)

A DPC da prematuridade é uma condição onde uma injúria pulmonar se estabelece num pulmão imaturo e que leva à necessidade de suplementação de oxigênio e outras terapias medicamentosas. Muitos estudos demonstram uma maior susceptibilidade desses bebês em desenvolver infecções graves pelo VSR²².

Adicionalmente a este maior risco de hospitalização, crianças portadoras de DPC necessitam mais de ventilação mecânica, permanecem mais tempo hospitalizados (11 versus 4 dias) e são admitidos mais frequentemente em terapia intensiva (4 versus 0,2) quando acometidas por infecções pelo VSR, comparadas com crianças previamente saudáveis respectivamente²³.

REFERÊNCIAS DA EPIDEMIOLOGIA

1. 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.
2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-1446.
3. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>
4. Vieira, SE et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 43(3):125-131.
5. 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;354:541-545.
6. Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, et al. The casual direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:131.e1-137.e1.
7. Kneyber MC, Steyerberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr*. 2000;89:654-660.
8. Panozzo CA, Fowlkes AL, Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from national surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(suppl 11):S41-S45.
9. Zachariah P, Shah S, Gao D, et al. Predictors of the duration of the respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:772-776.
10. Welliver R. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(suppl 1):6-8.
11. Pecchini R, Berezin EN, Felício MCC, et al. Incidence and Clinical Characteristics of the Infection by the Respiratory Syncytial Virus in Children Admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12(6):476-479.
12. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5):422-428.
13. Moura FEA, Nunes IFS, Silva Jr. GB, et al. Short Report: Respiratory syncytial virus infection in Northeastern Brazil: seasonal trends and general aspects. *Am J. Trop. MedHyg*. 2006; 74(1): 165-167.
14. Bezerra PGM, Britto MCA, Correia JB, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in Children under five years. *PLoSOne* 2011; 6 (4) e18928.
15. Oliveira TFM, Freitas GRO, Ribeiro LZG, et al. Prevalence and clinical aspects of respiratory syncytial virus A and B groups in children seen at Hospital de Clínicas of Uberlândia, MG Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008; 103(5):417-422.

16. Pilger DA, Cantarelli VV, Amantea SL, et al. Detection of Human Bocavirus and Human Metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011; 106(1): 56-60.
17. 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.
18. Liese JG, Grill E, Fischer B, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162:230-236.
19. 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.
20. Mac Donald NE, Hall CB, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307:397-400.
21. Medrano C, Garcia-Guereta L, Gruesso J, et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalization in Young children in Spain during 2004 and 2005: the CIVIC Epidemiologic Study. *Cardiol Young*. 2007;17:360-71.
22. 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.
23. Buckingham SC, Quasney MW, Bush AJ, et al. Respiratory syncytial virus infections in pediatric intensive care unit: clinical characteristics and risk factors for adverse outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2:318-323.

DIAGNÓSTICO

As infecções respiratórias virais (IRV) podem afetar toda a árvore respiratória. . As formas mais comuns são naturalmente as infecções de vias aéreas superiores. Os grupos mais comumente afetados com infecções do trato respiratório inferior (ITI) são os lactentes e os imunocomprometidos ^{1,2,3}

O diagnóstico etiológico das infecções de trato respiratório agudo é baseado na sintomatologia apresentada pelo paciente, sobretudo em lactentes com quadro clínico de bronquiolite. No entanto, a detecção acurada da etiologia viral pode ser importante para guiar a terapia antiviral, prevenir disseminações intra-hospitalares, proporcionar vigilância, e em alguns casos, diminuir custos hospitalares, dias de internação e principalmente acrescentar conhecimento sobre a epidemiologia das Infecções respiratórias virais. Utilizando-se métodos laboratoriais como a detecção de anticorpos fluorescentes e isolamento por culturas, os vírus têm sido detectados em 13 a 45% das crianças com sintomatologia respiratória. ^{4,5}

Apesar das IRV serem de grande importância e com potencial de morbidade e mortalidade dependendo do hospedeiro, não existe a necessidade de diagnóstico laboratorial em grande parte das ocasiões. Rotina específica de coleta devem ser desenvolvidas com este fim.

Muitos pacientes com provável ITI provavelmente viral apresentam testes diagnósticos negativos. Alguns dos fatores que podem levar a testes diagnósticos negativos são: a possibilidade de novos agentes infecciosos virais, o baixo número de cópias virais, coleta e armazenamento inadequados.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico específico do Vírus Sincicial Respiratório (RSV) e outros vírus respiratórios são realizados através da coleta de secreção respiratória. O melhor material para coleta é o lavado nasal. Entretanto podem ser utilizados swab nasal ou de orofaringe. Em crianças em unidade de Terapia Intensiva entubadas podem ser realizadas coletas de aspirado traqueal ou de lavado broncoalveolar. Particularmente em pacientes imunocomprometidos a coleta de secreção respiratória baixa pode ter maior positividade. Os testes detectam a presença do RSV na secreção respiratória ^{4,5}.

Geralmente lactentes e crianças tem maior concentração de RSV que adultos. Pacientes imunocomprometidos e idosos frequentemente têm baixas concentrações virais além de poder apresentar secreção intermitente do vírus dependendo do grau de imunossupressão. Entretanto, apesar das concentrações virais serem mais baixas estes pacientes podem apresentar períodos mais longos de excreção viral ^{6, 7}.

TÉCNICAS DE DETECÇÃO VIRAL

Os métodos laboratoriais disponíveis incluem: Cultura de células, Sorologia, Imunofluorescência direta, Testes Imunocromatográficos, e Amplificação de ácido Nucléico (PCR).

1. A Cultura de células foi por muitos anos o método ouro para diagnóstico, vem sendo substituído pelos métodos moleculares. Os meios utilizados são os de células humanas: HEp-2 (células de carcinoma de laringe humano), HeLa (células de carcinoma de cérvix humano) e NCI-H292 (células de carcinoma epidermóide de pulmão humano). A sensibilidade da cultura varia de 60 a 90% e a especificidade está próxima a 100%. A coleta inadequada, o transporte sem resfriamento, o congelamento das amostras e a contaminação, bem como a inoculação de células inadequadas, diminuem a sensibilidade da cultura. A identificação do efeito citopático em cultura pode demorar de quatro a catorze dias, dificultando a sua utilização clínica. Os melhores resultados ocorrem se a coleta for realizada até cinco dias após o início dos sintomas, portanto é importante que este critério seja obedecido ^{1,2,3}.
2. Nos últimos anos houve um grande avanço nos métodos diagnósticos de agentes virais. Provas rápidas utilizando a imunofluorescência vêm se tornando cada vez mais acessíveis. As técnicas mais rápidas de diagnóstico consistem na detecção de antígenos virais. Pode ser realizada através de reação de imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI), que apresentam sensibilidade de 80% e especificidade de 90%. A imunofluorescência direta ou indireta permite a identificação de sete vírus respiratórios: Influenza A e B, VSR, Para influenza 1, 2, 3 e Adenovírus ^{4,5}.
Esta técnica visa a detecção de antígenos virais. Para isso a amostra é preparada no laboratório e anticorpos monoclonais específicos contra antígenos diferentes dos vírus respiratórios são colocados em lâmina e examinados em microscópio de fluorescência. Esta técnica é a de mais baixo custo dentre as disponíveis, entretanto necessita a análise por um técnico habilitado ^{5,7,8}.
3. Testes Imunocromatográficos (Testes Rápidos ou Point of care) – Estes testes são rápidos e devem ser realizados para todos os vírus respiratórios de forma diferenciada. O método é disponível para VSR e para Influenza, e que apesar de ter custo elevado, a execução é simples e pode ser realizado pelo próprio médico. Os testes são mais sensíveis em crianças menores de dois anos no início dos sintomas ⁵.
4. Testes sorológicos- Não tem utilidade em pediatria devido à presença de anticorpos maternos e a necessidade de coleta de duas amostras ⁵.
5. Biologia Molecular (Reação em Cadeia da Polimerase - PCR) – Vem sendo mais utilizados nos últimos anos e são considerados atualmente o padrão ouro. Estes testes apresentam maior sensibilidade para todos os vírus e particularmente para Adenovírus. Além disso, esta

técnica pode detectar outros vírus não detectáveis por outros métodos como é o caso do Rinovírus, Metapneumovírus e Bocavírus. Existem comercialmente para diagnóstico molecular de RSV. Outra vantagem importante que em presença de um novo vírus como foi o caso da Influenza H1N1 pode-se ter uma técnica específica de detecção para este vírus

As técnicas de reação de cadeia de polimerase (PCR) têm aparecido em diversos estudos como sendo mais sensíveis que a imunofluorescência e a cultura para o diagnóstico etiológico das infecções virais agudas. O PCR é menos afetado pela qualidade do espécime e seu transporte. A tecnologia de *real-time* PCR determina resultados mais rápidos que o PCR convencional e pode proporcionar a quantificação de um único ou múltiplos patógenos numa mesma amostra.

Coleta do Material

Para se ter bons resultados com testes rápidos de detecção a coleta de uma amostra adequada é importante. Material colhido de secreção respiratória alta de lavado nasal aspirado de nasofaringe ou swab de nasofaringe é habitualmente melhor para diagnóstico. Material de orofaringe é adequado para Influenza, mas não para RSV. A carga viral de vírus também é importante para o diagnóstico por isso quanto mais precoce a coleta mais sensível é o teste.

A condição de estocagem do material particularmente para RSV é de grande importância. O material necessita ser estocado e transportado em temperaturas de -20°C .

Para o diagnóstico de RSV tanto o aspirado de nasofaringe como o swab nasal possibilitam a obtenção de amostra adequada para a detecção viral, entretanto o melhor material para coleta é o lavado nasal. Em crianças em unidade de Terapia Intensiva entubadas as amostras podem ser obtidas de aspirado traqueal ou por lavado broncoalveolar podem ser realizadas. Particularmente em pacientes imunocomprometidos a coleta de secreção respiratória baixa pode ter maior positividade ^{4,5}.

Quais são os pacientes com maior indicação de diagnóstico viral?⁹

- 1) Pacientes imunocomprometidos ou com doença de base importante - incluindo pacientes prematuros com cardiopatia, neoplasias ou candidatos a transplantes
- 2) Pacientes hospitalizados com pneumonia radiologicamente definida
- 3) Possibilidades de tratamento específico
- 4) Presença de surtos epidêmicos
- 5) Estudos epidemiológicos
- 6) Importante para normas de isolamento

TABELA 1. Comparação de testes não moleculares para RSV avaliados em relação à Cultura ⁵

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
IFA/DFA	93-98%	92-97%
EIA	59-97%	75-100%
DIA	93%	91%
OIA	88-95%	97-100%

IFA/DFA- Imunofluorescência Indireta e direta

DIA – Ensaio imunológico direto

EIA – Ensaio enzimático

OIA –Imunoensaio ótico

REFERÊNCIAS DO DIAGNÓSTICO

1. Henrickson, KJ, Hall, CB. Diagnostic Assays for Respiratory Syncytial Virus Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: S36–S40.
2. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2382–2388
3. Mackie PL, McCormick EM, Williams C. Evaluation of Binax NOW RSV as an acute point-of-care screening test in a paediatric accident and emergency unit. *Commun Dis Public Health.* 2004;7:328 –330
4. Henrickson KJ. Cost-effective use of rapid diagnostic techniques in the treatment and prevention of viral respiratory infections. *Pediatr Ann.* 2005;34:24 –31
5. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM . Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr* 1976, 89:11–15
6. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Eng J Med* 1979, 300:530–534
7. Krasinski K, LaCouture R, Holzman RS, Waithe E, Bonk S, Hanna B Screening for respiratory syncytial virus and assignment to cohort at admission to reduce nosocomial transmission. *J Pediatr* 1990, 116:894–898
8. Krilov LR, Lipson SM, Barone SR, Kaplan MH, Ciamcian Z, Harkness SH. Evaluation of a diagnostic test for respiratory syncytial virus (RSV): potential for bedside diagnosis. *Pediatrics* 1994, 93:903–906
9. Madge P, Paton JY, McColl JH, Mackie PL. Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 1992, 340: 1079–1083

TRATAMENTO

Numerosos estudos recentes têm demonstrado aumento da prevalência e gravidade da Bronquiolite Viral Aguda (BVA) tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento e uma falta de evidência clara de seu manejo terapêutico, fazendo deste um tema controverso. Os tratamentos variam entre os médicos e centros em todo o mundo ¹⁻¹⁶

Estudos controlados randomizados, de casos e controles, metanálises e revisões sistemáticas tem apontado para a necessidade da utilização da medicina baseada em evidências para o manejo da BVA.

Segundo a maioria dos estudos, ainda que não existam escalas de avaliação homogêneas para a BVA, é aconselhável definir a gravidade da insuficiência respiratória aguda. Recomenda-se desobstruir as vias aéreas superiores antes desta avaliação.

Níveis de evidências e graus de recomendação foram sugeridas por várias entidades incluindo o *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*(SIGN). ²

A seguir são descritos os níveis de evidências para o manejo da BVA:

Níveis de evidências:

1++: Metanálises de alta qualidade, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou ECRs com um risco muito baixo de viéses

1+: Metanálises bem conduzidas, revisões sistemáticas de ECRs, ou ECRs com um baixo risco de viéses

1-: Metanálises, revisões sistemáticas de ECRs, ou ECRs com um alto risco de viéses.

2++: Estudos caso-controles com alta qualidade, revisões sistemáticas de estudos de coorte ou caso-controle, estudos de coorte de alta ou muito baixa qualidade, com risco de confusão ou viéses e uma alta probabilidade de que a relação seja causal.

2+: Estudos caso-controle ou de coorte com um baixo risco de parcialidade ou de confusão e uma probabilidade moderada de que a relação seja causal.

2-: Estudos caso-controle ou de coorte de alto risco com viéses de confusão ou de risco significativo e relações não causais.

3: Estudos não analíticos, relatos de casos ou séries de casos

4: Experiência de especialistas.

Graus de recomendação

A: Pelo menos uma meta-análise, revisão sistemática de Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) , ou ECR classificado como 1++ e diretamente aplicável à população alvo, ou evidência composta por estudos avaliados como 1+, diretamente aplicáveis à população alvo com consistência dos resultados

B: Evidência incluindo estudos classificados como 2+ consistência, diretamente aplicáveis à população alvo, e demonstrando consistência de resultados, ou evidências de estudos classificados como 1+ ou 1++.

C: Evidência incluindo estudos classificados como 2+, diretamente aplicáveis à população alvo e demonstrando coerência dos resultados, ou estudos classificados como 2++

D: nível de evidência 3 ou 4, estudos classificados como 2+

Um dos aspectos fundamentais para o tratamento da BVA diz respeito ao diagnóstico e fatores de risco. A tabela a seguir mostra os níveis de evidência para os critérios clínicos de gravidade e fatores de risco.

Tabela 1: Critérios clínicos de gravidade e fatores de risco para BVA

A	<p><i>Critérios clínicos para evolução de gravidade da BVA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vômitos, • Letargia, • Apnéia, • Taquipnéia, • Tiragem, • Gemência, • Batimento de asa de nariz, • Cianose
B	<p><i>Fatores de risco para evolução grave da BVA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade menor que 12 semanas. • Presença das seguintes co-morbidades: cardiopatias congênitas, imunodeficiências, displasia bronco pulmonar, prematuridade
C	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de evolução menor que 72 horas • Tabagismo materno • Mais de 2 irmãos e freqüentar creche • Pobreza • Síndrome de Down • Enfermidades neuro-musculares
D	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo peso ao nascimento • Mãe jovem • Baixa idade na estação do VSR <p>As evidências são insuficientes para concluir se são fatores de risco para gravidade:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Documentação do agente etiológico • VSR tipo A ou B • Carga viral alta • Polimorfismos genéticos
E	<ul style="list-style-type: none"> • Atopia não tem demonstrado ser fator de risco para gravidade • Desobstruir as vias aéreas do paciente antes de avaliar a gravidade

Tabela 2: Exames complementares na BVA e níveis de evidência

D	<ul style="list-style-type: none"> • Não se recomenda realizar de rotina hemograma, proteína C Reativa (PCR), Procalcitonina (PCT) em pacientes com BVA
D	<ul style="list-style-type: none"> • A determinação de PCR e PCT poderiam ser úteis na BVA com suspeita de infecção bacteriana associada
C	<ul style="list-style-type: none"> • Provas bacteriológicas no sangue periférico não estão indicadas em pacientes sem suspeitas de co-infecção bacteriana

Tabela 3: Níveis de evidência para radiografia de Tórax na BVA:

A	<ul style="list-style-type: none"> • Não se recomenda realizar radiografia de Tórax de rotina em pacientes com BVA
B	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografia de Tórax deve ser reservado para casos onde existam dúvidas no diagnóstico ou que tenham má evolução clínica.
C	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia de Tórax é útil para identificar uma infecção bacteriana de uma infecção viral
A	<ul style="list-style-type: none"> • A realização de radiografia de Tórax aumenta o uso desnecessário de antibióticos

Tabela 4: Níveis de evidências para o uso de broncodilatadores na BVA

A	<ul style="list-style-type: none"> • Não se recomenda o uso de drogas beta 2 agonistas, de forma sistemática na BVA
C	<ul style="list-style-type: none"> • Não se recomenda o brometo de ipatrópio na BVA
A	Não se recomenda a adrenalina nebulizada de rotina na BVA
B	Em casos em que se considere a necessidade de um bronco-dilatador deve-se realizar prova terapêutica e somente continuar com o tratamento se houver resposta clínica.

Hartling L et al publicaram em 2011 uma revisão sistemática sobre o tratamento da BVA , e mostraram benefício do uso de adrenalina (epinefrina) na redução das taxas de admissão no

primeiro dia no setor de emergência. Estes autores encontraram evidências para o benefício da adrenalina combinada a dexametasona na redução das taxas de internação. Para pacientes internados, nenhuma das intervenções examinadas mostraram benefícios claros quanto ao tempo de permanência. No entanto, evidência limitada sugere alguns benefícios no escore para adrenalina assim como para esteróides e salbutamol, em comparação com placebo.

Tabela 5: Níveis de evidencias para a solução salina hipertônica e para a alfa dornase.

A	<ul style="list-style-type: none"> • NaCl a 3% nebulizado ou juntamente com broncodilatadores, em doses repetidas, é um tratamento útil para reduzir o tempo de hospitalização na BVA. Por isso deve ser recomendado
A	<ul style="list-style-type: none"> • Não se recomenda o uso de alfa dornase para pacientes com BVA

O uso de solução salina por nebulização com oxigênio parece ser o único tratamento que tem mostrado benefícios para os pacientes com bronquiolite durante a internação. Desde 2003, estudos utilizando solução salina a 3% (SS3%) obtiveram redução do tempo de internação nos pacientes hospitalizados por bronquiolite (variou de 0,9 a 1,6 dias) e redução dos escores clínicos de gravidade nos primeiros três dias de tratamento (media 0,75) quando comparados a nebulização com solução salina a 0,9%¹². Os eventos adversos foram raros e condizentes com o perfil de segurança do uso da SSH3% na Fibrose Cística. Um estudo comparando solução salina a 3% e 5% associado à adrenalina mostrou melhora dos escores de gravidade em 48 horas para solução salina a 5%. Estes resultados positivos devem ser encarados com cuidado, sendo necessários mais estudos envolvendo um número maior de pacientes. Questões quanto à melhor concentração da solução salina a ser empregada, volume da solução, frequência das nebulizações e duração do tratamento permanecem em aberto. Três estudos utilizaram nebulizações com 4ml de SS3% cada 8 horas e dois estudos nebulização cada 2 horas por 3 doses, cada 4 horas por 5 doses e cada 6 horas até a alta hospitalar.

Tratamento com oxigênio

- A decisão de administrar oxigênio deve ser baseada em avaliação conjunta de sinais de desconforto respiratório e saturação de oxigênio por oximetria de pulso.
- Crianças com desconforto respiratório grave e / ou cianose e / ou SpO₂ <92% devem receber oxigênio suplementar.
- Considere a remoção de suplementação de oxigênio quando SpO₂ permanece consistentemente > 94% em ar ambiente. Recomendamos uma preparação adequada de oxigênio (aquecimento e umidificação).

Mucolíticos, antitussígenos, descongestionantes nasais, terapias alternativas e outros tratamentos testados em bronquiolite aguda

B: Não é recomendado o uso de mucolíticos, antitussígenos ou descongestionantes nasais para o tratamento de bronquiolite aguda.

D: Não é recomendado o uso de anti-histamínicos, descongestionantes orais, vasoconstritores nasais, vapor e terapias alternativas como a homeopatia em pacientes com bronquiolite aguda.

C: Não é recomendado o uso de furosemida por nebulização em pacientes com bronquiolite aguda.

A: Não há evidência suficiente para recomendar o uso de surfactante.

Níveis de evidências para o uso de antibióticos na BVA

A: Não é recomendado o uso de antibióticos rotineiramente em bronquiolite aguda.

B: Não há evidência suficiente sobre o valor dos macrolídeos em bronquiolite aguda.

B: Na presença de infecção bacteriana, como infecção do trato urinário ou otite média aguda, o tratamento deve ser o mesmo que sem bronquiolite.

D: Em pacientes com bronquiolite aguda grave que necessitam de ventilação mecânica um percentual significativo apresenta co-infecção bacteriana. Nestes casos, recomenda-se o uso de antibióticos.

B: Em pacientes com bronquiolite e atelectasia pulmonar não é recomendado o uso rotineiro de antibióticos.

É recomendado avaliar o uso de antibióticos em pacientes com bronquiolite aguda com sinais clínicos de gravidade e / ou alterações no hemograma, PCR e / ou PCT.

Níveis de evidências para o uso de heliox na BVA:

D: O uso de heliox pode ser útil em pacientes com bronquiolite moderadagrave, mas mais estudos são necessários para fortalecer essa afirmação.

Níveis de evidências para os glicocorticóides na BVA

A: Glicocorticóides não são recomendados para o tratamento de bronquiolite aguda, em qualquer forma de administração.

B: Não se recomenda o uso de glicocorticóides rotineiramente em pacientes com bronquiolite aguda em ventilação mecânica.

Utilização de antivirais na BVA

B: Não se recomenda o uso da ribavirina em pacientes com bronquiolite aguda.

✓: Ribavirina pode ter um papel em pacientes imunodeprimidos com infecção grave por RSV.

Montelucaste na BVA

B: Não se recomenda o tratamento com montelucaste em pacientes com bronquiolite aguda.

Cuidados de suporte úteis (porém com poucas evidências)

✓: Aspiração de secreções respiratórias antes das mamadas e antes de cada inalação

✓: Gotas salinas antes de aspiração.

✓: Aspirar secreções respiratórias é recomendado antes de avaliar a gravidade do paciente.

✓: Medidas posturais são recomendadas (decúbito elevado) em pacientes com bronquiolite aguda.

Hidratação e Nutrição

D: Deve-se avaliar o estado de hidratação e a capacidade de tomar líquidos em pacientes com bronquiolite aguda.

D: É recomendado fracionar e / ou espessar os alimentos.

D: A alimentação por sonda nasogástrica pode ser uma opção para crianças em risco de desidratação ou progressiva dificuldade respiratória.

✓: Em BVA grave, especialmente na progressão da doença com necessidade de intubação endotraqueal, recomenda-se hidratar por via intravenosa.

D: Pacientes com BVA podem apresentar secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Fisioterapia Respiratória

A: Não se recomenda fisioterapia respiratória em pacientes com BVA.

Ventilação não Invasiva e ventilação invasiva

B: Ventilação não-invasiva no modo CPAP é eficaz em pacientes com bronquiolite aguda que têm dificuldade respiratória grave, hipercapnia ou apnéias recorrentes.

B: Ventilação não-invasiva no modo CPAP tem poucos efeitos colaterais e é bem tolerada.

✓: Deve ser considerada ventilação não-invasiva em pacientes com bronquiolite aguda com insuficiência respiratória.

✓: Devem ser considerados para ventilação mecânica os pacientes com bronquiolite aguda com insuficiência respiratória que têm apnéia do sono, que não apresentaram sucesso com a ventilação não invasiva (VNI) ou que apresentem sintomas graves.

✓: A ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO) parece ser útil em pacientes com insuficiência respiratória hipercápnica apesar da ventilação mecânica convencional.

Oximetria de pulso

C: Recomenda-se determinar a saturação de oxigênio por oximetria de pulso (SpO₂) na avaliação inicial dos pacientes com bronquiolite aguda.

D: Quando existe melhora clínica da criança, não há necessidade de monitorar continuamente SpO₂.

B: Crianças com comorbidade (doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa, hipertensão pulmonar, doença neuromuscular, imunodeficiência, doenças pulmonares dependentes de oxigênio) necessitam monitorização mais rigorosa.

Monitoramento CO₂

✓: Os níveis de CO₂ não-invasivo em pacientes com bronquiolite aguda moderada a grave pode ser útil, especialmente em pacientes recebendo suporte ventilatório.

Frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escala de gravidade

B: Monitorar FC e FR, especialmente na fase aguda da doença.

✓: Usar uma escala de gravidade pode ser útil para monitorar o curso clínico e resposta ao tratamento de pacientes com bronquiolite aguda.

Apnéia

D: Recomenda-se monitorar apnéia em pacientes com BVA menores de 1 mês, com história de prematuridade e que já apresentaram um episódio de apnéia.

Persistência de sibilância recorrente após a BVA

A: Pacientes com bronquiolite pode ter sibilância recorrente.

A: Os recorrentes mais frequentes mantem chiado até 5 anos. A incidência diminui com o tempo.

D: Não é conhecido se sibilância recorrente é secundária aos danos causados pela infecção que provoca a bronquiolite aguda, ou se ha uma predisposição genética ou agravante ambiental.

D: Profilaxia com palivizumabe em prematuros pode reduzir a incidência de sibilância recorrente, mas mais estudos são necessários para fornecer evidências.

Critérios de internação hospitalar na BVA

- Idade inferior a 6 semanas.
- Todos os pacientes com insuficiência respiratória aguda moderada e grave
- Vômitos, desidratação, letargia, tiragem, taquipnéia, apneia, presença de comorbidades: cardiopatias, imunodeficiências, crianças dependentes de oxigênio
- Recomenda-se ter em mente avaliação socioeconômica, dificuldades de transportes e evolução rápida da sintomatologia.

Critérios de internação em UTIP

Pacientes com incapacidade de manter a saturação de oxigênio apesar do aumento no fornecimento do oxigênio. Deterioração da insuficiência respiratória e apnéias recorrentes.

REFERÊNCIAS DO TRATAMENTO

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774–93.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. SIGN publication number 91.2006:1–41.
3. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d1714. doi:10.1136/bmj.d1714
4. M. Simo Nebota, G. Claret Teruela, C. Luaces Cubellsa et al. - Guia de practica clinica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones para la practica clinica. *An Pediatr(Barc)*.2010;73(4):208.e1–208.e10
5. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Jan;45(1):41-7.
6. Blom DJ, Ermers M, Bont L, van Woensel JB, Van Aalderen WM. WITHDRAWN: Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD004881.
7. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD001266. Research Institute, Bassett Medical Center, 1 Atwell Road, Cooperstown, New York, USA, 13326.
8. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, Johnson DW, Klassen TP, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD004878.
9. Beigelman A et al - Azitromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respiratory Research* 2010, 11:90
10. Jafri HS. Treatment of respiratory syncytial virus: antiviral therapies. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:S89–93

11. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010; 125(2): 342-349.
12. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006458.
13. Hom J, Fernandes R. When should nebulized hypertonic saline solution be used in the treatment of bronchiolitis?. *Paediatr Child Health* 2011;6(3): 157-158.
14. Kuzik B, et al. Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: a randomized trial. *CJEM* 2010;12(6):477-84.
15. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*. 2003;123(2):481-487.
16. Tal G, Cesar K, Oron A, Houry S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(3):169-173.
17. Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int*. 2010;52(2):199-202.
18. Bialy L, Foisy M, Smith M, Fernandes R M. The Cochrane Library and the Treatment of Bronchiolitis in Children: An Overview of Reviews. *Evid-Based Child Health* 2011;6:258-275
19. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(11):1007-1012.
20. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2010;157:630-4.
21. Plint A, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N. Engl J Med* 2009; 360:2079-2089.
22. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N et al.- Effectiveness of Chest Physiotherapy in Infants Hospitalized with Acute Bronchiolitis: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *PLoS Medicin*. www.plosmedicine.org 1 September 2010; 7(9) e1000345
23. Wright M, Piedimonte G. Respiratory Syncytial Virus Prevention and Therapy: Past, Present and Future. *Pediatric Pulmonology*. 2011; 46:324-347.
24. Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD004873
25. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD001266.

PROFILAXIA COM PALIVIZUMABE

A prevenção de afecções respiratórias virais e/ou bacterianas está indicada para o pré-termo de muito baixo peso de nascimento (peso de nascimento menor de 1500 gramas), cuja incompleta alveolarização pulmonar e vias aéreas de menor calibre, tornam esta população especialmente susceptível a problemas pulmonares no seguimento. Há outras populações também de risco como pacientes cuja lesão pulmonar foi induzida pela ventilação mecânica ou estresse oxidativo ou ainda imaturidade e pobre formação alveolar-VELHA E NOVA Displasia Broncopulmonar, pacientes com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica, onde os critérios de elegibilidade para profilaxia de infecção pelo VSR estão bem evidenciados. Estabelecer o maior benefício, considerando custo e efetividade requer uma avaliação cuidadosa da situação atual. ^{1,2,3}

A taxa anual de hospitalização secundária à infecção pelo VSR entre lactentes jovens de alto risco que não recebem profilaxia é 10 a 15%, ou seja, é cinco vezes maior que em lactentes que não são de alto risco. Palivuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra a glicoproteína de fusão (proteína F) de superfície do VSR. Age através da neutralização e inibição da fusão do VSR, fornecendo imunidade passiva. Palivuzumabe foi inicialmente licenciado nos Estados Unidos em 1998 e na Europa em 1999 com extensão de seu licenciamento em 2003. Nos Estados Unidos a profilaxia nos grupos de alto risco reduziu as taxas de hospitalização em até 78% nos últimos anos. No entanto, o uso de profilaxia com palivuzumabe em grupos não selecionados resulta em aumento significativo nos custos, pouca redução de gastos com menor taxa de hospitalização e nenhuma redução nas taxas de mortalidade. Desta forma, a Sociedade Brasileira de Pediatria, representada pelos Departamentos Científicos: Neonatologia, Infectologia e Pneumologia, organizou um protocolo para profilaxia, baseado na realidade do país, utilizando níveis de evidência disponíveis na literatura.

Além da imunoprofilaxia com palivuzumabe é oportuno reforçar a importância de medidas gerais e específicas para controle da transmissão hospitalar do VSR em vigência de surto hospitalar.

Em vigência de surto hospitalar é recomendado:

- Práticas de controle de infecção
- Medidas de bloqueio hospitalar
- Higienização de mãos, uso de álcool gel
- Isolamento de contatos (bronquiolite)
- Identificação do vírus
- Uso de anticorpo monoclonal em população específica.

Particularmente relacionado ao uso de Anticorpo monoclonal é importante considerar:

- **Crianças hospitalizadas durante a estação sazonal do VSR que preencham critérios para profilaxia devem receber a 1ª dose 48 a 72 horas antes da alta.**
- **Crianças que tenham iniciado esquema com palivizumabe e que estejam hospitalizadas devido a qualquer causa, não necessariamente infecção viral, devem seguir com as doses de palivizumabe conforme previamente agendado, durante a internação.**

A Academia Americana de Pediatria publicou em 2009, recomendações para o uso de palivizumabe na prevenção de infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), que estão resumidas no quadro abaixo.^{1,3}

Quadro: Candidatos a considerar imunoprofilaxia por VSR*

Grupo selecionado de paciente	Idade ao início da sazonalidade
Prematuro, sem Displasia Broncopulmonar, sem cardiopatia congênita : <28 semanas de IG	≤ 12 meses
29-32 semanas de IG	≤ 6 meses
32-35 semanas de IG	≤ 6 meses com + de 2 fatores de risco adicionais
Doença Crônica Pulmonar/Displasia broncopulmonar, com necessidade de oxigenoterapia, diuréticos, broncodilatadores ou corticóides nos seis meses antes da sazonalidade:	≤ 2 anos
Cardiopatia Congênita instável hemodinamicamente	≤ 2 anos
Condições graves que comprometem pulmão ou função imune (além da prematuridade)	≤ 2 anos

IG: idade gestacional

* Modificado de *Pediatrics* 2009; 124: 1694 – 1701

Há diversos estudos evidenciando o benefício da imunoprofilaxia para crianças com Doença Pulmonar Crônica (DPC). O “Impact RSV study” é um estudo clássico, pois consistiu em importante ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo que incluiu 1502 prematuros com diagnóstico de DPC, que receberam, na ocasião, palivizumabe na

dose de 15mg/kg ou placebo a cada 30 dias num total de cinco doses. A taxa de conclusão do estudo foi excelente, pois 99% dos participantes concluíram o estudo, sendo demonstrada redução significativa na taxa de admissão e de permanência hospitalar, menor número de dias com necessidade de oxigenioterapia e menor escore de gravidade clínica durante a internação.

Na presente revisão, não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando desfechos em longo prazo após o uso de imunoprofilaxia com palivizumabe. Os estudos de revisão recentes e a AAP concluem que o custo do medicamento excede o custo com hospitalizações por VSR, mas também é enfatizado que os custos mais amplos (estresse familiar, atraso no neurodesenvolvimento da criança que já é de maior risco, etc...) não foram avaliados e, portanto, o uso da imunoprofilaxia em crianças de alto risco é justificado.^{1,2,9,10}

A imunoprofilaxia durante o período sazonal em crianças com cardiopatia congênita e insuficiência cardíaca congestiva, cianose ou hipertensão pulmonar é fundamental durante os dois primeiros anos de vida. Estes pacientes apresentam mais complicações na internação por VSR, com três vezes mais chance de uso de ventilação mecânica, duas a cinco vezes mais internação e maior tempo de hospitalização.

Os Critérios de elegibilidade para imunoprofilaxia nos pré-termos acima de 32 semanas e no pré-termo tardio têm sido muito discutido. Em recente revisão sistemática da literatura e meta-análise incluindo mais de 15000 pacientes, a profilaxia com palivizumabe demonstrou redução da mortalidade naqueles com menos de 32 semanas de gestação e naqueles com Displasia Broncopulmonar. Nestes estudos foi demonstrada significativa redução no número de hospitalização e no tempo de internação hospitalar, redução no número de consultas na emergência e internação em UTI com necessidade de suporte ventilatório e/ou Oxigênio, nos prematuros com idade gestacional entre 32-35 semanas. Um aspecto relevante destes estudos foi o dado de que as crianças candidatas e que receberam imunoprofilaxia também tinham maior risco para mortalidade, o que reforça o benefício desta intervenção profilática.^{3,6}

De acordo com a AAP está indicado palivizumabe até completarem três meses de vida ou máximo de três doses com intervalo mensal naqueles lactentes com 32 semanas a 35 semanas de idade gestacional e nascidos menos de três meses antes da estação sazonal do VSR, na presença de um dos dois fatores de risco abaixo:

- Que frequentem casa ou serviço onde sejam oferecidos cuidados a qualquer número de lactentes ou pré-escolares (creches);
- Um ou mais irmãos ou outras crianças que morem na mesma residência.

A justificativa de emprego seria porque os prematuros são mais suscetíveis a infecção pelo VSR que recém-nascidos a termo. A incidência de hospitalização por VSR é 7/1000 no recém-nascido a termo e aumenta para 28/1000 no prematuro.^{1,2,4,6.}

O objetivo ao instituir estas recomendações foi o de alcançar o maior benefício, para o maior número de pacientes, adequando as recomendações segundo revisões sistemáticas da literatura ao nosso meio. Portanto, as recomendações da SBP (Sociedade Brasileira de Pediatria) que serão apresentadas foram instituídas com base em níveis de evidência (quadro 2) com o objetivo de reduzir as taxas de hospitalização por VSR. Foi considerado como benefício primário da imunoprofilaxia, a redução da taxa de hospitalização associada à infecção pelo VSR. Não existem ensaios clínicos randomizados prospectivos que tenham evidenciado um decréscimo significativo na taxa de mortalidade atribuível ao VSR.

Quadro 2 Níveis de evidencia para a recomendação

Categoria, grau Poder da recomendação	Definição
A	Boa evidência para suportar a recomendação do uso
B	Moderada evidência para suportar a recomendação do uso
C	Pobre evidência para suportar a recomendação do uso
Qualidade	
I	Evidência baseada em mais de um ensaio clínico randomizado e controlado
II	Evidência baseada em mais de um ensaio clínico sem randomização; estudo de coorte ou caso- controle
III	Evidência baseada na experiência clínica e ou opinião de autoridades respeitadas na área de interesse

Reference: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Can Med Assoc J Nov 1979; 121 (9):1193–1254.

As recomendações para receber 5 DOSES DE PALIVIZUMABE:

PREMATURIDADE

- Pretermo com IG \leq 28 semanas e 6 dias, **sem DPC**, estando **com menos de 12 meses de idade** no início do período de sazonalidade do VRS (AI)
- Pretermo entre 29 semanas a 31 semanas e 6 dias, **sem DPC**, estando **com menos de 6 meses de idade** no início da sazonalidade (AI)
- Acima de 32 semanas o pretermo é um grupo de maior risco para morbidades respiratórias do que os recém-nascidos de termo, mas não existe evidência de ensaios clínicos randomizados fornecendo subsídios consistentes o suficiente para recomendar a profilaxia com palivizumabe (BIII).

DOENÇA PULMONAR

< 2 anos **com DPC**, que necessitam tratamento* nos 6 meses anteriores ao início do período de sazonalidade **(AI)**

*: oxigênio inalatório, diuréticos, broncodilatador, corticoesteróide inalatório

Lembrar: repetir na 2ª estação se ainda estiver sob tratamento

DOENÇA CARDIACA

- Em crianças < 2 anos **com cardiopatia crônica (AI)** que:*

- necessite tratamento da IC ou

- tenha HP moderada-grave* ou

- com doença cardíaca cianótica

Lembrar:

- Repetir na 2ª estação se ainda estiver sobre tratamento

- Cirurgia com by-pass: realizar dose pós-operatória

Cardiopatias que **não** necessitam: CIV e CIA sem repercussão hemodinâmica, cardiomiopatia moderada e as corrigidas totalmente cirurgicamente, sem insuficiência cardíaca residual. 5,6

CONSIDERAR USO:

- Lactentes nascidos com 32 até 34,6 semanas de idade gestacional, apresentando um ou mais fatores de risco, nascido três meses antes ou durante o período sazonal de VSR fazer no máximo três doses.
- Lactentes com doença neuromuscular ou anomalia congênita de vias aéreas, usar no máximo cinco doses durante o primeiro ano de vida.
- Lactentes gravemente imunodeprimidos fazer uso de cinco doses iniciando no primeiro mês do período sazonal.

OUTRAS SITUAÇÕES

As crianças com diagnóstico de Fibrose Cística apresentam um quadro de inflamação pulmonar recorrente com liberação de citocinas pró-inflamatórias, colonização bacteriana e doença crônica de vias aéreas, em decorrência disto é esperado infecção por VSR com maior gravidade.⁹

No entanto, revisão da Cochrane realizada no ano de 2010, não evidenciou benefício na imunoprofilaxia. ECR, duplo-cego, multicêntrico incluiu 186 pacientes portadores de fibrose científica, mas não demonstrou suficiente evidência de benefício.⁵

Atualmente não há evidência que suporte indicação de PROFILAXIA COM PALIVIZUMABE para as seguintes situações:

- Fibrose cística
- Transplante de órgãos sólidos
- Síndrome de Down
- Doenças neuromusculares ou anomalias congênitas da via aérea (**CIII**)= pobre evidência para recomendar o uso, e baseada apenas na opinião de autoridades ⁹

Especificações comerciais do produto: Palivizumabe é medicamento registrado na ANVISA sob o número de registro 105530231. A apresentação disponível é frasco-ampola com 100mg em pó liofilizado mais solução diluente (1mL). A dose recomendada é de 15mg/kg, uso intramuscular em face lateral de coxa ,doses mensais durante a estação de risco para infecção por VSR. A primeira dose deve ser administrada antes do início da estação. ^{7,8}

Considerações finais

O uso da profilaxia com palivizumabe em grupos **não** selecionados resulta em aumento significativo nos custos, pouca redução de gastos com menor taxa de hospitalização e nenhuma redução nas taxas de mortalidade.^{8,9,10} A profilaxia nos grupos de alto risco reduz taxas de hospitalização e no Brasil certamente resultará em menor morbidade decorrente desta hospitalização.

Portanto, o efetivo emprego de uma 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.

REFERÊNCIAS DA PROFILAXIA COM PALIVIZUMABE

1. American Academy of Pediatrics: Policy statements – Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 2009;124:1694-1701.
2. The Impact-VSR Study Group. Palivizumab, a humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatrics. 1998; 102: 531-37.
3. Checchia PA Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia,PJ,Xu Y, Fahrbach K, . Welliver Sr 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 Vol. 12 No. 5
4. Bernhard R, Bosco P. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants? Early Human 2011.

5. Langley GF; Anderson, L J. Epidemiology and Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections Among Infants and Young Children. *Ped Infec Dis J* 2011, 30 (6): 510-517.CDC Review Article
6. Paes B, Manzoni P. Special populations: Do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis? *Early Human* 2011
7. ANVISA-Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Registrados. Consulta de Produtos – Medicamentos. Disponível em: http://www.portal.anvisa.gov.br/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp. Acessado em 05 de agosto de 2011.
8. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, Mckov N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*.2010 Feb17;2.
9. Wright M, Piedimonte G. Respiratory Syncytial Virus Prevention and Therapy: Past, Present and Future. *Pediatric Pulmonology*. 46:324-347,2011.
10. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009,560-569.

MEDIDAS DE CONTROLE DA TRANSMISSÃO

A transmissão do vírus ocorre pelo contato direto ou próximo com secreções infectadas, é transmitido pela exposição à partículas grandes (gotículas) a uma distância pequena (≤ 1 metro) ou por fômites. A transmissão por aerossóis não foi documentada para o VSR.^{1,5}

O **período de incubação** é de 2 a 8 dias, com uma média em torno de 5 dias. A **excreção viral** ocorre de 3 a 8 dias, mas é detectada até 2 semanas em até 10% dos pacientes.^{1,3,4} Em pacientes com imunossupressão, neonatos e em lactentes a excreção pode durar até 3-4 semanas.³

O VSR costuma sobreviver na pele por 30 minutos, por 1 hora em superfícies porosas, por 7 horas em superfícies não porosas¹, em luvas de látex o vírus sobrevive por 2h, e em aventais de pano por 15-60 min.⁶ O VSR é limitado ao trato respiratório, e apenas as secreções respiratórias contêm vírus infectante.

Medidas de Controle da Infecção na Comunidade

A principal medida para evitar a transmissão do VSR na comunidade é o incentivo para higienização das mãos. Quando as mãos não estão sujas a utilização de antisséptico a base de álcool (ex: álcool-gel) é preferencialmente recomendada, quando as mãos estão visivelmente sujas recomenda-se o uso de água e sabão.^{2,4}

Além disso, recomenda-se evitar o contato com pessoas com infecção por VSR ou com doença respiratória aguda. Em virtude do risco aumento de lactentes jovens de evoluírem para doença grave pelo VSR, retardar a entrada em creches durante a estação do vírus é uma medida que deve ser considerada. Além disso, aglomerados são sempre de risco para aquisição de doença viral, como supermercados, shopping centers, praças, etc²

De qualquer modo creches e escolas devem ter políticas para evitar a transmissão dentro do estabelecimento de ensino, como por exemplo: políticas de incentivo a higienização de mãos, políticas para a desinfecção de brinquedos e todos os outros materiais que podem servir como fômites.

Medidas de Controle da Infecção no Ambiente Hospitalar

É importante lembrar que a aquisição intra-hospitalar do VSR acompanha a sazonalidade da doença na comunidade, ou seja, quando estamos diante da estação do VSR o risco de aquisição intra-hospitalar aumenta exponencialmente. O VSR adentra ao nosocômio através da hospitalização de lactentes infectados pelo vírus, e os profissionais que assistem estes pacientes pode disseminar o VSR de um paciente a outro através do contato com secreções infectadas ou por fômites. Além disso, familiares e visitantes também podem levar o vírus para dentro dos hospitais ou disseminá-lo entre pacientes. O profissional da saúde deve estar atento que o vírus já

foi cultivado em estetoscópios, sempre realizar desinfecção desse instrumento antes e após o seu uso.⁴

O risco de aquisição está associado a: menor idade da criança, presença de doença de base, tempo de internação prolongado, e baixa adesão as medidas de controle de infecção. Quando as políticas de controle de infecção não são seguidas a taxa de transmissão hospitalar do VSR pode chegar a 45%^{1, 4}

Tabela 1: Medidas para evitar a transmissão intra-hospitalar do VSR^{4, 7}

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 ^{&}
Restrição de visitas	Restringir as visitas no hospital durante estação do VSR, e proibir a visita de crianças
Avaliação da saúde dos visitantes	Avaliação por pessoal treinado ou utilizar cartilha de orientação para evitar entrada de visitantes doentes no hospital

[&] Imunodeprimidos, prematuros, pacientes com doença de base (cardiovascular, pneumopatia)

Na maioria das vezes estamos diante de quadro de doença respiratória viral aguda (DRVA) que pode ser causada por vários agentes virais que não o VSR, como por exemplo: Adenovírus, Influenza, Bocavírus, Metapneumovírus, Parainfluenza, Rinovírus. Muitos aparecem em co-infecções, outros como agente único. Na prática, muitas instituições não utilizam nenhum método de identificação viral, assim sendo na maioria dos casos os pacientes são colocados em coorte por síndrome clínica (ex: doença respiratória viral aguda) utilizando-se as orientações da Tabela acima.

As precauções devem ser mantidas durante toda duração da doença respiratória. 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 coorte de acordo com vírus identificado, sempre que for

possível. Cabe lembrar que os testes de imunofluorescência são bons para diagnosticar o VSR, mas tem sensibilidade ruim para os outros agentes, o que não ocorre com a reação de cadeia da polimerase (PCR).

Uma indicação interessante dos testes é a utilização da PCR para documentar a ausência de excreção viral em pacientes que foram hospitalizados por doença respiratória viral aguda e deverão permanecer no hospital por períodos prolongados, nesse caso frente a um teste negativo pode-se suspender as precauções.⁷

Existem outras medidas que devem ser recomendadas para os pacientes e seus familiares e estão relacionadas abaixo⁴:

- Evitar exposição passiva ao tabaco;
- Incentivar a manutenção do 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 a doença viral aguda não possa ser controlada (exemplo: creches, aglomerados).
- Vacinação contra influenza, principalmente nos grupos de alto risco

Medidas de Controle da Infecção em Unidades Neonatais

Os neonatos com infecção por VSR podem eliminar o vírus por longos períodos, geralmente por até 3 semanas, mas alguns relatos de eliminação por até 7 semanas já foi documentada.⁶

Nas unidades neonatais recém-nascidos com quadro respiratório sugestivo de doença viral devem ser imediatamente colocados em precaução (contato e gotícula). Nestas unidades a realização de exame para confirmação da etiologia é importante, principalmente no caso do VSR onde existe a chance de se utilizar profilaxia (ver capítulo sobre Surto). A precaução pode ser suspensa caso o resultado seja negativo por PCR. Quando utilizado imunofluorescência o teste negativo deve ser avaliado com cuidado, pelo risco alto de falso-negativo para outro agente.

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 medidas acima com relação aos pacientes suspeitos ou infectados, as orientações abaixo devem também ser seguidas:⁶

- Afastar funcionários com doença respiratória,
- Educar os funcionários quanto às vias de transmissão e medidas de prevenção de doença respiratória viral,
- Estabelecer políticas de visitantes na unidade e proibir a entrada de pessoas com doença respiratória

REFERÊNCIAS DAS MEDIDAS DE CONTROLE DA TRANSMISSÃO

1. Mayhall CG. In: Hospital Epidemiology and Infection Control. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004, 1600 pp.
2. Feigen RD, et al. In Textbook of Pediatrics Infectious Diseases. 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009, 3856 pp.
3. American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, EDS. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL. 2009, 984 pp.
4. Forbes M. Strategies for preventing respiratory syncytial virus. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008,, 65 suppl 8:S13-19.
5. Goldmann DA. Epidemiology and preventions of pediatric viral respiratory infections in health-care institutions. *Emerging Infectious Disease.* 2001, 7 (2): 249-253.
6. APECIH. Diagnóstico e prevenção de IRAS em neonatologia. 2^a ed, São Paulo, 2011, 284 pg.
7. Simon A, Khurana K, et al. Nosocomial syncytial virus infection: Impact of prospective surveillance and targeted infection control. *Int J Hyg Environ Health* 2006, 209: 317-324.

CONTROLE DE SURTOS

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

O VRS é causa frequente de surtos hospitalares em enfermarias pediátricas. Entretanto, surtos em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais são menos comuns; mas quando ocorrem podem levar a morbidade e mortalidade significativas em recém-nascidos pré-termos, além de elevar os custos hospitalares^{1, 2}.

A transmissão do VRS ocorre diretamente por secreções contaminadas que são transferidas por contato com as mãos, ou indiretamente por objetos contaminados ou gotículas respiratórias. Medidas de controle de infecção têm sido efetivas em controlar a transmissão em ambientes hospitalares e são recomendadas para prevenir a disseminação do vírus, com ênfase para lavagem das mãos, uso de luvas, aventais e coorte dos pacientes. Entretanto, o papel exato dessas medidas de controle em prevenir a disseminação do VRS, especialmente em unidades neonatais, ainda não foi determinado³.

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. Kurz *et al.* relataram o uso do palivizumabe para controlar um surto nosocomial de VRS, que preveniu a disseminação do agente na Unidade Neonatal com a administração da medicação logo após a identificação do primeiro caso³. Abadesso *et al.* analisaram 2 surtos subseqüentes de VRS em uma Unidade Neonatal em Portugal: medidas de controle de infecção hospitalar foram efetivas no controle do primeiro surto. No segundo surto, cinco crianças foram infectadas em um período de 1 mês. Imunoprofilaxia com palivizumabe foi administrada para todos os bebês da unidade e os autores concluíram que esta estratégia auxiliou na prevenção de novos casos⁴. Cox *et al.* descreveram um surto de VRS envolvendo 7 prematuros em unidade de cuidado intensivo neonatal; após a administração de palivizumabe a oito pré-termos de risco, nenhum caso adicional ocorreu⁵. Um dos maiores surtos descritos na literatura foi relatado por Dizdat *et al.* que descreveram um surto de VRS envolvendo 11 crianças em uma unidade neonatal na Turquia; na triagem das demais crianças hospitalizadas, mais dois casos assintomáticos foram identificados. Além das medidas de precauções adotadas, profilaxia com palivizumabe foi administrada aos 37 prematuros da unidade. Apenas mais dois casos foram identificados nas 48 horas seguintes⁶.

Embora não existam estudos clínicos delineados para avaliar a eficácia do palivizumabe no controle de surtos de VRS em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, todas essas experiências relatadas apontam para uma possível eficácia da combinação de estratégias de medidas de controle de infecção hospitalar e imunoprofilaxia com palivizumabe.

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

REFERÊNCIAS DO CONTROLE DE SURTOS

1. O'Connell K, Boo TW, Keady D, Nirriain U, O'Donovan D, Commane M, Faherty C, Cormican M. 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 Apr;77(4):338-42.
2. Halasa NB, Williams JV, Wilson GJ, Walsh WF, Schaffner W, Wright PF. Medical and economic impact of a respiratory syncytial virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Dec;24(12):1040-4.
3. Kurz H, Herbich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K. 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 Nov;70(3):246-52.
4. Abadesso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC. Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2004 Sep;58(1):38-41.
5. 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 Jul;48(3):186-92.
6. Dizdar EA, Aydemir C, Erdeve O, Sari FN, Oguz S, Uras N, Dilmen U. Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2010 Aug;75(4):292-4.

ORGANIZAÇÃO

VACINAÇÃO:

- Manter calendário vacinal da criança atualizado
- O anticorpo monoclonal não interfere na rotina da imunização infantil.

NÃO ESQUECER:

- Crianças hospitalizadas durante a estação sazonal do VSR que preencham critérios para profilaxia devem receber a 1ª dose 48 a 72h antes da alta.
- Mesmo que a criança contraia o VSR durante o curso da profilaxia, a mesma deve ser mantida.
- Crianças que tenham iniciado esquema com palivizumabe e que estejam hospitalizadas devido a qualquer causa, não necessariamente infecção viral, devem seguir recebendo doses conforme previamente agendado, durante a internação.
- Reforçamos que entre as crianças hospitalizadas, a melhor maneira de prevenir infecção por VSR é através das práticas de controle de infecção (higiene das mãos). Neste sentido, deve ser altamente recomendado o uso de álcool gel.
- Pacientes cujo nascimento ocorra no ano anterior à próxima estação do VRS devem receber profilaxia no próximo ano conforme indicações.

CALENDÁRIO DE DOSES (sugerido conforme sazonalidade)

1ª DOSE:

- 1ª dose na Neonatologia, DURANTE A ESTAÇÃO SAZONAL (48 a 72 horas antes da alta).

Mês do ano	< 28 SEMANAS e < 12 meses	29 a 32 semanas e < 6 meses
Fevereiro ^a		
Março ^{aa2}		
Abril ^{a,a2}		
Maio ^{a,a2,b}		
Junho ^{a ,a2,b}		
Julho ^{a2,b}		
agosto ^b		
setembro ^b		

^a.norte/centro-oeste

^{a2}-nordeste(fim de março e sobretudo abril,maio,junho e meados de julho)

^b.sul/sudeste