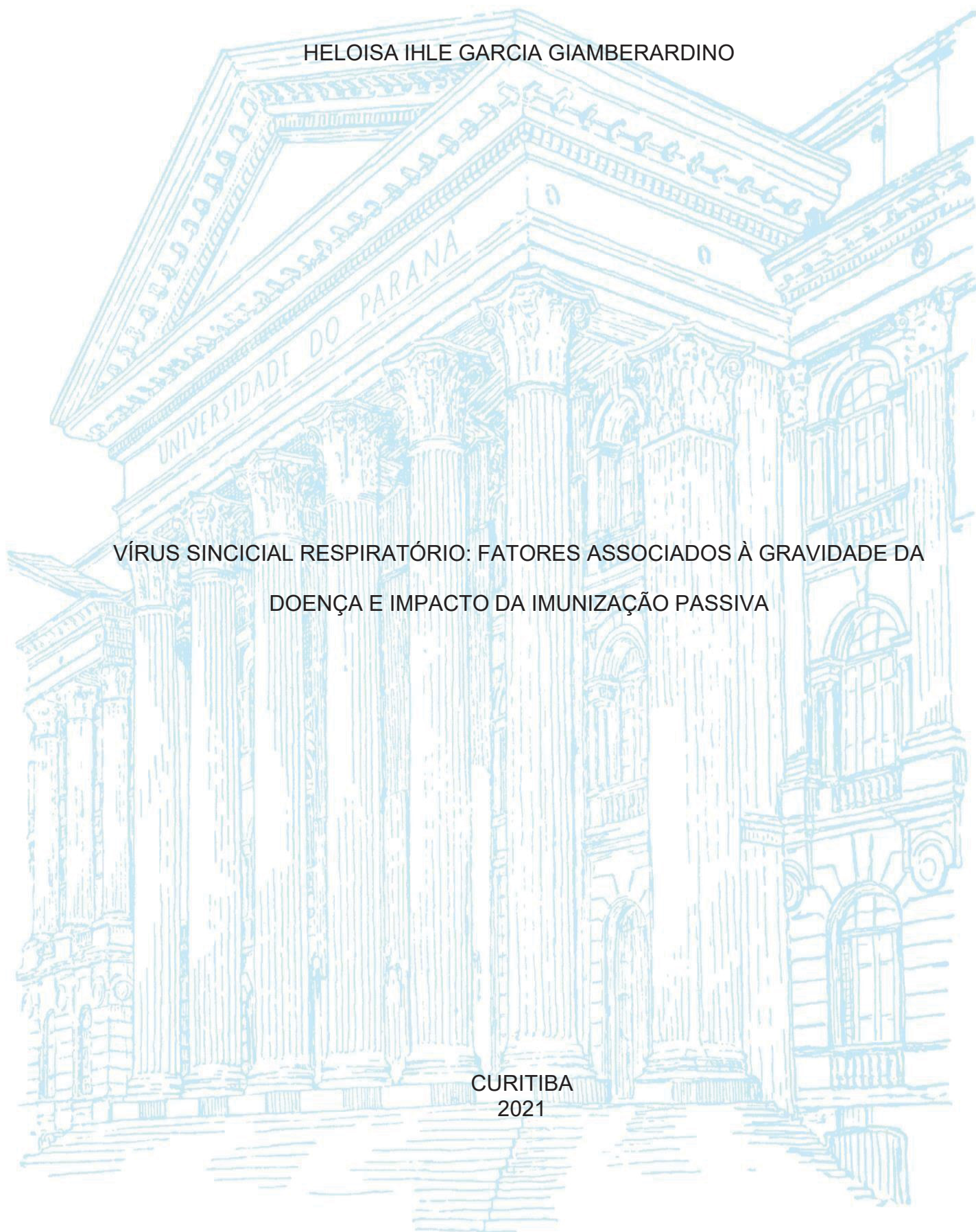


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA
DOENÇA E IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO PASSIVA

CURITIBA
2021



HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA
DOENÇA E IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO PASSIVA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a.Dr^a Sonia Mara Raboni.

CURITIBA

2021

G432 Giamberardino, Heloisa Ihle Garcia

Vírus sincicial respiratório: fatores associados à gravidade da doença e impacto da imunização passiva [recurso eletrônico] / Heloisa Ihle Garcia Giamberardino. – Curitiba, 2021.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientadora: Profa. Dra. Sonia Mara Raboni

1. Vírus sinciciais respiratórios. 2. Interleucinas. 3. Palivizumab. 4. Imunização passiva. I. Raboni, Sonia Mara. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: QW 168.5.P2

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO** intitulada: "**VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA DOENÇA E IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO PASSIVA.**", sob orientação da Profa. Dra. SONIA MARA RABONI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Novembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

28/11/2021 09:23:32.0

SONIA MARA RABONI

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 19:15:01.0

DEBORA CARLA CHONG E SILVA

Avaliador Externo (PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE -UFPR)

Assinatura Eletrônica

06/01/2022 10:42:07.0

CAROLINA CARDOSO DE MELLO PRANDO

Avaliador Externo (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

Assinatura Eletrônica

30/11/2021 09:15:50.0

CRISTINA DE OLIVEIRA RODRIGUES

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - CHC - UFPR)

Assinatura Eletrônica

28/11/2021 09:59:14.0

MERI BORDIGNON NOGUEIRA

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS DA UFPR)

À minha família amada, aos meus pais, meus heróis, minha mãe Lilian exemplo de vida e amor e ao meu pai Jorge Elizardo (*in memoriam*) meu exemplo médico, motivador para seguir a carreira médica, meu esposo Donizetti pelo amor e companheirismo, minha filha Ana Luisa, razão da minha vida, inspiração e incentivadora e aos meus filhos do coração André e Pedro e meu irmão Marcelo, pelo apoio e carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus por sempre iluminar meu caminho.

Agradeço às crianças e famílias que autorizaram a participação neste estudo.

Agradeço a Prof^a. Dr^a. Sônia Mara Raboni, minha orientadora, por todos os ensinamentos, dedicação, apoio e amizade. Seu incansável trabalho, já vitorioso, em elevar a Virologia Paranaense a patamares de referência e excelência nacional e internacional, além de admirável é inspiração para as futuras gerações.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde (PPGMI) da UFPR, pela oportunidade, acolhimento e aprendizado, em especial a Prof^a. Iara J.M.Reason.

Agradeço a Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA-PR), por autorizar a realização deste estudo, em especial ao apoio da Dr^a. Iolanda Maria Novadzki.

Agradeço ao Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN- PR) pela parceria e apoio irrestrito, em especial a Prof^a. Maria do Carmo Debur.

Agradeço a Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, em nome da Secretaria de Saúde Márcia Huçulack, por autorizar o desenvolvimento deste estudo e a toda equipe da Unidade de Saúde Mãe Curitibana.

Agradeço a toda equipe da Virologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), por toda competência, dedicação e amizade, em especial pelo trabalho extraordinário da Prof^a. Meri Bordignon.

Agradeço a toda equipe do Departamento de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Pequeno Príncipe (HPP), pelo empenho, competência, amizade e apoio durante esta jornada, em especial as enfermeiras Ana Paula Oliveira Pacheco e Jane Melissa Webler.

Ao Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba – PR, pelo trabalho maravilhoso desenvolvido pelos profissionais, às nossas crianças, que aqui crescem e se tornam seres humanos e profissionais melhores, e pela inspiração de desafiar o impossível todos os dias e nos mostrar num simples olhar ou sorriso de uma criança o real significado da compaixão.

*“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”*

Cora Carolina

*“O senhor é o meu pastor: nada me faltará.
Ele me faz repousar em pastos verdejantes e leva-me para junto das águas de
descanso; refrigera-me a alma. Guia-me pelas veredas da justiça por amor ao seu
nome.”*

Salmos 23:1-3

RESUMO

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é o mais frequente causador de infecções respiratórias em crianças. Fatores imunológicos e virais podem influenciar na gravidade e predisposição à infecção. A ausência de vacinas e antiviral específico torna a imunoprofilaxia com o palivizumabe(PVZ), a única opção preventiva. Este estudo descreve características clínicas, epidemiológicas, perfil molecular do VSR, fatores genéticos de suscetibilidade e avalia adesão e falhas de proteção à imunoprofilaxia. Estudo de coorte prospectivo em dois grupos de crianças, entre 0 a 2 anos, (i) hospitalizadas no Hospital Pequeno Príncipe com quadro de Infecção Respiratória Aguda e (ii) crianças que receberam PVZ na Unidade de Saúde Mãe Curitibana. A genotipagem viral foi realizada com técnicas moleculares, RT-PCR multiplex. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (rs12979860 e rs8099917) da interleucina-28B foram caracterizados por RT-PCR. Um total de 758 crianças foram incluídas, 468 coorte-hospitalizadas e 290 coorte-PVZ. Dos 468 pacientes: 202 (43,2%) foram positivas para VSR, sendo 74 genotipadas com maior prevalência VSR BA; 113 (24,1%) para outros vírus respiratórios (ORV) e 153 (32,7%) negativos. Os pacientes com VSR apresentaram significativamente maior gravidade ($p=0,03$), com maior necessidade de UTI e uso de ventilação mecânica. Nos pacientes sem comorbidades e positivos para VSR, a combinação dos dois genótipos de SNPs: CT / TG e TT / TT para IL28B rs12979860 e IL28B rs8099917, respectivamente, foram significativamente mais frequentes ($p<0,001$). Não houve óbito no grupo VSR. Entre as 290 crianças com uso de PVZ, houve uma adesão média de 90% entre o esquema total de doses, 93 (32%) apresentaram infecção respiratória e 41(44%) foram investigadas, sendo que em 8 (19,5%) detectado VSR, 20 (48,8%) OVR e 13 (31,7%) negativos. Conclusões: este estudo destacou a maior gravidade da infecção respiratória por VSR, comparado a OVR e reforça a hipótese de associações de SNPs da IL28B com maior suscetibilidade às infecções por VSR. Maior severidade nos quadros de SRAG foram associados a presença de comorbidade, sexo masculino, uso de antimicrobianos e infecções por VSR. Observou-se falhas de proteção pós-PVZ, ainda não relatadas em nosso meio.

Palavras-chave: Vírus Sincicial Respiratório. Interleucinas. Palivizumabe. Falha de proteção, Gravidade.

ABSTRACT

Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the most frequent cause of respiratory infections in children. Immune and viral factors can influence the severity and predisposition to infection. The absence of vaccines and specific antivirals makes immunoprophylaxis with palivizumab (PVZ) the only preventive option. This study describes clinical and epidemiological characteristics, molecular profile of the RSV, genetic susceptibility factors and evaluates adherence and protection failures to immunoprophylaxis. Prospective cohort study in two groups of children, aged 0 to 2 years, (i) hospitalized at Hospital Pequeno Príncipe with an Acute Respiratory Infection and (ii) children who received PVZ at the Mãe Curitibana Health Unit. The Viral genotyping diagnosis was performed using molecular techniques, multiplex RT-PCR. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs12979860 and rs8099917) of interleukin-28B were characterized by RT-PCR. A total of 758 children were included, 468 cohort-hospitalized and 290 cohort-PVZ. Of the 468 patients: 202 (43.2%) were positive for RSV, with 74 genotyped with a higher prevalence of RSV BA9; 113 (24.1%) for other respiratory viruses (ORV) and 153 (32.7%) negative. Patients with RSV were significantly more severe ($p = 0.03$), with greater need for ICU and use of mechanical ventilation, and no death occurred. In patients without comorbidities and positive for RSV, the combination of the two genotypes of SNPs: CT / TG and TT / TT for IL28B rs12979860 and IL28B rs8099917, respectively, were significant ($p < 0.001$). There were no deaths in the RSV group. Among the 290 children using PVZ, there was an average adherence of 90% between the total dose schedule, 93(32.0%) had respiratory infection and 41(44.0%) were investigated, being 8 (19.5%) detected RSV, 20 (48.8%) OVR and 13 (31.7%) negative. There were no reports of death in the PVZ cohort. Conclusions: This study highlighted the greater severity of respiratory RSV infection compared to OVR and reinforced the hypothesis of associations of IL28B SNPs with greater susceptibility to RSV infections. Greater severity of SARI was associated with the presence of comorbidity, male gender and use of antimicrobials and RSV infections. Breakthrough -infections post-PVZ were observed, not yet reported in our region.

Keywords: Respiratory Syncytial Virus, Interleukins, Palivizumab, Breakthrough infections, Severity.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA E GENOMA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO.	22
FIGURA 2 - ESQUEMA DA ESTRUTURA E DA MATURAÇÃO DA GLICOPROTEÍNA DE FUSÃO (F).....	23
FIGURA 3 - SÍTIOS ANTIGÊNICOS EM CONFORMAÇÕES PRÉ-FUSÃO E PÓS- FUSÃO DA PROTEÍNA DE FUSÃO DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO E LOCAIS DE NEUTRALIZAÇÃO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS	30
FIGURA 4 – ESTRATÉGIA TEMPORAL DE APLICAÇÃO DE VACINAS PARA VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO VISANDO A PROTEÇÃO DE CRIANÇAS MENORES DE 2 ANOS DE IDADE.....	32
FIGURA 5 - INTERAÇÕES COMPLEXAS ENTRE OS VÁRIOS TIPOS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO HOSPEDEIRO E O VIRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO	33
FIGURA 6 - MECANISMO DE AÇÃO DO PALIVIZUMABE	39
FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO DE PARTE DO GENOMA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO E SÍTIOS DE LIGAÇÃO DO PALIVIZUMABE	40
FIGURA 8 - DIAGRAMA DA SELEÇÃO DOS PACIENTES DO ESTUDO DE COORTE - PACIENTES HOSPITALIZADOS HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE NO PERÍODO DE MARÇO A SETEMBRO DOS ANOS DE 2017 E 2018.....	51
FIGURA 9 - SEXO E DIAGNÓSTICO À ADMISSÃO	52
FIGURA 10 - SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO E SCORE DOWNE, MARTINÓN E WOODS.....	54
FIGURA 11- FREQUÊNCIA DOS SINAIS CLÍNICOS	55
FIGURA 12 - USO DE ANTIMICROBIANOS E CO-INFECÇÃO BACTERIANA	55
FIGURA 13 - COMORBIDADE CONFORME RESULTADO VIROLOGIA	56
FIGURA 14 - ACHADOS RADIOLÓGICOS NA COORTE HOSPITALIZADOS CONFORME RESULTADO VIROLOGIA.....	57
FIGURA 15 - CASOS DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HOSPITALIZADOS DURANTE MESES DA SAZONALIDADE NOS ANOS DE 2017 E 2018.....	57

FIGURA 16 - MEDIANA DOS DIAS DA COLETA DA SECREÇÃO RESPIRATÓRIA (SWAB).....	58
FIGURA 17 - DIAGRAMA DA DETECÇÃO DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS	59
FIGURA 18 - TOTAL DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO GENOTIPADOS E SCORE DE GRAVIDADE	60
FIGURA 19 - FREQUÊNCIA ALÉLICA DOS SNPS IL28B RS8099917 E IL28B RS12979860 ENTRE OS TRÊS RUPOS VSR, OVR E NEGATIVOS	61
FIGURA 22 - PRINCIPAIS FATORES ASSOCIADOS PARA PRESENÇA OU NÃO DE SEVERIDADE.....	66
FIGURA 23 – ACURÁCIA DOS PARÂMETROS DE SEVERIDADE.....	67
FIGURA 24 - DIAGRAMA DA SELEÇÃO DE PACIENTES COM USO DE PALIVIZUMABE	68
FIGURA 25 - HOSPITALIZAÇÃO E COLETA DE SECREÇÃO RESPIRATÓRIA PÓS- PALIVIZUMABE	69
FIGURA 26 - VÍRUS RESPIRATÓRIOS DETECTADOS EM PACIENTES PÓS-IMUNOPROFILAXIA COM PALIVIZUMABE N=41 EPISÓDIOS DE INFECÇÃO INVESTIGADOS.....	69
FIGURA 27 - ADESÃO AS DOSES DO PALIVIZUMABE (N=290)	71
FIGURA 28 - NÚMERO DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO APÓS CADA DOSE DE PALIVIZUMABE (N=7) ..	71
FIGURA 29 - ANÁLISE CONJUNTA DO MÊS DE NASCIMENTO, MÊS DA 1A. DOSE DO PALIVIZUMABE E SAZONALIDADE DOS CASOS DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HOSPITALIZADOS.....	73

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - RESUMO DOS GRUPOS DE RISCO PARA INFECÇÕES PELO VSR	28
QUADRO 2- FASES DE DESENVOLVIMENTO E PLATAFORMAS DAS PRINCIPAIS VACINAS PARA VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO PARA USO EM GESTANTES E CRIANÇAS.....	31
QUADRO 3 - CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA USO DO PALIVIZUMABE CONFORME ENTIDADES DE SAÚDE GOVERNAMENTAIS E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA	37
QUADRO 4 - SAZONALIDADE DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO NAS REGIÕES DO BRASIL.....	38
QUADRO 5 - RESUMO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E DESFECHOS DOS 468 PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO NOS ANOS DE 2017 E 2018.....	53
TABELA 2 - COMBINAÇÃO DOS GENÓTIPOS DAS SNPS MAIS FREQUENTES NOS PACIENTES COM INFECÇÃO POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO, SEM COMORBIDADES.....	63
TABELA 3 - REGRESSÃO LOGÍSTICA DAS VARIÁVEIS COM SIGNIFICÂNCIA NA ANÁLISE UNIVARIADA, PARA INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO.....	64
TABELA 4 - FATORES ASSOCIADOS A INTERNAÇÃO EM UTI EM CRIANÇAS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (N=131)	65
TABELA 5 - FATORES ASSOCIADOS AO USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (N=101).....	66
TABELA 6 - DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS COORTE PALIVIZUMABE (N=290).....	70
TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO PÓS-PALIVIZUMAB (N=8).....	72
TABELA 8 - DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES COM ITRI DEVIDO AO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO PÓS-PALIVIZUMABE (N=11).....	74

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
EUA	- Estados Unidos da América
CHC/UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HPP	- Hospital Pequeno Príncipe
MAbs	- Anticorpos monoclonais
PVZ	- Palivizumabe
PCR	- “ <i>Polymerase chain reaction</i> ” (reação em cadeia da polimerase)
ICER	- <i>Incremental Cost Effectiveness and/or cost utility Ratios</i> (Eficácia de Custo Incremental)
IG	- Idade Gestacional
IL – 28B	- Interleucina 28 B
ITRI	- Infecção do Trato Respiratório Inferior
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VR	- Vírus respiratórios
OVR	- Outros Vírus Respiratórios
SNPs	- <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> (Polimorfismos de Nucleotídeo Único)
VSR	- Vírus Sincicial Respiratório
VSR A	- Vírus Sincicial Respiratório do Grupo A
VSR B	- Vírus Sincicial Respiratório do Grupo B
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USMC	- Unidade de Saúde Mãe Curitibana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 OBJETIVOS	21
1.1.1 Objetivo geral	21
1.1.2 Objetivos específicos	21
1.2 HIPÓTESES A SEREM TESTADAS PARA COORTE HOSPITALIZADOS.....	21
2 REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 BIOLOGIA DO VÍRUS.....	22
2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	24
2.3 VARIABILIDADE GENÉTICA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO	25
2.4 PATOGENIA E TRANSMISSÃO DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO	26
2.5 QUADRO CLÍNICO	27
2.6 TRATAMENTO E PREVENÇÃO.....	28
2.7 ASPECTOS GENÉTICOS DO HOSPEDEIRO.....	32
2.8 ANTICORPO MONOCLONAL PALIVIZUMABE.....	35
2.8.1 Mecanismo de ação do palivizumabe	38
2.8.2 Resistência ao palivizumabe	39
2.8.3 Novos anticorpos monoclonais.....	40
2.8.4 Análise de custo-efetividade do palivizumabe.....	41
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	43
3.1 DESENHO DO ESTUDO	43
3.2 COORTE -HOSPITALIZADOS.....	43
3.2.1 Local e período do estudo	43
3.2.2 Casuística	44
3.2.3 Critérios de inclusão.....	44
3.2.4 Critérios de exclusão.....	44
3.3 COORTE - PALIVIZUMABE.....	46

3.3.2. Casuística.....	46
3.3.3 Critérios de inclusão.....	46
3.3.4 Critérios de exclusão.....	46
3.3.5 Variáveis coorte Palivizumabe	47
3.3.6 Seguimento	47
3.4 APROVAÇÃO ÉTICA.....	48
3.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL :VÍRUS RESPIRATÓRIOS E COINFEÇÃO BACTERIANA	48
3.6 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA COORTE HOSPITALIZADOS	49
3.7 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPS) DA IL- 28B.....	49
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
4 RESULTADOS	51
4.1 COORTE HOSPITALIZADOS	51
4.1.1 Características clínicas, epidemiológicas e desfechos	52
4.1.2 Achados radiológicos	56
4.1.3 Sazonalidade e detecção dos vírus respiratórios	57
4.1.4 Genótipos do vírus sincicial respiratório	59
4.1.5 Análise dos polimorfismos de base única da Interleucina 28B	60
4.1.6 Análise ajustada por múltiplos fatores da virologia	64
4.1.7 Taxa de Fatalidade.....	64
4.1.8 Análise ajustada por múltiplos fatores da gravidade da infeção	65
4.2 COORTE PALIVIZUMABE	68
4.2.1 Vírus respiratórios identificados	69
4.2.2 Dados epidemiológicos	70
4.2.3 Adesão ao uso do Palivizumabe	70
4.2.4 Infecção pelo vírus sincicial respiratório pós- Palivizumabe	71

4.2.5 Mês do início do esquema com Palivizumabe e sazonalidade do vírus sincicial respiratório	72
4.3 ANÁLISE DO TOTAL DE CASOS DE FALHAS DE PROTEÇÃO (<i>BREAKTHROUGH INFECTIONS</i>) PÓS- PALIVIZUMABE	73
5 DISCUSSÃO	75
5.1 COORTE DOS CASOS HOSPITALIZADOS	75
5.2 COORTE PALIVIZUMABE	80
6 CONCLUSÕES	84
7 REFERÊNCIAS	85
APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO GRUPO HOSPITALIZADO	94
APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO GRUPO PALIVIZUMABE	96
APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARTICIPANTE COM USO DE PALIVIZUMABE	98
APÊNDICE 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARTICIPANTE COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE/HOSPITALIZADO	102
ANEXO 1 - APROVAÇÃO CEP HPP	105
ANEXO 2 - APROVAÇÃO CEP SMS DE CURITIBA	107
ANEXO 3 – APROVAÇÃO CEP HOSPITAL DO TRABALHADOR/SESA/PR	109

1 INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório (VSR) foi identificado pela primeira vez em 1956 por Morris, Blount e Savage em chimpanzés com sintomas respiratórios na cidade de Washington, D.C. (EUA), no *Walter Reed Army Institute of Research*. Devido às manifestações clínicas incluírem tosse, espirros e rinorréia, inicialmente este vírus foi denominado como Chimpanzee Coryza Agent (CCA) (BLOUNT, MORRIS *et* SAVAGE, 1956). Em 1957 em Baltimore, estado de Maryland (EUA) foi identificado em duas crianças vírus semelhante, e no cultivo celular foram observadas células multinucleadas resultante da fusão dos vírus com células humanas infectadas, produzindo sincícios, consequentemente seu nome foi substituído de CCA para VSR (CHANOCK *et*. FINBERG, 1957).

O VSR é considerado globalmente o mais frequente causador de infecções do trato respiratório inferior em crianças menores de 5 anos, particularmente em crianças menores de 6 meses. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram anualmente cerca de 34 milhões de infecções do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças menores de 5 anos de idade causadas pelo VSR, destes mais de 3 milhões são casos graves que necessitam hospitalização. Em comparação com o vírus influenza, o VSR é responsável por até nove vezes mais mortes, em crianças com idade inferior a 1 ano (NAIR *et al.*, 2010; SCHELTEMA *et al.*, 2017; EMPEY *et al.* 2010).

Estudos demonstram que infecções pelo VSR na infância podem resultar em problemas respiratórios de longo prazo, por mais de uma década de vida, como crises recorrentes de sibilância, asma, que podem ser potencializados se associados à exposição domiciliar ao tabaco (NAIR *et al.* 2011; SHARLAND *et al.*, 2016).

O VSR ocasiona próximo de 20% das pneumonias, 85% das bronquiolites e infecta quase 100% das crianças abaixo dos 3 anos de idade, sendo que 69% a 98% das crianças são infectadas no primeiro ano de vida e comumente, o primeiro episódio cursa com maior gravidade. Cerca de 30% das crianças desenvolvem sintomas clínicos, 10% requerem atendimento médico e, 1 a 3% necessitam de hospitalização (PISESKY *et al.*, 2016; GRAHAM *et al.*, 2011).

Apesar destes dados já traduzirem números muito expressivos sobre o impacto global da infecção por VSR, podem estar subestimados devido a fatores, tais como, ausência de definição exata de caso grave por VSR, distribuição geográfica e

heterogeneidade no acesso ao diagnóstico viral. Adicionalmente, as políticas públicas atuais sobre vigilância da circulação dos vírus respiratórios em nosso país, são basicamente dirigidas aos vírus influenza, e não existe atualmente vigilância específica para o VSR.

A vigilância do vírus influenza no Brasil foi implantada em 1990 e tem como principal objetivo o monitoramento da circulação sazonal de vírus Influenza e detecção oportuna de novos subtipos com alta patogenicidade ou de novos vírus respiratórios. Em 1995 com a criação do Grupo de Observação da Gripe (GROG), o qual reuniu serviços de saúde públicos e privados, localizados nas regiões Sul e Sudeste do país, foi organizada de forma sistêmica nacional a vigilância sentinela referenciando aos Laboratórios de referência nacional. Em 2000, o GROG foi renomeado como Projeto VigiGripe e foram implementadas unidades sentinelas de forma mais ampliada no país. Em 2009 com a pandemia, causada pelo influenza A H1N1, o Ministério da Saúde, inicia uma nova sistemática de notificação de casos leves e graves de quadros respiratórios, utilizando a chamada vigilância sindrômica, a qual refere-se a um conjunto de sinais e sintomas pré definidos, com indicação de coleta de secreção respiratória, para testagem laboratorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Os casos leves são denominados de síndrome gripal (SG) e correspondem aos casos de *influenza-like illness (ILI)* na linguagem internacional, incluem febre, tosse, odinofagia, cefaleia, e mialgia e em geral referem-se a atendimentos ambulatoriais. Em crianças menores de 2 anos de idade, considera-se também como SG: febre sintomas respiratórios (tosse, coriza e obstrução nasal), na ausência de outro diagnóstico específico (GOMES *et al.*,2020).

Os casos graves que necessitam de hospitalização são denominados Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), correspondendo na língua inglesa a *Severe Acute Respiratory Infection (SARI)*. O quadro clínico consiste em sintomas de SG com presença de dispneia, associado a sinais de gravidade, tais como, hipoxia (saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente), desconforto respiratório, taquipneia e hipotensão. Em crianças adicionalmente, pode-se observar batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal e desidratação

Os vírus Influenza, VSR, adenovírus, e outros, podem levar à SRAG/SARI, inclusive o novo coronavírus SARS-CoV-2 (GOMES *et al.*,2020).

O primeiro episódio de infecção pelo VSR induz uma resposta imunológica, com produção de anticorpos específicos, porém escassos e não suficientes. Portanto,

infecções recorrentes ocorrem ao longo da vida. Variações antigênicas tanto entre os principais grupos quanto entre os subgrupos do VSR, também são fatores que contribuem para as reinfecções. Crianças com prematuridade, displasia broncopulmonar e cardiopatia congênita possuem maior risco de complicações e de doença grave (RHA *et al.*, 2020), (BENITEZ-GUERRA *et al.*, 2019). Similarmente, pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) e após transplante de células hematopoiéticas e pulmonar, podem evoluir para formas mais graves. Crianças portadoras da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em geral, não evoluem para formas graves, porém, podem disseminar o vírus de forma assintomática por aproximadamente 200 dias (GRAHAM *et al.*, 2011).

A sazonalidade do VSR varia conforme a região geográfica, no hemisfério norte a circulação é predominante entre o inverno e início da primavera, e no hemisfério sul entre o outono e inverno (NAIR *et al.*, 2011²; JANET *et al.*, 2018). Dados do Ministério da Saúde indicam que as infecções pelo VSR ocorrem, em geral, em períodos de estações anuais entre 16^a. a 20^a. semana epidemiológica e, devido a extensão do território brasileiro, a sazonalidade das infecções pelo VSR é variável. Nas regiões sudeste, nordeste e centro-oeste há maior prevalência de circulação do VSR nos meses de abril a maio. Na região sul há maior circulação entre os meses de junho e julho, concomitante à sazonalidade do vírus da influenza (MINISTÉRIO DA SAÚDE, NOTA TÉCNICA 05/2015).

Até o momento, não há antivirais efetivos, assim como, vacinas para o VSR, e a única abordagem disponível é o uso do anticorpo monoclonal, palivizumabe (PVZ).

Apesar de diversos estudos demonstrarem morbidade e impacto clínico nas populações vulneráveis ao VSR, ainda existem, lacunas de conhecimento sobre fatores imunológicos, fisiopatológicos e virais, que possam eventualmente, influenciar na gravidade das infecções por VSR. O objetivo deste estudo foi analisar fatores associados com a severidade das ITRI causadas pelo VSR, possíveis associações entre epidemiologia molecular do VSR, grau de repercussão clínica e aspectos genéticos do hospedeiro. Em paralelo avaliar o impacto regional da imunização passiva, e eventuais falhas de proteção para infecções por VSR. Dessa forma, a proposta deste estudo foi acompanhar dois grupos de pacientes simultaneamente para analisar o comportamento da carga da doença, em ambientes distintos: hospitalar e ambulatorial.

1.1 OBJETIVOS

Objetivo geral

Descrever fatores associados a severidade da infecção pelo VSR e o impacto da imunização passiva.

Objetivos específicos

A. Coorte hospitalizados

- a. Descrever características clínicas, epidemiológicas e desfechos de crianças ≤ 2 anos de idade, hospitalizadas com diagnóstico de SRAG, comparando pacientes positivos para VSR, pacientes positivos para outros vírus respiratórios e negativos.
- b. Correlacionar a gravidade da doença com o perfil molecular do VSR.
- c. Comparar fatores genéticos de suscetibilidade em crianças ≤ 2 anos de idade, previamente saudáveis, sem comorbidades, entre infectadas por VSR e outros vírus respiratórios

B. Coorte PVZ

- a. Descrever características clínicas e epidemiológicas dos lactentes elegíveis para uso do PVZ, a adesão às doses sequenciais e principais critérios de indicação.
- b. Avaliar dados clínicos e epidemiológicos dos lactentes que apresentaram falhas de prevenção pós-imunoprofilaxia

1.2 HIPÓTESES A SEREM TESTADAS PARA COORTE HOSPITALIZADOS

- a) As infecções por VSR são frequentes e mais graves em pacientes pediátricos comparadas às infecções por outros vírus respiratórios, com idade inferior a dois anos.
- b) Fatores genéticos influenciam em maior suscetibilidade à infecção pelo VSR em crianças previamente saudáveis e sem comorbidades.

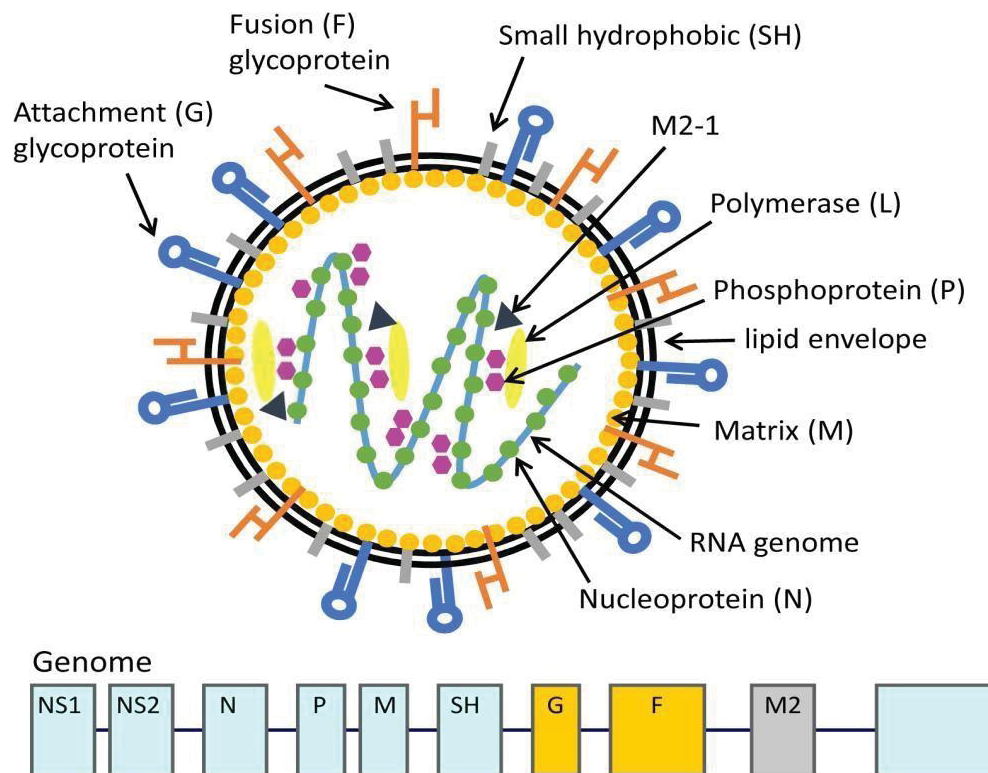
Na coorte PVZ não foram testadas hipóteses, pois não havia grupo comparativo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 BIOLOGIA DO VÍRUS

O VSR é um vírus RNA de fita simples, de sentido negativo, membro da família *Paramixoviridae*, gênero *Pneumovirus*, o genoma de RNA possui 10 genes que codificam 11 proteínas (MEJIAS *et al.*, 2020). O envelope é formado por três proteínas e uma dupla camada lipídica: pequena proteína hidrofóbica (SH), proteína de fusão (F) e proteína de adesão (G). As principais glicoproteínas imunodominantes de superfície são a F e G, as quais classificam os VSR em dois subtipos antigênicos A e B (FIGURA 1). Estas proteínas são fundamentais para a infectividade e patogenicidade viral, pois a proteína G é responsável pela adesão do vírus nas células do epitélio respiratório e a proteína F permite a entrada do vírus na célula, por meio da fusão na membrana celular inserindo o RNA viral na célula do hospedeiro, formando o característico sincício. O primeiro passo na replicação do VSR é a fixação da glicoproteína G à superfície da célula hospedeira em receptores denominados “*heparan sulfate proteoglycans (HSPGs)*” (DONALISIO *et al.*, 2012).

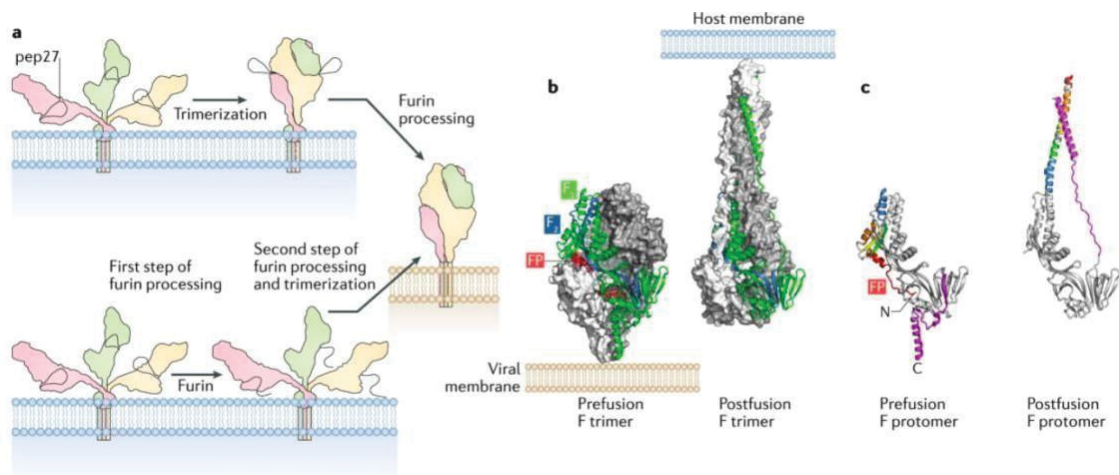
FIGURA 1 - ESTRUTURA E GENOMA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO.



FONTE: MEJIAS A. *et al.*, 2020.

Inicialmente a glicoproteína F é sintetizada como um monômero inativo contendo o peptídeo 27, para maturação sofre proteólise pela furina protease para em seguida, os monômeros se associarem em um trímero compacto. Após a fixação na célula hospedeira, a forma de pré-fusão (pré-F) da proteína F liga-se à nucleolina, na superfície da célula e então ocorre uma mudança conformacional, com a proteína F, pós-fusão (pós-F), ocorrendo a fusão da membrana (FIGURA 2) e entrada de partículas do VSR no citoplasma da célula do hospedeiro. As proteínas F e G estimulam os anticorpos neutralizantes na resposta imune do hospedeiro (VANDINI *et al.* 2017). A conformação pré-F é considerada metaestável e representa o local de ação dos anticorpos monoclonais, entre eles, o palivizumabe. Dessa forma, a proteína F está presente no hospedeiro em duas formas (FIGURA 2), em um estado de conformação metaestável pré-F e pós-F, após a fusão do vírus com a célula do hospedeiro (BATLLES *et* MACLELLAN, 2019).

FIGURA 2 - ESQUEMA DA ESTRUTURA E DA MATURAÇÃO DA GLICOPROTEÍNA DE FUSÃO (F)



FONTE: BATLLES *et* MACLELLAN

Um dos principais fatores que contribuem para as epidemias pelo VSR é a variabilidade genética destas proteínas. A maior parte da diversidade antigênica entre os subgrupos de VSR são devidas a variações na glicoproteína G. Os anticorpos para

a glicoproteína G são subgrupos específicos e observa-se uma baixa homologia entre os subgrupos A e B, em torno 35%. Os anticorpos contra a glicoproteína F apresentam, em geral, uma reação cruzada entre VSR A e B, os quais têm uma homologia de 85% na sequência de aminoácidos desta proteína (EMPEY et al, 2010).

2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial do VSR pode ser direto, mediante a detecção dos antígenos virais, análise do ácido nucléico e isolamento do vírus, ou indireta, por meio da identificação de anticorpos específicos contra o vírus; este não recomendado, visto que, a resposta imune apresenta duração variável e não é completamente conhecida. A detecção de antígenos pode ser realizada por meio de testes rápidos que incluem as reações de imunofluorescência e técnicas de detecção por imunoensaios enzimáticos. O isolamento de antígeno viral na secreção de nasofaringe é em geral confiável em lactentes e crianças menores, com sensibilidade variável, entre 53% a 96%. A sensibilidade dos testes rápidos para detecção de antígenos tende a ser menor em crianças com faixa etária mais alta e bastante restrita em adultos, por apresentarem baixa concentração de VSR no trato respiratório superior (SHARLAND et al, 2016).

O isolamento em cultura de células é utilizado para pesquisas e subtipagem viral, pois aumenta a concentração viral, melhorando a sensibilidade da técnica a ser utilizada posteriormente. A imunofluorescência (IF) envolve a detecção de antígenos de VSR, em geral, utiliza painéis que contemplam a detecção de diversos agentes, que podem variar conforme o *kit* comercial em uso (PARIS, 2012). A IF é uma técnica muito praticada, visto que, revela-se como um método rápido e de fácil execução, quando comparado ao isolamento em cultura celular. Tanto a imunofluorescência direta (IFD) quanto a indireta (IFI) podem ser empregadas para diagnosticar o VSR (PERDIGÃO, 2009).

A técnica de RT-PCR pode ser *uniplex* ou *multiplex*, dependendo se a detecção será apenas do VSR ou de múltiplos vírus respiratórios. Atualmente o que demonstra maior custo benefício são kits comerciais que utilizam o RT-PCR *Multiplex*, considerando-se que múltiplos vírus respiratórios podem estar relacionados com as infecções do trato respiratório superior e inferior, as quais clinicamente são indiferenciadas. Atualmente estão disponíveis no mercado diversos kits comerciais

que utilizam o RT-PCR *Multiplex*, como a RT-PCR em tempo real, em que a utilização de sondas específicas para múltiplos vírus permite a identificação de quantidades de cargas virais pequenas na amostra clínica, com alta sensibilidade e especificidade. A metodologia *Multiplex* utiliza pares de iniciadores oligonucleotídicos (*primers*) desenvolvidos para genes altamente conservados, favorecendo a identificação de diferentes vírus respiratórios, tanto em reações separadas que compartilhem condições de amplificação semelhantes, como pela combinação de múltiplos iniciadores em uma única reação de amplificação (THOMAZELLI, 2004).

A coinfeção/codetecção com outros vírus respiratórios tem sido demonstrada em mais de 30% das infecções em crianças com bronquiolites pelo VSR, tais como metapneumovírus humano, rinovírus, bocavírus, adenovírus, coronavírus, influenza, parainfluenza. Ainda não está totalmente esclarecido se esta coinfeção é traduzida em maior severidade clínica das bronquiolites, (KIMBERLIN *et al.*, 2015).

2.3 VARIABILIDADE GENÉTICA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Os VSR são classificados em dois grandes grupos, VSR-A e VSR-B, os quais comumente coexistem durante os períodos sazonais. A variabilidade antigênica entre os dois grupos é determinada conforme as variações na proteína G, que possui 35% de homologia entre as cepas A e B. Por este motivo, muitos anticorpos direcionados para a proteína G, podem ser subtipos específicos, enquanto anticorpos contra a proteína F apresentam reatividade cruzada para VSR-A e VSR-B. Comparando-se a frequência e transmissibilidade entre o VSR-A e o VSR-B, estas são maiores com o VSR-A. A existência destes dois grupos, com incidências alternadas de infecções, pode desempenhar papel na habilidade do VSR infectar indivíduos pré-expostos, apesar de respostas imunes pré-existentes (VANDINI *et al.*, 2017). Para cada grupo de VSR vários genótipos foram descritos, na nova classificação, baseados na sequência dos nucleotídeos, da proteína G. No VSR-A foram identificados até o momento 13 genótipos: GA1-GA7, NA1-NA4, ON1 e SAA1 (MUNOZ-ESCALANTE *et al.*, 2019). Atualmente para o VSR-B foram descritos 15 genótipos: GB1-GB6, GB12, BA1-BA14, BAC, BACC SAB1-SAB4, CB1-THB, URU1-URU2, JAB1-NZB E PRO (MUNOZ-ESCALANTE *et al.*, 2021). Nos últimos anos, em vários países ocorreu uma rápida disseminação do genótipo VSR-A ON1 substituindo o genótipo anterior A/NA1. Foi

primeiramente relatado em 2010 no Canadá, apresentando duplicação de 72 nucleotídeos da proteína G, alteração que desencadeou maior capacidade de disseminação deste genótipo. Em 1998, surgiu em Buenos Aires em amostras do VSR-B, o genótipo BA com a duplicação de 60 nucleotídeos da proteína G, o qual propagou-se rapidamente por muitos países, considerado o genótipo mais prevalente do grupo B, desde 2005 (MOREIRA, 2016). A vigilância da epidemiologia molecular dos genótipos dos VSR é importante para detectar a emergência de novas cepas e avaliar qual o impacto clínico destas variações, além de subsidiar a formulação de novas vacinas e terapias (VANDINI *et al.*, 2017).

A influência da variabilidade genética sobre as manifestações clínicas da infecção pelo VSR possui informações ainda controversas. Alguns estudos reportam maior gravidade associada ao VSR-A, outros identificam maior risco para VSR-B e alguns relatam gravidade similar (VANDINI *et al.*, 2017).

2.4 PATOGENIA E TRANSMISSÃO DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Os seres humanos são a única fonte de infecção pelo VSR, vírus ubíquo, altamente contagioso, transmitido por gotículas e secreções respiratórias quando em contato próximo, com inoculação direta em olhos ou narinas, ou contato indireto com objetos, fômites e superfícies contaminadas (SHARLAND *et al.*, 2016).

A entrada do vírus ocorre via trato respiratório superior, sendo a mucosa nasal e conjuntivas as rotas mais efetivas, com período de incubação entre 2 a 8 dias (PIEDIMONTE & PEREZ, 2014). O período de transmissibilidade varia entre 3 a 8 dias e, em alguns casos em lactentes e crianças portadoras de SIDA, pode se estender entre 3 a 4 semanas, ou mais. Os alvos primários do VSR são as células epiteliais das vias aéreas (AECs), as quais são ativadas por intermédio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), e estes produzem quimioatraentes e citocinas, incluindo as interleucinas IL-1, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e complemento C5a, iniciando-se assim, a resposta imune inata. Em seguida, o VSR com o auxílio da sua proteína de Fusão (proteína F), liga-se com a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) das AECs originando o processo de replicação e disseminação para células adjacentes (ROCCA *et al.*, 2020; GRAHAM *et al.*, 2011).

O grau de severidade clínica está associado a maiores cargas virais, a qual irá influenciar na duração da doença e no risco de disseminação viral (KIMBERLIN *et al.*,

2015). Nas infecções graves, o VSR progride do trato respiratório superior para o inferior, onde se disseminam por contiguidade para os brônquios, bronquíolos, até chegar aos alvéolos. Devido ao diâmetro progressivamente decrescente do trato respiratório inferior, a inflamação e lesão neste compartimento, levam a restrição do fluxo de oxigênio para as vias aéreas terminais, impedindo uma troca gasosa eficiente. Esta alteração, na arquitetura pulmonar reflete clinicamente, com sibilância e dispneia (NEWTON *et al.*, 2016). Em um estágio mais avançado da infecção, ocorre necrose do epitélio e edema submucoso, com a presença de muco. Todos estes fatores contribuem para um colapso do tecido pulmonar, assim como, incompatibilidade da perfusão e ventilação (SHARLAND *et al.*, 2016).

2.5 QUADRO CLÍNICO

A doença usualmente se apresenta como uma infecção do trato respiratório superior, manifestando-se apenas com coriza, com ou sem febre, podendo evoluir rapidamente para sinais de desconforto respiratório, taquipnéia, tosse típica de bronquiolite, associado frequentemente com sibilância e estertores crepitantes a ausculta pulmonar, com duração média de 7 dias. Em prematuros o início do quadro pode apresentar-se com apnéia ou na forma de choque séptico.

O diagnóstico clínico do VSR tem impacto nas medidas de controle e prevenção das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), visto que, pacientes infectados com VSR devem ser isolados ou organizados em coorte e instalados em precauções de contato e de gotículas, ou seja, uso de avental, máscara e luvas, além da principal medida de prevenção das IRAS, a higiene das mãos. Surtos de IRAS por VSR em unidades de transplantados de medula óssea, transplantados de órgãos sólidos, imunodeprimidos, portadores de doenças cardiopulmonares e unidades neonatais, têm sido associados a casos graves e fatais, tanto em crianças como em adultos (KIMBERLIN *et al.*, 2015).

Diversos estudos demonstram consenso sobre a definição dos grupos de risco com maior gravidade clínica na vigência de infecções causadas por VSR. Este grupo de risco inclui lactentes prematuros (com IG < 35 /6 semanas), portadores de doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita (QUADRO 1) (SBP, 2017).

QUADRO 1 - RESUMO DOS GRUPOS DE RISCO PARA INFECÇÕES PELO VSR

GRUPOS DE RISCO PARA INFECÇÕES PELO VSR	
Prematuridade	Alto risco de hospitalização Sistema imune imaturo Redução da transferência de anticorpos maternos Menor calibre das vias aéreas.
Cardiopatia Congênita	Maior risco de hospitalização Maior risco de complicações devido hiperfluxo pulmonar e hipertensão pulmonar.
Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade	Lesão pulmonar que ocorre em pulmões prematuros, evoluindo para broncodisplasia pulmonar e dependência ao uso de oxigênio.

Fonte: adaptado de DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO, DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA DA SBP (2017).

2.6 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O tratamento da infecção primária em crianças menores hospitalizadas por bronquiolites é apenas suportivo e inclui basicamente hidratação e oxigenoterapia. Cerca de 2% dos pacientes hospitalizados com bronquiolite irão necessitar de ventilação mecânica de curta duração, devido apnéia e falência respiratória (SHARLAND et al,2016). A terapia com ribavirina em aerossol demonstrou atividade antiviral *in vitro* contra o VSR, associada com uma leve melhora da saturação de oxigênio, porém sem significância estatística (KIMBERLIN *et al.*, 2015). Dessa forma, o tratamento com ribavirina é controverso e somente deverá ser considerado, em crianças imunocomprometidas, apresentando doença severa e sob cuidados intensivos. Nestes casos o recomendado é a terapia endovenosa, pois pode proporcionar um discreto efeito na redução do tempo de ventilação mecânica e da permanência hospitalar (SHARLAND *et al.*, 2016). As evidências limitadas de benefício da ribavirina, seu potencial risco de toxicidade para os profissionais de saúde associado ao custo elevado, desencorajam a sua utilização (PISESKY *et al.*, 2016). Atualmente, a única intervenção licenciada e disponível para a prevenção da infecção grave por VSR é o anticorpo monoclonal, palivizumabe (PVZ).

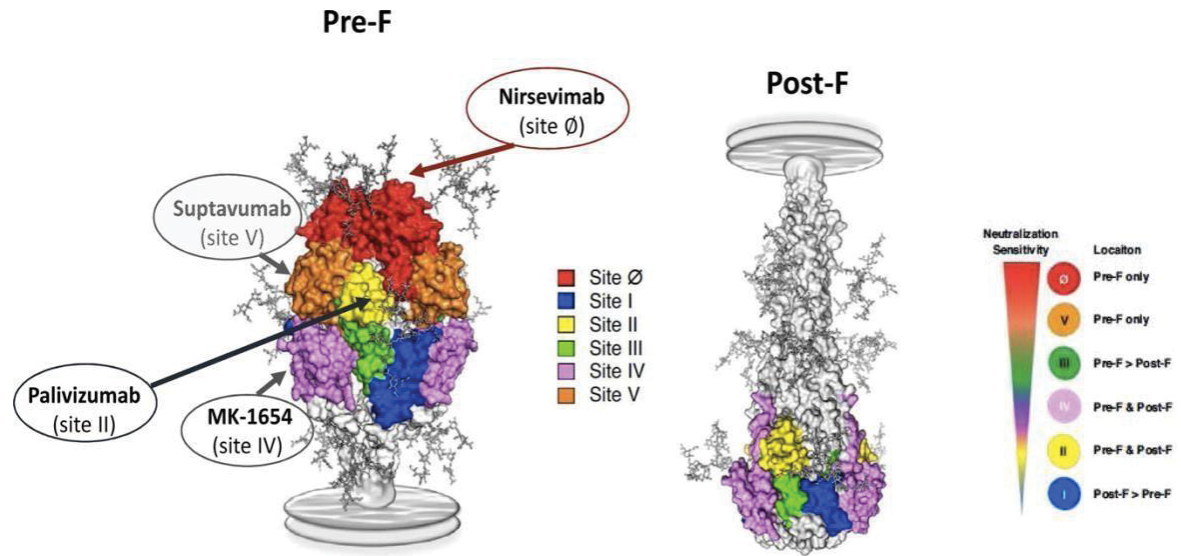
Pesquisas para novas opções terapêuticas e preventivas para VSR estão baseadas em diversas plataformas, que incluem RNA do VSR, codificação das 11

proteínas, proteína G e principalmente a proteína F (Fusão), a mais pesquisada para o desenvolvimento de vacinas e de antivirais (VILLAFANA *et al.*, 2017).

Entre 1966 -1969 foi formulada a primeira vacina contra VSR, composta por vírus inativado por formalina, porém não foi bem-sucedida, pois esteve associada com aumento da gravidade da doença em crianças que se infectaram após o recebimento da vacina (BLANCO *et al.*, 2010). Tais resultados, impactaram no desenvolvimento de novas formulações de imunizantes e, até o momento, não há vacina disponível para a prevenção desta doença.

Nos estudos recentes, as populações-alvo potenciais para as vacinas contra VSR são gestantes, lactentes menores de 2 anos de idade e idosos. Crianças menores de 2 anos de idade seriam as mais beneficiadas (GRAHAM *et al.*, 2016). Novos anticorpos monoclonais também vêm sendo estudados, com vantagens como, maior tempo de meia-vida, possibilidade de uma dose por temporada de sazonalidade e atuação em diferentes alvos dos sítios antigênicos na conformação Pré-fusão da proteína F (MELERO *et al.*, 2017), (FIGURA 3). Dos cinco principais locais de neutralização ($\emptyset$, II, III, IV e V) presentes na superfície Pré-F do VSR, os locais $\emptyset$ e V são os mais sensíveis à neutralização, nos quais os anticorpos monoclonais niservimabe e suptamuvab ligam-se, respectivamente, enquanto o palivizumabe e o MK-1654, ligam-se aos sítios II e IV, respectivamente. A imagem de triângulo invertido na FIGURA 3, ilustra os epítomos mais e menos sensíveis à neutralização, (MEJIAS *et al.*, 2020).

FIGURA 3 - SÍTIOS ANTIGÊNICOS EM CONFORMAÇÕES PRÉ-FUSÃO E PÓS-FUSÃO DA PROTEÍNA DE FUSÃO DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO E LOCAIS DE NEUTRALIZAÇÃO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS



FONTE: MEJIAS A. et al, 2020

O desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz para o VSR é uma necessidade de saúde global, e a maior dificuldade para a formulação de imunizantes para o VSR, deve-se ao fato da ocorrência das infecções em crianças no início da vida, como neonatos e crianças menores de 6 meses, com resposta imunológica e segurança limitadas (MELERO *et al.*, 2017).

O objetivo principal de qualquer vacina é estimular uma resposta imunogênica significativa, principalmente de células B e T de memória, conferindo uma longa duração de proteção. Entretanto, a infecção natural pelo VSR gera somente respostas de anticorpos de curta duração, e são necessários dois episódios de infecção por VSR para a geração de anticorpos protetores, que mesmo assim reduzem rapidamente. Os anticorpos maternos fornecem proteção ou amenizam quadros graves para recém-nascidos, mas a taxa de infecção por VSR em lactentes atinge o pico por volta dos 2 a 3 meses de idade, com os anticorpos maternos diminuindo para níveis soronegativos, em aproximadamente 2,5 meses (EFSTATHIOU *et al.*, 2020).

Um número crescente de vacinas candidatas ao VSR em diferentes plataformas vacinas: vacinas baseadas em partículas, vacinas baseadas em vetores, vacinas de subunidades e vacinas vivas atenuadas, estão sendo desenvolvidas e atualmente estão em diferentes estágios de avaliação, apresentado resumidamente no QUADRO 2.

QUADRO 2- FASES DE DESENVOLVIMENTO E PLATAFORMAS DAS PRINCIPAIS VACINAS PARA VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO PARA USO EM GESTANTES E CRIANÇAS

POPULAÇÃO ALVO	NOME VACINA	FABRICANTE	TIPO DE VACINA	FASE DO ENSAIO CLÍNICO
Gestantes	<i>RSV F DS-CaV1</i>	<i>NIAID</i>	Sub-unidade	I
	<i>RSV vaccine</i>	<i>Pfizer</i>	Sub-unidade	III
	<i>GSK 3888550A</i>	<i>GlaxoSmithKline</i>	Sub-unidade	III
Crianças	<i>CODAGENIX</i>	<i>(LID/NIAID/NIH)</i>	viva-atenuada/ quimérica	I
	<i>(BCG/RSV)</i>	<i>Pontificia Univers. Chile</i>	viva-atenuada/ quimérica	I
	<i>INTRAVAC</i>	<i>NIAID</i>	viva-atenuada/ quimérica	I
	<i>RSV</i>	<i>SANOFI (LID/NIAD/NIH)</i>	viva-atenuada/ quimérica	I
	<i>(SeV/RSV)</i>	<i>St Jude Hospital</i>	viva-atenuada/ quimérica	I
	<i>RSV</i>	<i>Meissa Vaccines</i>	viva-atenuada/ quimérica	I
	<i>Ad26RSVpreF</i>	<i>Jansen</i>	Vetor recombinante	II
	<i>Chad155-RSV</i>	<i>GlaxoSmithKline</i>	Vetor recombinante	II

FONTE: Adaptado <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>, acessado em 09/09/2021.

Nas estratégias de desenvolvimento vacinas para VSR, existem diferentes populações alvos: lactentes <6 meses (*naives* ao VSR), lactentes > 6 meses e crianças entre 2 a 5 anos de idade, assim como os idosos. Existe inclusive a possibilidade de se utilizar uma estratégia combinada de proteção materna e do lactente, com combinação ou não de anticorpos monoclonais de meia-vida estendida. (MEJIAS A. *et al.*, 2020).

As futuras possíveis estratégias com uso de vacinas e anticorpos monoclonais para VSR, visam a proteção combinada entre gestante, neonato e lactente, com o intuito de proteger principalmente, as crianças menores de 2 anos de idade, conforme demonstrado na FIGURA 4. A imunização materna visa transferência transplacentária de altos níveis de anticorpos, protegendo os lactentes nos primeiros meses de vida (POLLACK *et al*, 2015).

FIGURA 4 – ESTRATÉGIA TEMPORAL DE APLICAÇÃO DE VACINAS PARA VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO VISANDO A PROTEÇÃO DE CRIANÇAS MENORES DE 2 ANOS DE IDADE



FONTE: A autora (2021)

2.7 ASPECTOS GENÉTICOS DO HOSPEDEIRO

A variação genética é o substrato para a mudança evolutiva e ocorre por meio de dois processos: mutação e recombinação. A mutação é a fase primária da mudança evolutiva, os novos alelos produzidos pela mutação tornam-se um modelo para um segundo nível de organização, realizado por recombinação. Quando a recombinação ocorre em uma população geral, de forma estável, encontrada com frequência de 1% ou mais, são denominados de polimorfismos genéticos e podem atuar como marcadores genéticos (GRIFFITHS *et al.*, 2016).

As citocinas são pequenas proteínas secretadas e atuam como um “sinal celular” na interação e comunicação entre as células. A infecção das vias aéreas pelo VSR induz a produção de uma ampla gama de citocinas as quais regulam as respostas imunes, e possuem propriedades pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. A magnitude destas respostas imunes também se relaciona com a biologia do vírus. A possibilidade de interações complexas entre os vários tipos de polimorfismos genéticos do hospedeiro e o VSR estão demonstradas na FIGURA 5. A variação nos genes da imunidade inata afeta tanto o equilíbrio da imunidade protetora como na maior suscetibilidade ao vírus (TAHAMTAN *et al.*, 2019).

de propensão para desenvolver bronquiolite grave após infecção por VSR. (ASTUDILLO *et al.*, 2020).

Os polimorfismos de base única ou *single nucleotide polymorphisms (SNPs)* vêm se destacando como potenciais biomarcadores genéticos para doenças, em particular doenças infecciosas, pois estão presentes com uma alta frequência no genoma humano e possuem uma metodologia de genotipagem relativamente simples com os métodos atuais. Como a maioria dos polimorfismos em genes estão associados à resposta imune, sua identificação permite um melhor entendimento de quais vias estão envolvidas na resposta imune ao vírus, o que resulta em uma melhor compreensão da doença. Estes mecanismos moleculares associados à hereditariedade podem levar a novas estratégias personalizadas de abordagem e tratamento, com a vantagem de tratar-se de uma investigação não invasiva (TAHAMTAN *et al.*, 2019).

Os interferons protegem as células humanas contra infecções virais. A sinalização do interferon (IFN) é crítica para as respostas antivirais inatas, e estudos recentes têm implicado o interferon lambda (IFN- λ), um IFN tipo III, como o mais significativo para as respostas imunológicas antivirais da mucosa à infecção pelo VSR (KALINOVSKY *et al.*, 2018).

O impacto clínico dos *SNPs* no locus IFN λ 3 foram originalmente observados no contexto dos resultados do tratamento com interferon alfa (IFN- α) em pacientes com hepatite C crônica (SYEDBASHA *et al.*, 2017). A variação genética dos *SNPs* ligados a genes envolvidos na cascata de sinalização de IFN- λ , tem sido associado a respostas clínicas no tratamento da hepatite B e hepatite C. Em pacientes infectados com o vírus da hepatite C, a genética do hospedeiro tem sido útil para a previsão de resultados de tratamento, em que o genótipo do *SNP* IL28B tem se revelado como um biomarcador preditivo importante para a resposta viral sustentada. Acrescenta-se ainda, que as variações dos *SNPs* se relacionam de forma relevante na expressão do IFN- λ em várias outras infecções virais, como o vírus da leucemia de células T humanas tipo 1, rotavírus, vírus influenza, citomegalovírus, VSR, entre outros. (SYEDBASHA *et al.*, 2017).

Dados recentes da literatura relacionam os genótipos dos *SNPs* rs12979860 e rs8099917 da interleucina 28B (IL28B) com susceptibilidade ou proteção para doenças infecciosas (ASTUDILLO *et al.*, 2019), estes *SNPs* estão associados com a

expressão do interferon lambda 3 (IFN λ 3), estão localizados próximo ao gene da interleucina 28 B (IL28B) no cromossomo 19 (NUSSBAUM, 2019).

2.8 ANTICORPO MONOCLONAL PALIVIZUMABE

Atualmente, a ausência de vacinas e antiviral específico para o VSR, torna a imunoprofilaxia com o anticorpo monoclonal PVZ, a única alternativa de prevenção durante o período de sazonalidade, sendo indicada para grupos de alto risco (tabela 1). O PVZ é um anticorpo monoclonal, IgG1, produzido por meio de tecnologia de DNA recombinante composto de sequências de aminoácidos humanos (95%) e de murinos (5%), que age no epítipo do sítio antigênico A da proteína de fusão do VSR, neutralizando a fusão do vírus ao epitélio respiratório (HASHIMOTO, 2017).

Vários estudos clínicos foram decisivos para incorporação do PVZ como estratégia de saúde pública de vários países. Estudo publicado em 1998, denominado *Impact- RSV study*, ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, avaliou a segurança e eficácia do PVZ em 1.502 neonatos e lactentes prematuros com idade gestacional $\leq$ 35 semanas e crianças com displasia broncopulmonar. Neste estudo foi observado uma redução de 55% nas hospitalizações por VSR comparados com o grupo placebo e em prematuros sem displasia broncopulmonar, houve redução de 78% nas hospitalizações. Além disso, houve redução significativa na necessidade de suporte de oxigênio e de internações em UTI. Outro estudo, o *Cardiac Study* (FELTES, 2003), incluiu 1.287 crianças <24 meses de idade com cardiopatia congênita, randomizadas para o uso de PVZ ou placebo e demonstrou redução de 45% nas hospitalizações por VSR. Posteriormente o *Maki Study* (SCHELTEMA *et al.* 2018), conduzido na Holanda, incluiu 429 neonatos prematuros com idade gestacional entre 33-35 semanas, a profilaxia com PVZ foi associada com redução de 82% nas hospitalizações por VSR e 61% na redução no número de dias de crises de sibilância no primeiro ano de vida.

O PVZ foi licenciado em 1998 nos Estados Unidos da América e Europa e no Brasil em 1999. Foi incorporado pelo SUS mediante a Portaria SCITIE/MS nº 53 em 30/11/2012. Na sequência a Portaria SAS/MS nº 522 de 13/05/2015 aprovou o “Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas do uso do Palivizumabe”, que definiu a população-alvo: crianças prematuras extremas, com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas e 6 dias, crianças com até dois anos de idade com doença

pulmonar crônica da prematuridade e crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica. Os critérios de elegibilidade para uso do PVZ foram criteriosamente estudados e atualmente seguem recomendações de entidades governamentais e sociedades científicas (QUADRO 3).

Em consonância com o preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, no sentido de ampliar a proteção de RN prematuros, no Paraná, o uso do PVZ foi estendido para prematuros maiores ou igual a 29 semanas até 31 semanas e 6 dias, de idade gestacional. Além disso, em RN hospitalizados com estabilidade clínica, e que preencham os critérios de uso, a aplicação do PVZ poderá ser iniciada a partir dos 7 dias de vida (Nota Técnica Conjunta SESA PR 01/2014).

QUADRO 3 - CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA USO DO PALIVIZUMABE CONFORME ENTIDADES DE SAÚDE GOVERNAMENTAIS E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

INSTITUIÇÃO	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES
Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)	PMT com IG < 28 semanas e 6 dias, <i>sem DPC</i> , com menos de 12 meses de idade no início do período de sazonalidade do VRS PMT entre 29 a 31 semanas e 6 dias, <i>sem DPC</i> , estando com menos de 6 meses de idade no início da sazonalidade DPC, em < 2 anos que necessitam tratamento nos 6 meses anteriores ao início do período de sazonalidade Doença Cardíaca em crianças < 2 anos com <i>cardiopatia crônica</i> que necessite tratamento da IC ou tenha HP de moderada a grave* ou com doença cardíaca cianótica.	Cardiopatias que não necessitam: CIV e CIA sem repercussão hemodinâmica, cardiomiopatia moderada e as com correção cirúrgica total sem insuficiência cardíaca residual. *Acima de 32 semanas o PMT é um grupo de maior risco para morbidades Respiratórias do que os RN de termo, mas não existe evidência de ensaios clínicos randomizados fornecendo subsídios consistentes o suficiente para recomendar a profilaxia com PVZ.	Considerar uso: Lactentes nascidos com 32 até 34,6 semanas de IG 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 com imunossupressão grave fazer uso de cinco doses iniciando no primeiro mês do período sazonal.
Ministério da Saúde (MS)	PMT ≤ 28 semanas; DPC em < 02 anos de idade; Doença cardíaca congênita, com repercussão hemodinâmica em < 02 anos de idade.		Doença pulmonar crônica do prematuro (Displasia broncopulmonar): definida pela dependência de oxigênio em PMT a partir de 28 dias de vida, acompanhada de alterações típicas na radiografia pulmonar OU dependência de oxigênio com 36 semanas de IG corrigida, em PMT extremo.
Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA PR)	PMT ≤ 28 semanas PMT = 29 semanas a 31 semanas e 6 dias (<32 semanas) DPC < 2 anos Cardiopatia Congênita Descompensada	RN e lactentes com doença cardíaca sem repercussão hemodinâmica; Lesão cardíaca corrigida por cirurgia, exceto quando continue precisando de medicamentos para insuficiência cardíaca; Lactentes com cardiopatia leve sem uso de medicamentos.	Período de sazonalidade do VSR no Paraná entre abril a agosto; Cada criança poderá receber até 05 (cinco) doses anuais do medicamento, entre abril a agosto, com intervalo de 30 dias;

FONTE: adaptado Consenso da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Ministério da Saúde (MS) e Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA).

CIA: Comunicação inter-atrial, CIV: Comunicação inter-ventricular, DPC: Doença Pulmonar Crônica; IG: Idade Gestacional, HP: Hipertensão Pulmonar; IC: Insuficiência Cardíaca; PMT: prematuro; RN: Recém-nascido.

A sazonalidade do VSR no Brasil é definida segundo a região do país, com a recomendação do início da profilaxia com PVZ no mês anterior ao período de circulação do VSR (Nota Técnica Conjunta/MS nº05/2015 de 09/02/2015). OBANDO-PACHECO *et al.* (2018) realizaram análise epidemiológica mais precisa da circulação viral, com intuito de avaliar estratégias e otimizar a prevenção para o VSR em 27 países, incluindo o Brasil, contribuindo com informações da epidemiologia da circulação, nas diversas regiões brasileiras e assim permitindo que fossem definidos, os meses mais oportunos para a aplicação do PVZ (QUADRO 4).

QUADRO 4 - SAZONALIDADE DO VSR NAS REGIÕES DO BRASIL

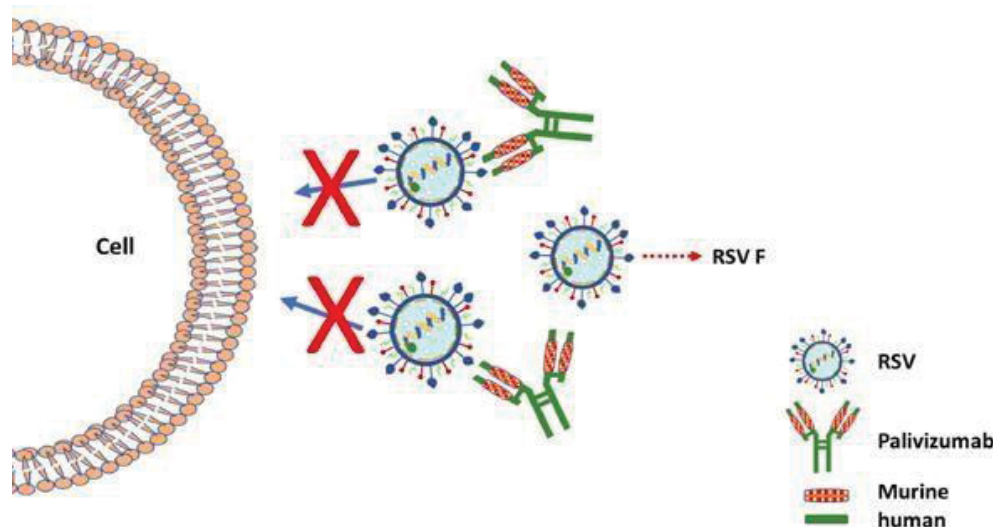
REGIÃO	SAZONALIDADE	PERÍODO DE APLICAÇÃO
Norte	Fevereiro a Junho	Janeiro a Junho
Nordeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Centro Oeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Sudeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Sul	Abril a Agosto	Março a Agosto

FONTE: Nota Técnica Conjunta 05/2015 – Ministério da Saúde

2.8.1 MECANISMO DE AÇÃO DO PALIVIZUMABE

O PVZ tem como alvo a glicoproteína F do VSR, que é altamente conservada, onde o anticorpo monoclonal ao se ligar na glicoproteína inibe a entrada viral em células hospedeiras. Apesar do PVZ proteger contra ITRI causadas pelo VSR, não previne a replicação viral na mucosa do trato respiratório superior, assim como, não demonstrou benefício clínico para o tratamento da doença instalada (POLACK, 2015). O anticorpo é direcionado contra o epítipo do sítio antigênico II da proteína de fusão (F), (FIGURA 6), alterando a superfície viral no local de adesão do vírus com a membrana das células do trato respiratório. Sem a fusão, o vírus se torna incapaz de penetrar e de replicar-se no interior da célula do hospedeiro (HASHIMOTO, 2017).

FIGURA 6 - MECANISMO DE AÇÃO DO PALIVIZUMABE

FONTE: RAJ *et al.*, 2021

O PVZ deve ser administrado, na dose 15mg/kg, intramuscular a cada 30 dias, usualmente em 5 doses, durante 5 meses no período de circulação sazonal do VSR e está indicado até 2 anos de idade. O tempo de meia vida é em torno de 20 a 30 dias, e as concentrações séricas médias atingem 40 mcg/ml após a primeira dose, 60mcg/ml após a segunda doses e próximo a 70 mcg/ml após a terceira e quarta, aplicações. O ideal é administrar a primeira dose um mês antes do início da circulação do VSR. (DIRETRIZES MANEJO VSR- SBP, 2017).

O PVZ não deve ser utilizado em crianças com histórico de reação anterior grave após seu uso e /ou, a qualquer um dos seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados. É contraindicado para pacientes adultos e não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação (SYNAGIS® Abbvie).

2.8.2 RESISTÊNCIA AO PALIVIZUMABE

Os primeiros relatos de escapes de proteção ao VSR pós-PVZ, com o surgimento da hipótese de resistência ao PVZ, foram descritos em animais e em estudos *in vitro*. Na mesma linha, relatos incipientes de falha de proteção em neonatos, ocorreram a partir de 2010 (ADAMS *et al.*, 2010).

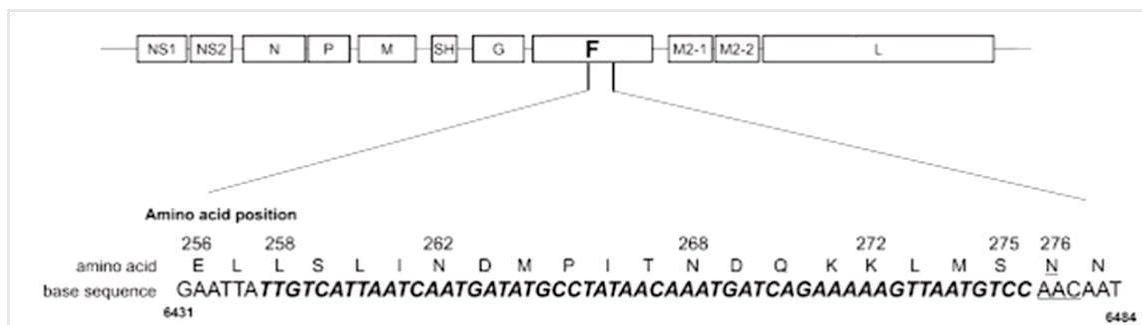
A detecção de infecção por VSR pós-PVZ, é mais plausível durante o primeiro e segundo intervalo das aplicações, pois à medida que o nível sanguíneo do PVZ diminui, gera uma pressão seletiva para selecionar entre a população viral o vírus resistente. Apesar da hospitalização devido à infecção por VSR pós-PVZ ocorrer com menor frequência, são momentos oportunos para aprofundar a investigação,

comparadas às infecções detectadas nos pacientes ao nível ambulatorial (ADAMS *et al.*, 2019).

O sítio antigênico II do epítopo da proteína de F é o local de ligação e neutralização do PVZ contra o VSR. Este sítio compreende os aminoácidos 258 a 275, demonstrado na FIGURA 7. Todos os mutantes de VSR que apresentam resistência ao PVZ demonstraram conter mudanças nos aminoácidos desta região da proteína F. Ao menos uma das substituições ligadas a resistência, N262D, K272E/Q ou S275F/L, foi identificada em 8 dos 126 isolados clínicos de VSR de pacientes nos quais houve falha na imunoprofilaxia, resultando em frequência de 6,3% de mutação associada à resistência (SYNAGIS® Abbvie).

Outra mutação descrita, que reduz a atividade de neutralização do PVZ, é do aminoácido N276S, adjacente ao local de ligação do PVZ no VSR-A, confirmada em Israel e Turquia, nas estações de 2007 e 2008, foi dominante entre 2008 e 2010, no Canadá e também relatada no Japão (HASHIMOTO *et al.*, 2017).

FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO DE PARTE DO GENOMA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO E SÍTIOS DE LIGAÇÃO DO PALIVIZUMABE



FONTE: HASHIMOTO *et* HOSOYA (2017)

2.8.3 NOVOS ANTICORPOS MONOCLONAIS

Atualmente os esforços estão dirigidos ao desenvolvimento de novos anticorpos monoclonais (mAbs), mais eficazes, seguros, econômicos e que possam ser disponibilizados para uma maior população-alvo. A maioria dos mAbs anti-VSR são anticorpos IgG dirigidos contra epítomos da proteína F (RODRIGUEZ-FERNANDEZ R. *et al.*, 2021) (QUADRO 5).

QUADRO 5 - RESUMO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

TIPO DE ANTICORPO	NOME	FASE DESENVOLVIMENTO	POPULAÇÃO ALVO	RESULTADOS
Anticorpos monoclonais com meia vida padrão	Palivizumab	Aprovado	Lactentes de alto risco	Redução hospitalização 55%
	Motovizumab	Fase III não aprovado	Lactentes de alto risco	Redução hospitalização 87%
	MPE 8	Pré-clínico	Profilaxia	Eficácia para VSR e para Metapneumovírus
	TLR3D3	Pré-clínico	Tratamento	Mais potente do que PVZ em redução inflamação das vias aéreas
Anticorpos monoclonais com meia vida estendida	Motovizumab YTE	Fase II interrompido	Lactentes de alto risco	Meia vida 4 vezes maior que o motovizumabe
	REGN-2222 (Suptavumab)	Fase III interrompido	Prematuros e lactentes saudáveis	Não atingiu a meta primária
	MEDI-8897 (Niservimab)	Fase IIb/II	Lactentes de alto risco e saudáveis	Redução do risco de hospitalização 70%
	MK-1654	Fase I/IIa	Lactentes de alto risco e saudáveis	Tempo de meia vida entre 70 a 85 dias

FONTE: adaptado Rodriguez-Fernandez *et al.*, 2021

2.8.4 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO PALIVIZUMABE

Alguns estudos de custo-efetividade apresentam resultados desfavoráveis ao uso do PVZ, relatando que seu custo, excede os benefícios econômicos, pois apenas evita um pequeno número de hospitalizações, mesmo em lactentes de alto risco, ao analisarem taxas de hospitalização, custos de hospitalização e peso dos lactentes que receberam profilaxia. Na mesma linha, estudos em lactentes hospitalizados com infecção do trato respiratório inferior por VSR (bronquiolite) e consequentes crises de sibilância recorrente, demonstraram um leve decréscimo nos índices de hospitalização e na ocorrência das crises de sibilância no primeiro ano de vida (PISESKY *et al.*, 2016).

As despesas com saúde não devem ser apenas baseadas no custo-benefício, mas também na avaliação do benefício da intervenção relativa ao custo. Intervenções de alto custo podem ser apropriadas se existe um alto benefício. Portanto, devido ao alto custo da profilaxia com a PVZ e da não viabilidade da extensão aos demais lactentes prematuros, é importante analisar o desempenho regionalmente e também estudar novas estratégias futuras. Na análise de custo é frequente a utilização do indicador ICER (*Incremental Cost Effectiveness and/or cost*

utility Ratios) ou seja Eficácia de Custo Incremental e ou Razões de utilidade de custo. Trata-se da relação entre custos adicionais de uma tecnologia de saúde pelos resultados adicionais (KIRCH, 2008)⁴. Alguns resultados de avaliações econômicas sobre esta profilaxia são contraditórios, pois valores do ICER (*Incremental Cost Effectiveness and/or cost utility Ratios*) variaram consideravelmente em metanálises, entre uma excelente relação custo-benefício até uma relação não favorável. Logo, os resultados econômicos devem ser interpretados com cautela e, considerando que o impacto global nas infecções agudas do trato respiratório provocadas pelo VSR, são irrefutáveis, novos conhecimentos podem contribuir na busca de abordagens mais eficazes (BANG & ZHAO, 2012). Dentro deste cenário há uma necessidade urgente de desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas seguras e eficazes, para tratar e prevenir a doença por VSR.

Nenhuma avaliação sistemática foi realizada sobre o programa de uso dessa imunoglobulina desde o seu início, no âmbito nacional, apenas o Estado de São Paulo avaliou o programa de uso da imunoglobulina PVZ (GONÇALVES *et al.*, 2018). Desde que, esta medida, foi introduzida no Brasil aos grupos de risco elegíveis, pouco se conhece sobre o impacto regional, grau de proteção, eficácia, adesão, eventuais falhas de proteção e se a utilização do PVZ poderia ser um risco potencial a emergência de vírus mAb resistentes, além do alto custo nos casos de falha na imunoprofilaxia e não adesão ao esquema.

A ausência de vacinas e terapêutica específica antiviral para o VSR, torna a imunoprofilaxia com PVZ, a única opção profilática, porém há pouco conhecimento do grau de proteção após seu uso na população alvo. Apesar de sua ampla utilização como medicação profilática para infecções por VSR em pacientes pediátricos de alto risco, os estudos sobre a eficácia desta intervenção na vida real, ainda foram pouco explorados, especialmente na nossa região.

Este estudo avalia dois aspectos relacionados ao VSR, a carga da doença em crianças hospitalizadas com quadro de SRAG e a imunoprofilaxia com PVZ. O papel desta pesquisa foi aprofundar o conhecimento com relação aos fatores de variabilidade genética do vírus e desfechos clínicos, gravidade da infecção por VSR comparada a outros vírus respiratórios, trazer características clínicas mais específicas do VSR, investigar suscetibilidade genética do hospedeiro, impacto da imunização passiva e possíveis falhas de proteção pós-PVZ.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Para atender aos objetivos desta pesquisa, foi utilizado nos dois grupos de pacientes estudados o modelo de estudo de Coorte prospectivo.

3.2 COORTE -HOSPITALIZADOS

3.2.1 LOCAL, PERÍODO DO ESTUDO

Os participantes da pesquisa foram recrutados no Hospital Pequeno Príncipe (HPP) durante os meses de março a setembro, dos anos de 2017 e 2018.

No HPP os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar. O HPP é hospital filantrópico, de cuidados quaternários e de ensino, referência no atendimento pediátrico para Curitiba, região metropolitana, estado do Paraná e outros estados do Brasil. Conta com 362 leitos exclusivamente pediátricos e 68 leitos de UTI.

Para a viabilização deste estudo, foi imprescindível o apoio diagnóstico do Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN PR /SESA-PR) e do Laboratório Multiusuário de Biologia Molecular de Microrganismos da UFPR.

No LACEN PR foram realizadas as pesquisas de vírus respiratórios, pela metodologia RT-PCR, seguindo o fluxo da rotina da vigilância epidemiológica dos casos de SRAG hospitalizados.

No Laboratório de Biologia Molecular de Microrganismos da UFPR foram analisados os genótipos do VSR e a caracterização dos polimorfismos da IL 28B dos pacientes hospitalizados incluídos no estudo.

O recrutamento dos pacientes hospitalizados, foi conduzido por meio de amostra de conveniência, durante os dias úteis da semana.

3.2.2 CASUÍSTICA

Para o cálculo da amostra do grupo VSR foi considerado o total de casos de crianças hospitalizadas com SRAG no HPP, até os 2 anos de idade, nos dois anos anteriores de 2015 (N=115) e 2016 (N=329), totalizando 444 casos de SRAG. O cálculo amostral para estimar a proporção de crianças com SRAG para um período de dois anos de estudo, foi realizado, considerando intervalo de confiança de 95% e 5% de margem de erro, resultando em uma previsão de amostra de 206 crianças com SRAG.

3.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Foram considerados elegíveis os pacientes com faixa etária entre 0 e 2 anos de idade hospitalizados com quadro de SRAG, por período superior a 48hs e submetidos a coleta de secreção respiratória por meio de *swab* combinado de oro-nasofaringe para a pesquisa de vírus respiratórios, aspirado traqueal ou lavado brônquio alveolar;
- b) Pais ou responsáveis consentiram que a criança, participasse do estudo, após apresentação e por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HPP.

3.2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Retirada do consentimento;
- b) Perda do “follow up”;
- c) Crianças que permaneceram hospitalizadas por período inferior a 48hs;
- d) Pacientes institucionalizados;
- e) Amostra insuficiente;
- f) Pacientes fora do período oportuno de coleta da amostra respiratória.

3.2.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO DE COORTE HOSPITALIZADOS

- a) Data do internamento;
- b) Nome, data de nascimento, peso nascimento, peso atual e sexo;
- c) Idade Gestacional
- d) Dados demográficos (raça/cor) definidos pela equipe de pesquisa
- e) Data do início dos sintomas;
- f) Data coleta de *swab* de secreção respiratória;
- g) Sinais e sintomas clínicos: febre tosse, coriza, esforço respiratório, presença de sibilos;cianose
- h) Presença de comorbidade(s)
- i) Diagnóstico na admissão para hospitalização;
- j) Dados clínicos: saturação oxigênio <95%, frequência respiratória na admissão
- k) Tempo médio de permanência hospitalar;
- l) Suporte Ventilatório;
- m) Internação Unidade de Terapia Intensiva;
- n) Uso de antimicrobianos na semana da admissão;
- o) Resultado do RT PCR;
- p) Resultado do genótipo viral;
- q) Classificação das Interleucinas;
- r) Uso de Palivizumabe
- s) Achados radiológicos da admissão
- t) Características e condições de vida
- u) Desfecho: óbito ou alta hospitalar.

Será considerada doença severa aqueles pacientes que apresentarem: internação em UTI e/ou necessidade de ventilação invasiva e/ou evoluírem para óbito.

3.2.6 SEGUIMENTO

Os pacientes hospitalizados com quadro de SRAG por período superior há 48h e recrutados para participar do estudo, foram acompanhados até a alta hospitalar, ou óbito, ou transferência

3.3 COORTE - PALIVIZUMABE

3.3.1. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Os participantes da pesquisa foram recrutados na Unidade de Saúde Mãe Curitibana (USMC) - Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, unidade polo do município de Curitiba, para aplicação de doses do PVZ, previamente autorizadas pela Secretaria Estadual de Saúde do Paraná, durante os meses de março a setembro, dos anos de 2017 e 2018. O recrutamento dos pacientes na USMC foi realizado em um dia fixo da semana, conforme agenda de aplicação do PVZ, na USMC. As crianças foram acompanhadas até 35 dias após aplicação da última dose do esquema autorizado de PVZ.

3.3.2. CASUÍSTICA

O cálculo da amostra para grupo de crianças que receberam PVZ foi feito a partir do número das crianças que receberam PVZ, na USMC em 2014 (N=112) e 2015 (N= 247), somando 359 crianças. Considerando um nível de confiança de 95% e 5% de margem de erro, resultou em 186 crianças, para os dois anos do estudo.

3.3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Crianças com faixa etária entre 0 e 2 anos de idade, cadastradas na Secretaria Estadual de Saúde do Paraná para o recebimento do anticorpo monoclonal PVZ, na USMC;
- b) Pais ou responsáveis consentiram em participar do estudo, após apresentação e por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Pais ou responsáveis não consentiram em participar do estudo, após apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

- b) Não possibilidade de contato telefônico

3.3.5 VARIÁVEIS COORTE PVZ:

- a) Nome, data de nascimento, sexo, peso ao nascimento e peso atual;
- c) Dados demográficos (raça/cor) definidos pela equipe de pesquisa;
- d) Data da aplicação do PVZ;
- e) Motivo indicação PVZ;
- f) Número de doses administradas do PVZ;
- g) Presença de sinais e sintomas de IRA: tosse, coriza, esforço respiratório, ausculta pulmonar;
- h) Data do início dos sintomas;
- i) Presença de comorbidade (s) C Número de doses administradas do PVZ;
- j) Desfecho de presença de infecção e de necessidade de hospitalização

3.3.6 SEGUIMENTO

Os pacientes que receberam PVZ foram acompanhados durante o período de circulação sazonal do VSR. Todos os participantes receberam um cartão de identificação da pesquisa, para facilitar a comunicação e controle. Mensalmente após a aplicação de cada dose do PVZ foi realizado contato telefônico ou contato por meio de mensagem eletrônica, com os pais ou responsáveis, para questionar sobre a presença ou não de sinais e sintomas respiratórios agudos nos pacientes.

Em contrapartida os pais e/ou responsáveis poderiam comunicar-se, com os pesquisadores, por meio de contato telefônico e/ou mensagem eletrônica em celular exclusivo do estudo.

Na confirmação de presença de sinais e sintomas respiratórios pós-PVZ e dentro do período de 7 dias de início do quadro, os mesmos eram convidados a comparecer ao HPP para coleta de swab nasofaríngeo, para a pesquisa de vírus respiratórios.

3.4 APROVAÇÃO ÉTICA

Estudo de colaboração multi-institucional, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital do Trabalhador (SESA / PR) Nº1.802.124 e apresentado aos CEPs do HPP e Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba.

3.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL :VÍRUS RESPIRATÓRIOS E COINFEÇÃO BACTERIANA

O diagnóstico laboratorial foi realizado em parceria com o Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Paraná (LACEN-PR), conforme rotina existente de vigilância de SRAG, onde foi realizado o teste de RT-PCR multiplex para detecção dos vírus respiratórios, seguido de sequenciamento nucleotídico das amostras positivas coletadas do trato respiratório (*swab* oro e nasofaringe) de todos os pacientes hospitalizados no HPP. Estas amostras foram submetidas a análise dos genótipos de vírus circulantes e possível variabilidade genética do VSR, seguindo o protocolo de monitoramento de vírus respiratórios do Ministério da Saúde.

A definição dos casos de co-infecção bacteriana foi realizada por meio de resultados de hemoculturas, uroculturas e outros líquidos estéreis, com o isolamento de bactérias, por meio do sistema automatizado de detecção microbiana BACT/ALERT®, capaz de detectar bactérias e leveduras.

a) Detecção do Genoma e Genótipo viral do VSR

O LACEN realizou a pesquisa dos vírus respiratórios, assim como seu sequenciamento, utilizando técnica molecular reação de RT-PCR em tempo real (qRT-PCR) com o *Kit SuperScript III Platinum One-Step qRT PCR (Life Technologies Corporation, EUA)*. Foram pesquisados os vírus Influenza A (FluA), Influenza B (FluB), Parainfluenza tipos 1, 2 e 3 (PIV1, PIV2, PIV3), Vírus sincicial respiratório (VSR), Adenovírus (AdV), Coronavírus 229E (hCoV 229E), Coronavírus OC43 (hCoV OC43), Coronavírus HKU1 (hCoV HKU1), Coronavírus NL63 (hCov NL63), Rinovírus (hRV), Metapneumovírus (hMPV), Enterovirus (EV) e Bocavírus (hBoV).

Um grupo aleatório de amostras positivas para VSR foram genotipadas pelo protocolo descrito por Moreira (2016), modificado, sendo o VSR classificado como sub-tipos A e B. Além disso estas amostras foram submetidas à técnica de sequenciamento nucleotídico, para classificação genotípica, no Laboratório de Biologia Molecular de Microrganismos da UFPR. As sequências obtidas foram alinhadas com referências de sequências virais, obtidas no banco de dados do *GenBank*.

3.6 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA COORTE HOSPITALIZADOS

Para analisar a gravidade dos quadros de SRAG entre os três grupos: VSR, outros vírus respiratórios (OVR) e negativos, foram utilizados dois parâmetros:

- A. Indicadores de severidade: internação em UTI, uso de ventilação mecânica e óbito
- B. Classificação dos pacientes conforme o *Score* modificado de *Downe-Martinón Wood* (WOOD *et al.* 1972; DUARTE-DORADO, 2003), que consiste em critérios de pontuação clínica, para avaliar os sintomas de asma e bronquiolite aguda. A classificação varia de 0 a 10 pontos de acordo com (i) presença de estertores pulmonares, (ii) sibilos, (iii) esforço respiratório com uso de músculos acessórios, (iv) nível de consciência e (v) saturação de oxigênio. É utilizado um intervalo de pontuação entre 0 e 2 para cada sinal, gerando uma pontuação assumida da gravidade do quadro de Insuficiência Respiratória Aguda (IRA). A pontuação mais alta indica maior dificuldade respiratória (≥ 4 = leve, $> 4 - 7$ = moderada e ≥ 8 = grave).

3.7 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPs) DA IL-28B

Foi utilizado o protocolo padrão de qPCR para as reações do ensaio validado utilizando um conjunto de ensaios *TaqMan® SNP Genotyping* (*Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EUA*), para os SNPs rs12979860 e rs8099917, seguindo as especificações do fabricante.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A. COORTE HOSPITALIZADO

Os dados foram digitados em planilha Excel, na sequência foram analisados utilizando-se o software estatístico R (R Core Team, 2020) versão 3.6.3 Foi realizada uma análise descritiva da coorte, das características e desfechos dos participantes dos dois grupos de crianças. Foram executadas três análises univariadas: uma primeira análise univariada comparando os participantes com resultados para VSR, OVR e negativos. Em seguida foi realizada uma segunda análise univariada, comparando-se somente pacientes com resultados positivos para VSR ou OVR. Prosseguiu-se com uma terceira análise univariada com os desfechos de gravidade: internação UTI, uso de ventilação mecânica e óbito. Nestas análises para as variáveis quantitativas foram obtidas as frequências absolutas e relativas, e os valores de mediana com seus intervalos interquartis e médias com os respectivos desvios-padrão. Teste do Qui-quadrado e Teste de Fisher foram utilizados para analisar as diferenças entre os grupos, enquanto o Teste de Mann-Whitney foi empregado para as variáveis contínuas, quando apropriado. O Teste de Kruskal Wallis, teste não paramétrico que foi utilizado para comparação dos grupos independentes.

Na sequência, foi ajustado um modelo de regressão logística (análise multivariável) incluindo as variáveis com $p < 0,2$ das análises univariadas para o desfecho positivo para VSR e da severidade da doença, e encontradas as variáveis independentes explicativas que foram descritas em termos de *Odds Ratio* e com intervalo de confiança de 95%.

B. COORTE PALIVIZUMABE

Para o grupo PVZ as análises foram realizadas usando o ambiente de computação estatística R (R Core Team, 2021). Para descrever e resumir as variáveis qualitativas e características, frequências e percentagens foram calculadas e visualizadas através de gráficos de barra de frequência. As variáveis quantitativas foram resumidas em termos de médias, desvios-padrão e frequências, e visualizadas em termos de gráficos de pontos. Os principais pacotes R usados foram dplyr (WICKHAM *et al.*, 2021) e ggplot2 (WICKHAM, 2016).

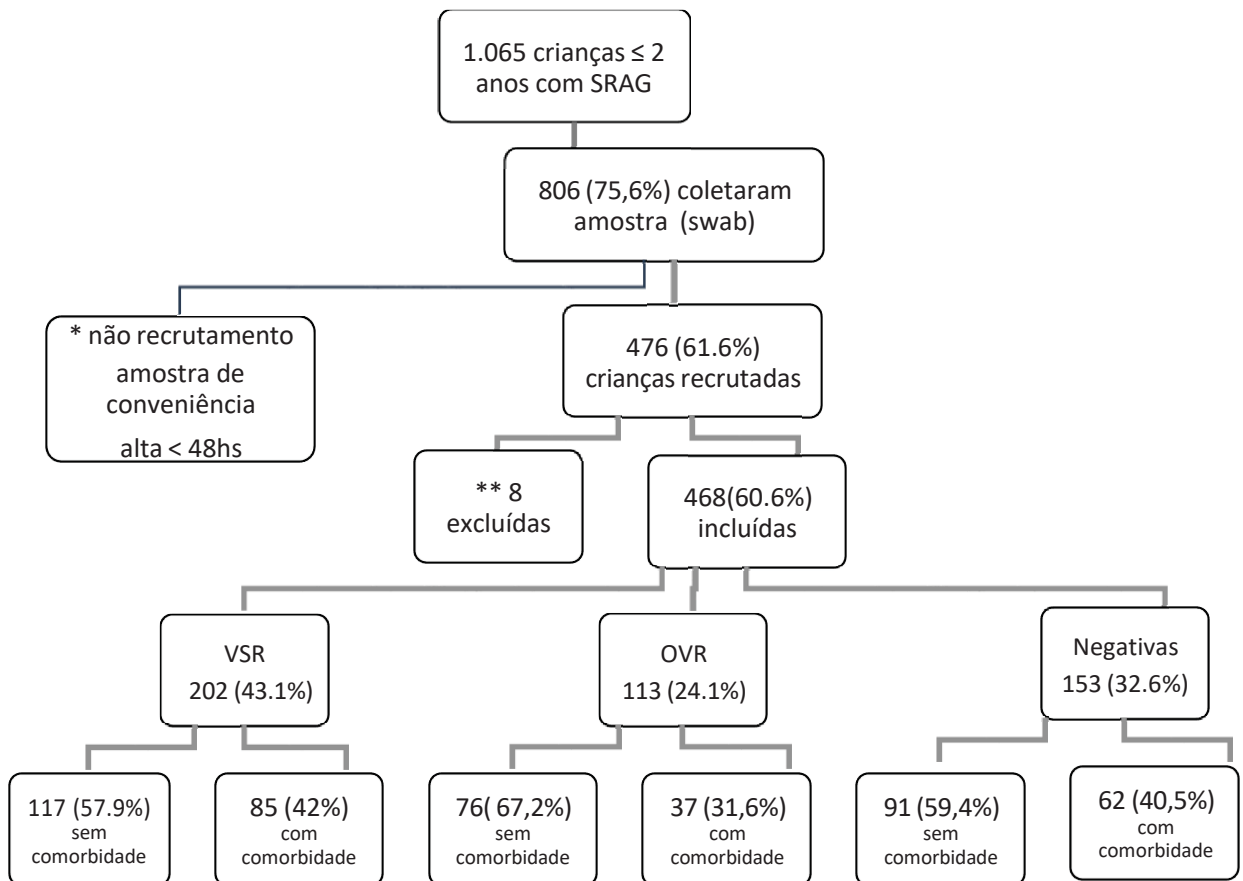
4 RESULTADOS

No estudo de coorte dos pacientes hospitalizados foram incluídas 468 crianças e no estudo de coorte PVZ foram incluídas 290 crianças.

4.1 COORTE HOSPITALIZADOS

Durante o período de dois anos do estudo foram notificados pelo Serviço de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar (SECIH) do HPP um total de 1.065 crianças com quadro de SRAG conforme demonstrado na FIGURA 8.

FIGURA 8 - DIAGRAMA DA SELEÇÃO DOS PACIENTES DO ESTUDO DE COORTE - PACIENTES HOSPITALIZADOS HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE NO PERÍODO DE MARÇO A SETEMBRO DOS ANOS DE 2017 E 2018



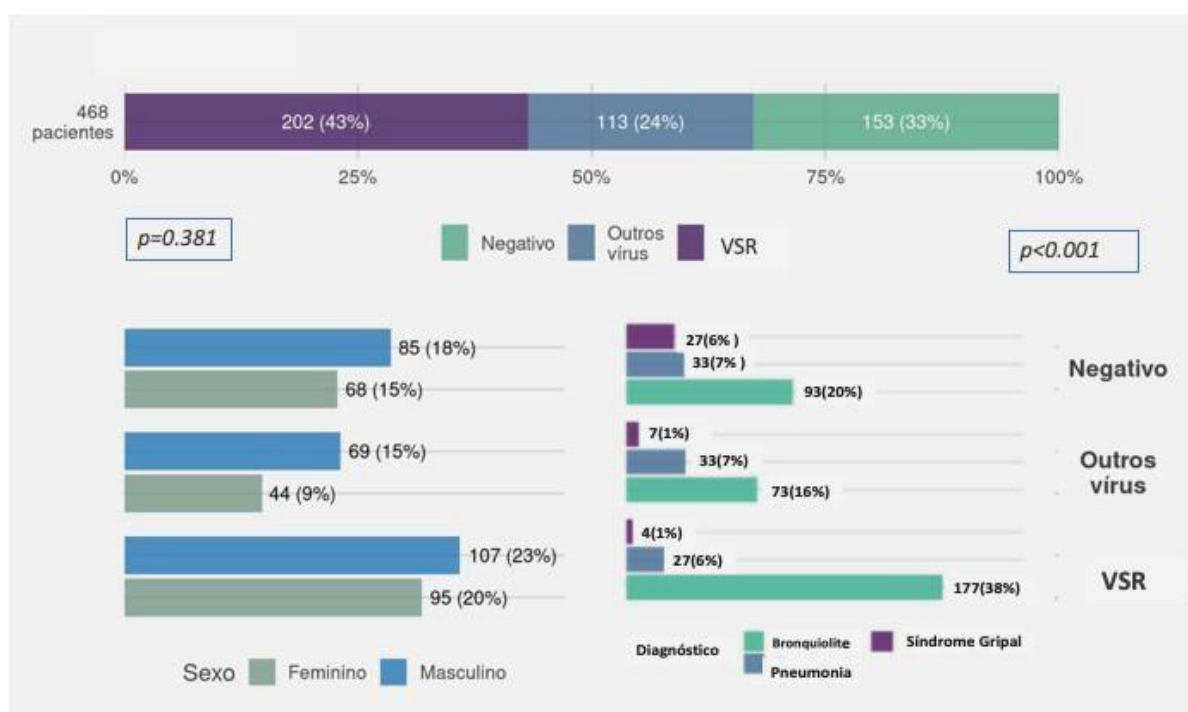
Fonte: A autora (2021)

(SRAG= Síndrome Respiratória Aguda Grave; VSR= Vírus Sincicial Respiratório; VR= Vírus Respiratório; * * 8 amostras insuficientes).

4.1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E DESFECHOS

A comparação entre as características clínicas, nos três grupos: VSR, OVR e negativos, são demonstradas na TABELA 1. A amostra mostrou-se homogênea com relação ao sexo, nos três grupos (FIGURA 9). A mediana do peso encontrada foi de 5.680g (4000;7950g), e 73,5% (344/468) das crianças pertenciam a raça branca. Os principais diagnósticos à admissão foram: bronquiolite 73,2% e pneumonia 18,5%, como demonstrado na FIGURA 9.

FIGURA 9 - SEXO E DIAGNÓSTICO À ADMISSÃO



FONTE: A autora (2021)

A mediana de 4 meses de idade (1,8;9,5) foi encontrada entre os 3 grupos de pacientes e observou-se que o grupo VSR apresentou faixa etária menor com mediana de 2,7 (1,6;6,8) meses, como demonstrado na TABELA 1.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E DESFECHOS DOS 468 PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO NOS ANOS DE 2017 E 2018.

Características	VSR		OVR		Negativos		Valor p
	N	%	N	%	N	%	
Total	202	43,2	113	24,1	153	32,7	
Sexo masculino	107	22,9	69	14,7	85	18,2	p=0.381
Sexo Feminino	95	20,3	44	9,4	68	14,5	
Raça Caucasiana	166	35,5	84	17,9	94	20,1	p=0.084
Raça Afro-descendente	24	5,1	15	3,2	25	5,3	
Outras raças	9	1,9	2	0,4		0	
Faixa etária mediana (IIQ), meses	2,7 (1,6;6,8)		5,9 (2,8;10,7)		4 (1,8;9,4)		p< 0.001**
Peso ao nascimento mediana (IIQ), grama	3.105 (2.590;3.507)		3.072 (2.615;3.366)		3.030 (2.670;3.355)		0.612
Peso à admissão mediana (IIQ), grama	5.122 (4.000;3.366)		6.885 (5.000;8.917)		5.680 (4.000;7.900)		p <0.001
Idade Gestacional mediana (IIQ), semanas	38,2 (37;39,1)		39 (37,8;39,5)		38,2 (36,5;39,5)		p= 0.233**
Uso de palivizumabe	12	2,6	2	0,4	1	0,2	p=0.010***
Tempo médio de permanência mediana (IIQ), dias	8 (5;12)		8 (5;12)		7 (5;11)		p= 0.581**
Bronquiolite	177	37,8	73	15,6	93	19,9	p <0.001
Pneumonia	21	4,5	33	7,1	33	7,1	
Síndrome Gripal	5	1,1	6	1,3	26	5,6	
Presença de comorbidades	85	18,2	37	7,9	62	13,2	p = 0.254
Frequência respiratória mediana (IIQ), mv/min	56 (45;64)		52 (41;61)		52 (40;62)		p=0.030
Tosse	194	41,5	104	22,2	125	26,7	p< 0.001
Coriza	123	26,3	71	15,2	74	15,8	p=0.023
Febre	137	29,3	79	16,9	89	19	p=0.080
Sibilos	133	28,4	59	12,6	69	14,7	p< 0.001
Cianose	40	8,5	13	2,8	18	3,8	p= 0.051
Internamento UTI	69	14,7	19	4,1	43	9,2	p=0.004
Tempo médio de permanência UTI mediana (IIQ), dias	8 (5;12)		9 (7;13)		8 (4,7;14,2)		p= 0.687**
Uso de VM	56	12	18	3,8	27	5,8	p = 0.018
Uso de cateter nasal	175	37,4	90	19,2	109	23,3	p=0.001
Uso de Antimicrobiano na admissão	136	29,1	91	19,4	89	19	p< 0.001
Tabagismo domiciliar	39	8,3	26	5,6	18	3,8	p=0.593
Criança frequente creche	13	2,8	17	3,6	9	1,9	p=0.014
Irmão frequente creche/escola	90	19,2	54	11,5	44	9,4	p=0.247
Score <i>Woods</i> Leve	59	12,6	33	7,1	52	11,1	p=0.003
Score <i>Woods</i> Moderado	60	12,8	54	11,5	57	12,2	
Score <i>Woods</i> Severo	83	17,7	26	5,6	44	9,4	
Alta	202	43,2	109	23,3	150	32,1	p=0.099
Taxa de Letalidade	0	0	4	0,9	3	0,6	

FONTE: A autora (2021)

NOTAS: * Teste Qui-Quadrado

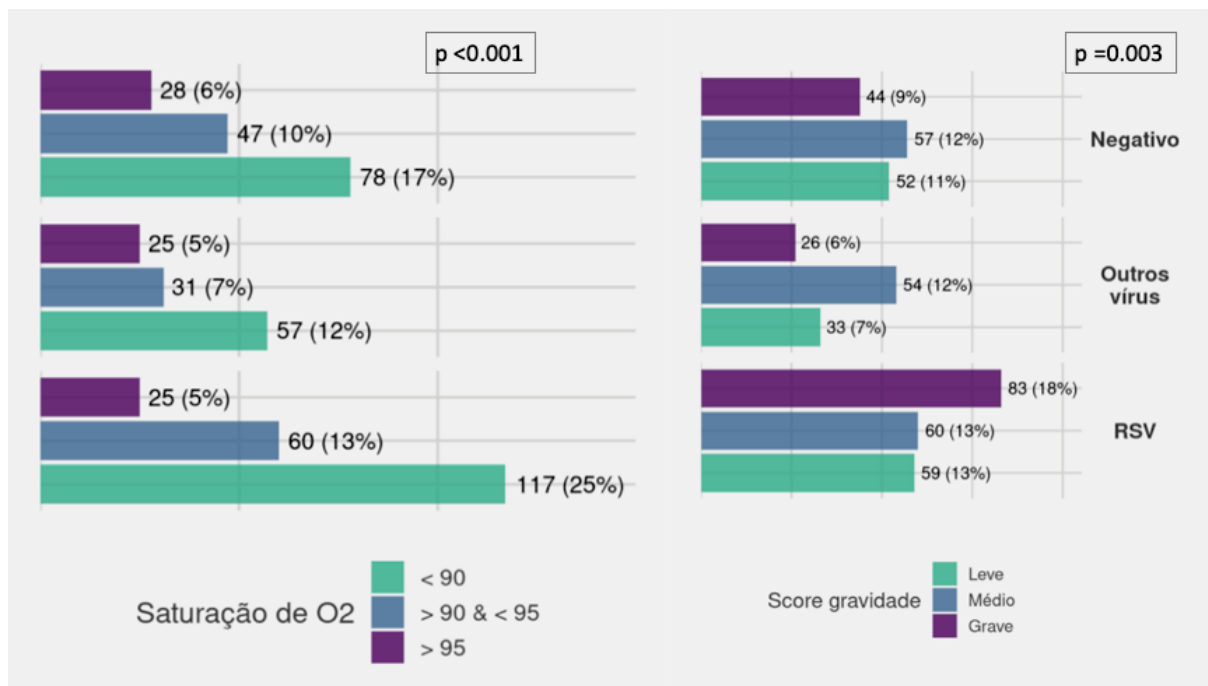
**Teste Kruskal Wallis Test

***Teste Exato de Fisher

**** Comorbidades: Síndrome de Down, Atresia de Esôfago Congênita, Síndrome de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID), Doenças Hematológicas, Doença Renal Congênita. IIQ = intervalo interquartil; VM = ventilação mecânica

Na avaliação da gravidade por meio do *Score Downe, Martinon e Woods*, verificou-se que o grupo VSR, mostrou-se significativamente com maior gravidade ($p=0,03$), concordante com os achados deste grupo, onde os pacientes apresentaram maior necessidade de hospitalização em UTI e uso de ventilação mecânica. O grupo VSR também apresentou menor saturação de oxigênio (FIGURA 10).

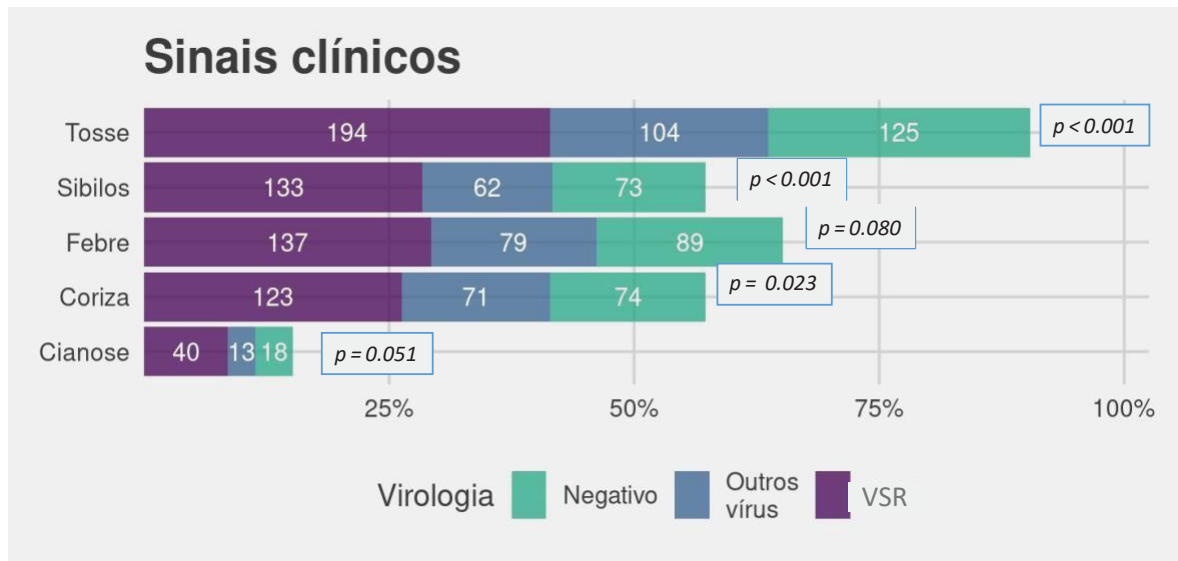
FIGURA 10 - SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO E SCORE DOWNE, MARTINÓN E WOODS



FONTE: A autora (2021)

Em relação à apresentação clínica, observou-se que a tosse foi o sintoma mais prevalente entre os três grupos, porém os pacientes com VSR apresentaram maior frequência de tosse ($p < 0.001$), conforme demonstrado na FIGURA 11.

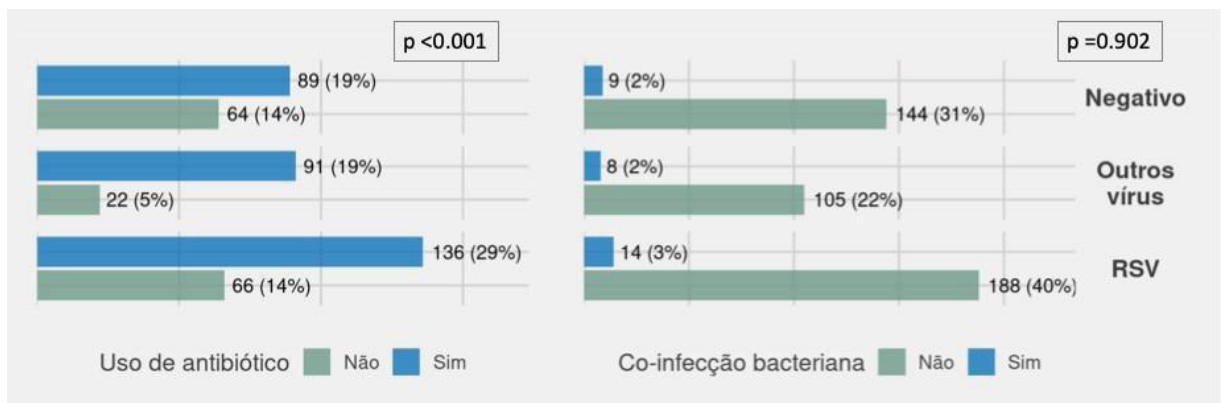
FIGURA 11- FREQUÊNCIA DOS SINAIS CLÍNICOS



FONTE: A autora (2021)

O uso de antimicrobianos na admissão apresentou diferença significativa ($p < 0.001$), com maior frequência nos pacientes com VSR (29%). A co-infecção bacteriana, não foi significativamente detectada ($p = 0.902$), demonstrado na FIGURA 12.

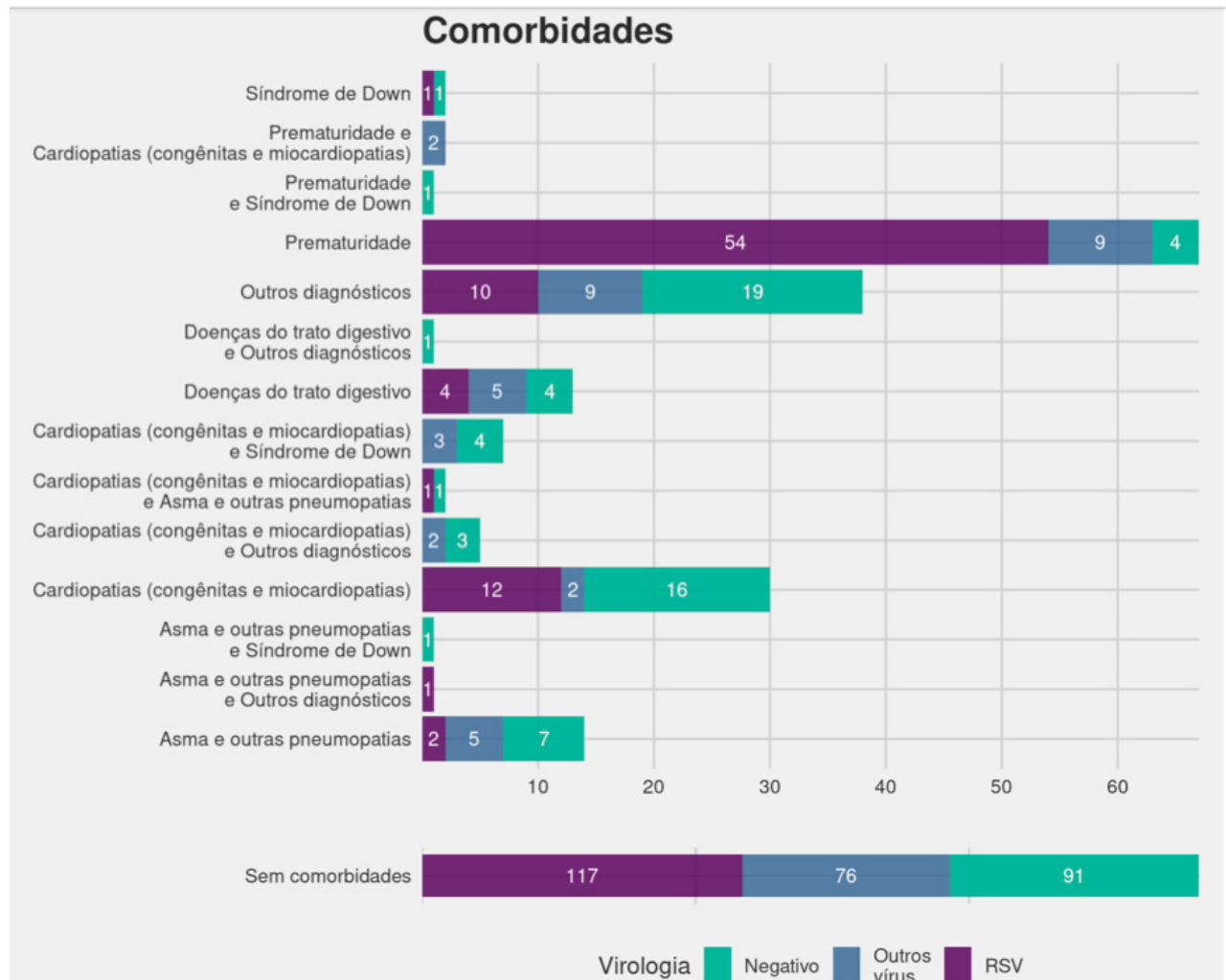
FIGURA 12 - USO DE ANTIMICROBIANOS E CO-INFECÇÃO BACTERIANA



FONTE: A autora (2021)

As comorbidades estavam presentes em 42% dos pacientes, e os três grupos apresentaram distribuição semelhante, sem significância ($p = 0.254$), conforme demonstrado na TABELA 1. A prematuridade (63%) foi mais frequente no grupo VSR, e as cardiopatias congênitas (38,7%) no grupo com resultados negativos (FIGURA 13).

FIGURA 13 COMORBIDADE CONFORME RESULTADO VIROLOGIA



FONTE: A autora (2021)

4.1.2 ACHADOS RADIOLÓGICOS

Em 98,5% dos 468 casos de SRAG foi realizado RX de tórax à admissão, os principais achados radiológicos foram: hiperinsuflação mais frequente no grupo VSR (37,1%) e consolidação pulmonar (34,1%) no grupo OVR ($p < 0.001$), apresentados na FIGURA 14.

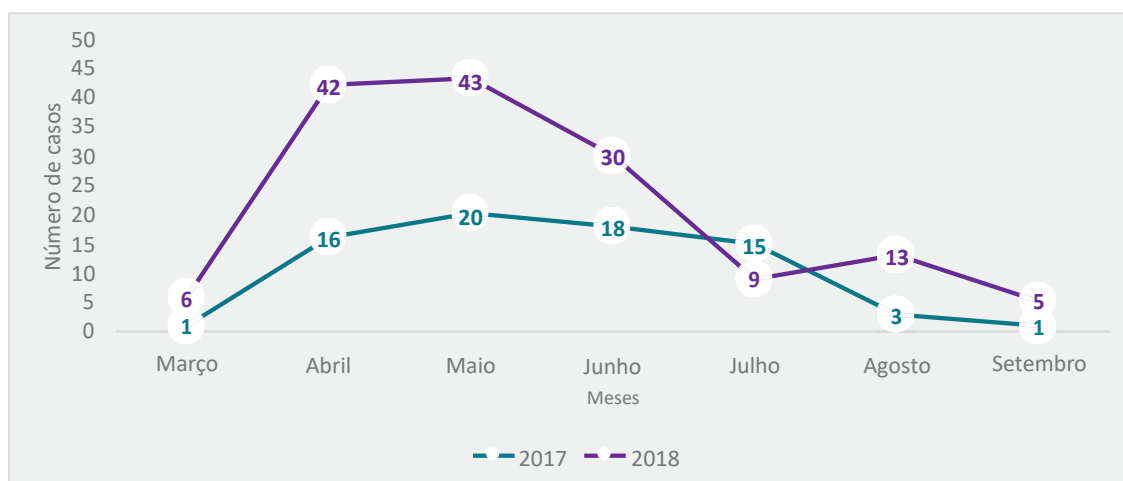
FIGURA 13 - ACHADOS RADIOLÓGICOS NA COORTE HOSPITALIZAD CONFORME RESULTADO VIROLOGIA

FONTE: A autora (2021)
 NOTA: *Outros: atelectasia, derrame pleural.

4.1.3 SAZONALIDADE E DETECÇÃO DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS

A distribuição sazonal dos casos hospitalizados de VSR são demonstrados na FIGURA 15, onde observou-se que houve maior circulação de VSR no ano de 2018 comparado à 2017.

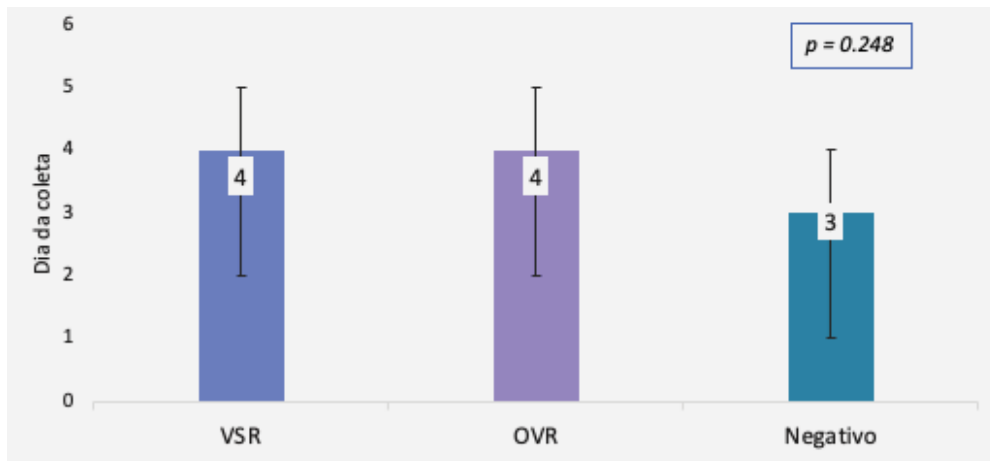
FIGURA 14 - CASOS DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HOSPITALIZADOS DURANTE MESES DA SAZONALIDADE NOS ANOS DE 2017 E 2018



FONTE: A autora (2021)

Do total das 468 crianças hospitalizadas incluídas, em 315 (67.3%) houve detecção viral, e o tempo de coleta ocorreu dentro do período oportuno, ou seja, até 7 dias do início dos sintomas, com mediana de 3 dias (1;5), e sem diferença ($p=0,248$) entre as medianas dos três grupos (FIGURA 16).

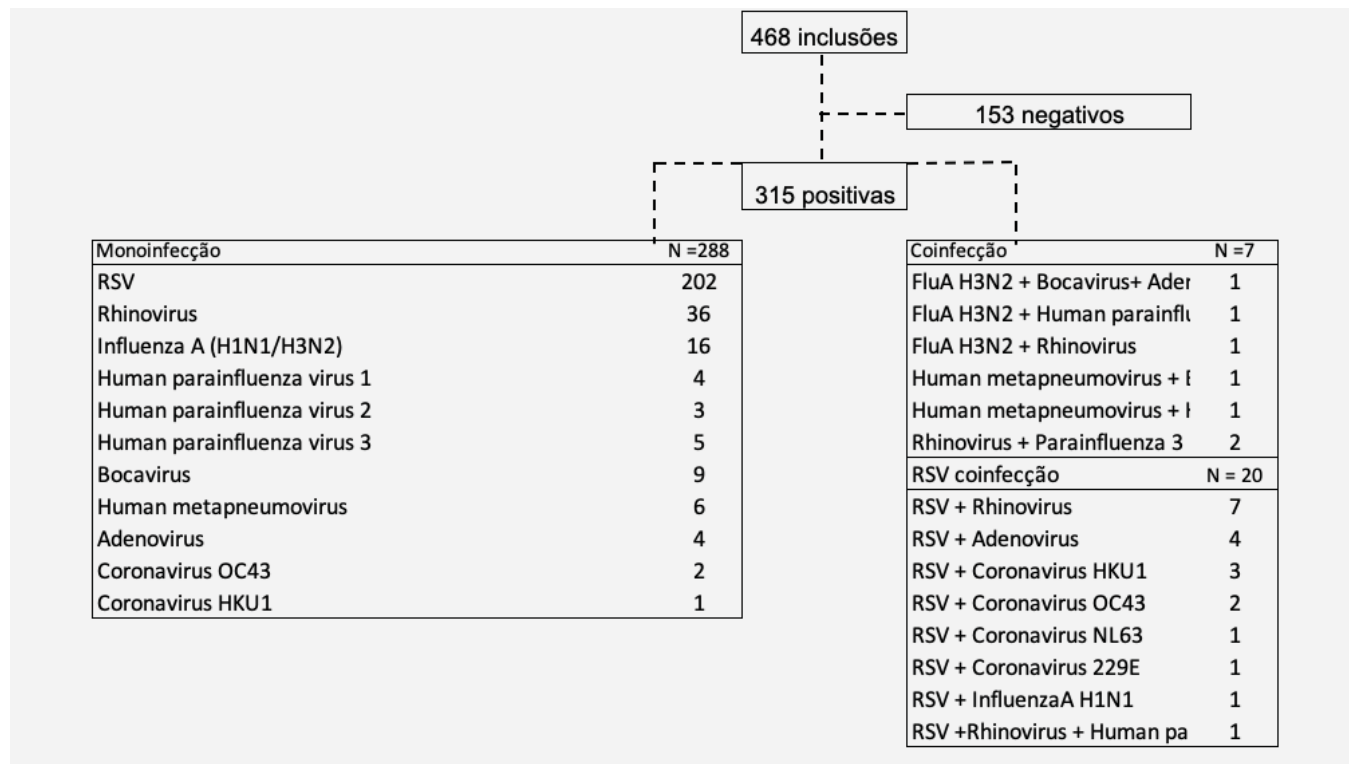
FIGURA 15 - MEDIANA DOS DIAS DA COLETA DA SECREÇÃO RESPIRATÓRIA (SWAB)



FONTE: A autora (2021)

Um total de 288 (61,5%) foram casos de monoinfecção, sendo 202 (70,1%) VSR, seguido pelo rinovírus 36 (12,5%) e influenza (5,6%). Coinfecção foi detectada em 27 (5,7%) casos, sendo a associação entre VSR e rinovírus a mais frequente (FIGURA 17).

FIGURA 16 - DIAGRAMA DA DETECÇÃO DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS



FONTE: A autora (2021)

4.1.4 GENÓTIPOS DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Um total de 74 (36,6%) das 202 amostras do VSR foram tipadas, e observada maior prevalência do VSR B (46, 62,1%), sendo o genótipo VSR-B BA9 (28, 60,8%), o mais frequente. Em 2017, uma circulação semelhante foi observada entre os genótipos VSR A (50,9%) e VSR B (49%), sendo VSR A - ON1 o único genótipo de VSR A em circulação (FIGURA 18). Em 2018, ocorreu circulação mais intensa do VSR, com 95,4% dos casos de VSR B - BA9. Não houve diferença significativa entre os genótipos circulantes e gravidade de doença ($p=0.812$)

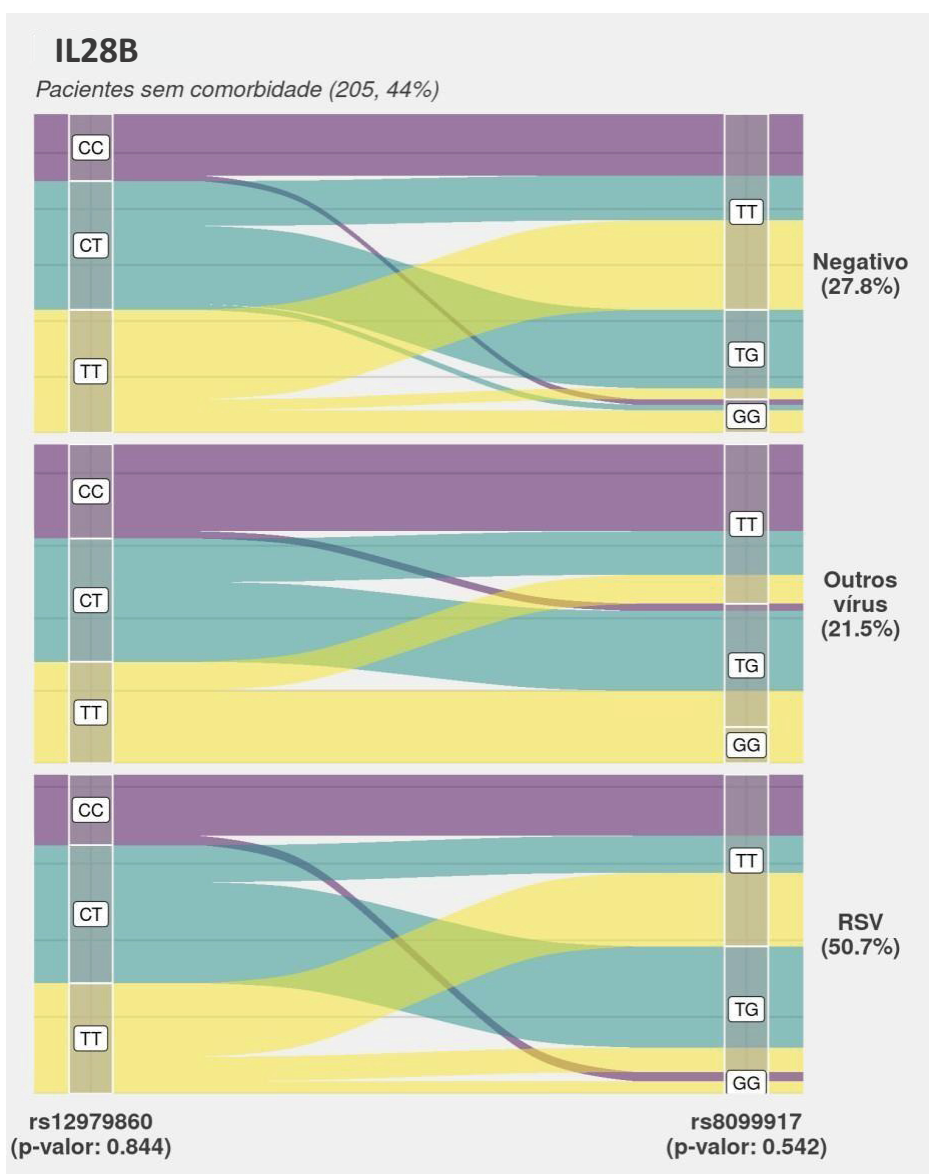
FIGURA 17 - TOTAL DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO GENOTIPADOS E SCORE DE GRAVIDADE

FONTE: A autora (2021)

4.1.5 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DE BASE ÚNICA DA INTERLEUCINA 28B

Para aprofundar o conhecimento sobre uma possível suscetibilidade genética, baseada nos polimorfismos de nucleotídeo único (*SNPs*), dos 468 pacientes estudados, em 335 (71,5%) foram analisadas as combinações dos *SNPs* IL28B rs12979860 e IL28B rs8099917. Avaliou-se os *SNPs* de crianças previamente saudáveis, pois a presença de comorbidades poderia representar ambiguidade na interpretação. Destes 335 pacientes com alelos investigados, 205 (43,8%), não apresentavam comorbidades, e na análise dos alelos isolados não se observou diferença, entre os três grupos, conforme demonstrado na FIGURA 19.

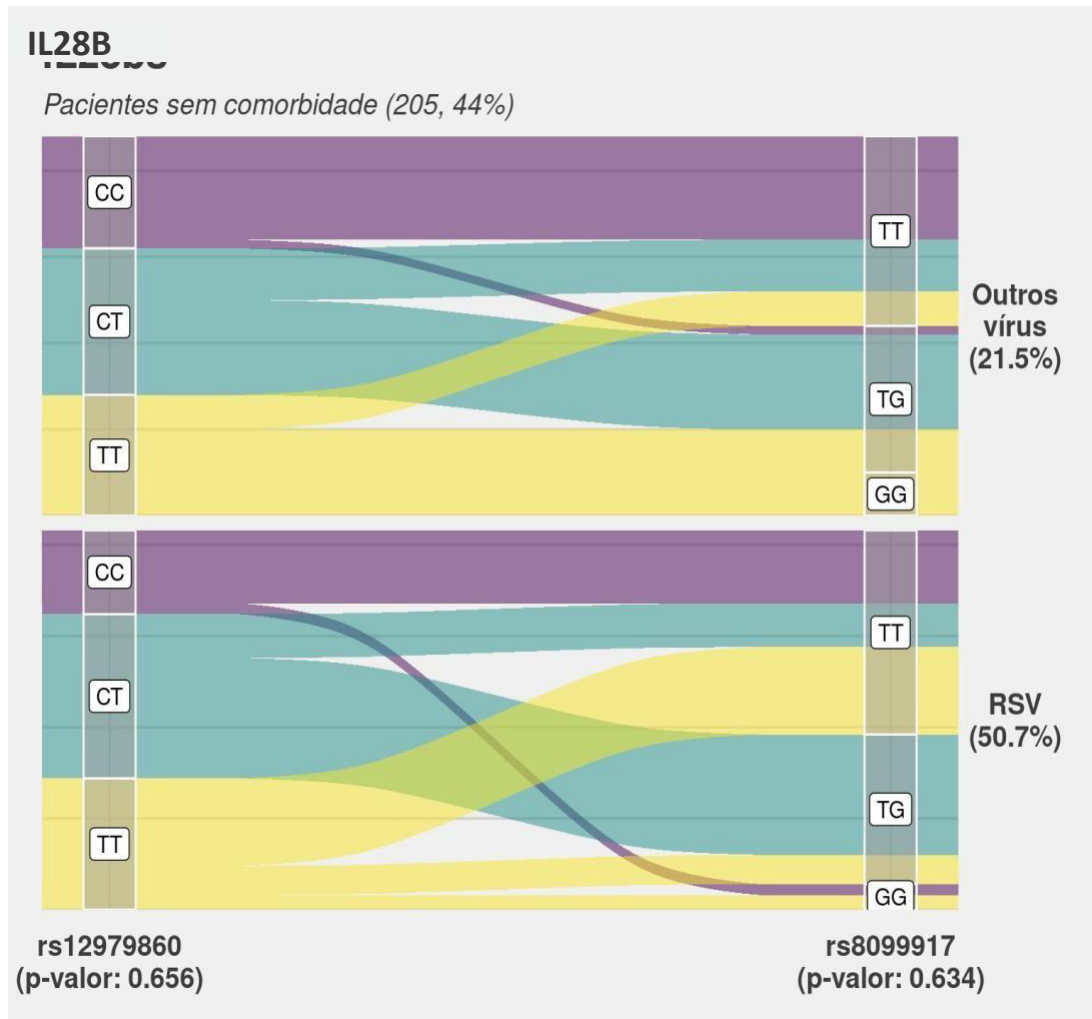
FIGURA 18 - FREQUÊNCIA ALÉLICA DOS SNPS IL28B RS8099917 E IL28B RS12979860 ENTRE OS TRÊS GRUPOS VSR, OVR E NEGATIVOS



FONTE: A autora (2021)

Em seguida comparou-se apenas os *SNPs* das IL28B rs12979860 e IL28B rs8099917, dos grupos VSR e OVR, retirando o grupo negativo, visto que, o grupo negativo poderia incluir eventualmente casos falsos-negativos, apresentado na FIGURA 20. Não foi encontrada diferença nos alelos isolados, entre estes dois grupos.

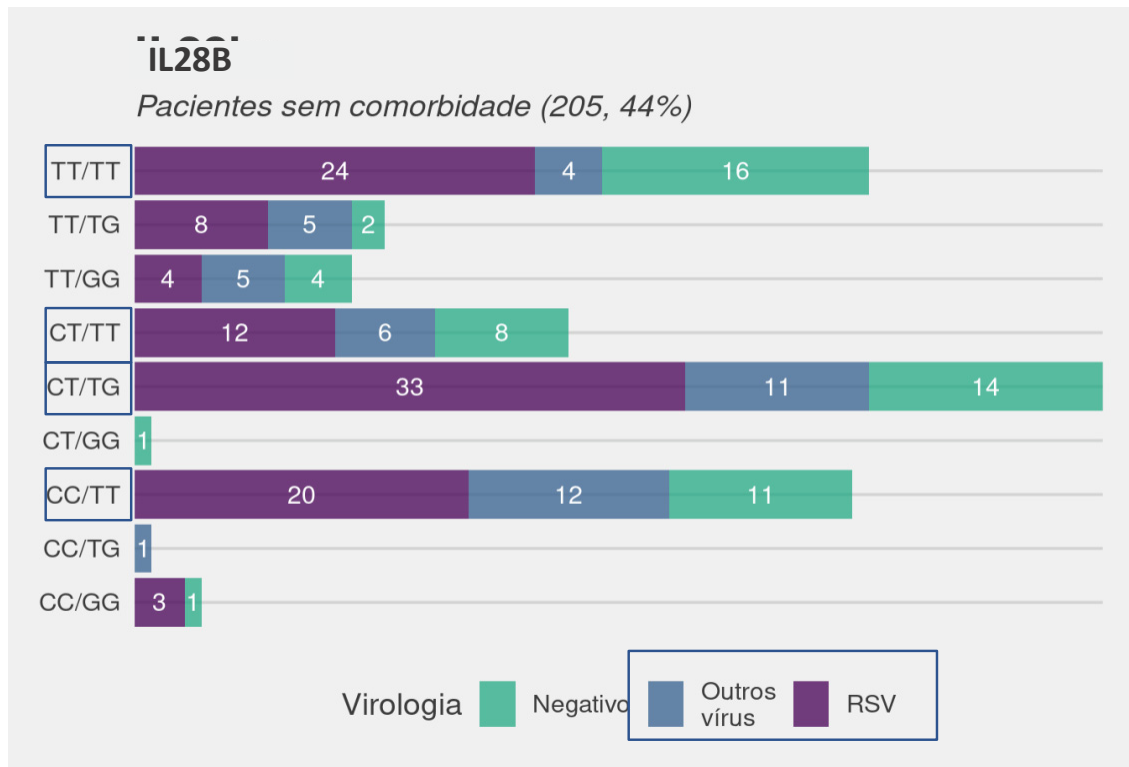
FIGURA 20 – FREQUÊNCIA ALÉLICA DOS SNPS IL28B RS8099917 E IL28B RS12979860 ENTRE OS GRUPOS VSR E OVR



FONTE: A autora (2021)

Na sequência comparou-se a distribuição da combinação alélica, conforme FIGURA 21, entre os SNPs IL28B rs12979860 e IL28B rs8099917, e foram destacadas as combinações alélicas mais prevalentes (TT/TT; CT/TT; CT/TG; CC/TT) entre VSR e OVR, FIGURA 21.

FIGURA 21 - FREQUÊNCIA DA COMBINAÇÃO ALÉLICA DOS SNPS IL28B RS8099917 E IL28B RS12979860 ENTRE OS TRÊS GRUPOS VSR, OVR E NEGATIVOS



FONTE: A autora (2021)

Em seguida comparou-se os *SNPs* mais prevalentes entre os pacientes VSR e pacientes OVR, e verificou-se que a combinação dos genótipos CT / TG e TT / TT para IL28B rs12979860 e IL28B rs8099917 respectivamente, foram significativamente mais frequentes ($p < 0.001$) nas crianças com VSR (TABELA 2).

TABELA 2 - COMBINAÇÃO DOS GENÓTIPOS DAS SNPS MAIS FREQUENTES EM PACIENTES SEM COMORBIDADES COM VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO E OUTROS VÍRUS RESPIRATÓRIOS

<i>SNPs</i>	χ^2	DF	<i>p</i> VALUE
CC*/TT#	2	1	0.157
CT*/TG#	11	1	<0.001
CT*/TT#	2	1	0.157
TT*/TT#	14.3	1	<0.001

FONTE: A autora (2021)

NOTA: * IL28B RS12979860. # IL28B RS8099917

4.1.6 ANÁLISE AJUSTADA POR MÚLTIPLOS FATORES DA VIROLOGIA

Para compor o modelo de regressão logística dos fatores associados à virologia, foram selecionadas, as variáveis que na análise univariada apresentaram $p \leq 0,2$ pelo método *stepwise (backward)*. O método *stepwise* é comumente usado para selecionar as principais variáveis explicativas que irão compor o preditor linear (equação de regressão) do modelo de regressão logística. Os resultados são apresentados em termos de *odds ratio* e intervalos com 95% de confiança (CI). Todas as variáveis selecionadas apresentaram significância estatística (TABELA 3), dado que $p < 0.05$. Porém, as variáveis cujos limites dos intervalos de confiança estão ambos acima de 1, apresentaram associação significativa com infecção por VSR, em comparação com OVR e grupo negativo, ou seja, admissão na UTI e presença de sibilância estão associadas com um aumento significativo no risco de infecção por VSR quando comparadas ao grupo negativo ou de infecção por OVR. Na TABELA 3 encontram-se os resultados do modelo de regressão logística.

TABELA 3 – REGRESSÃO LOGÍSTICA DAS VARIÁVEIS COM SIGNIFICÂNCIA NA ANÁLISE UNIVARIADA, PARA INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Fatores associados	Odds Ratios	CI	p
Coinfecção outros vírus	0.20	0.09 – 0.45	<0.001
Idade Meses	0.92	0.86 – 0.97	0.002
Internamento UTI	2.03	1.03 – 4.12	0.043
Saturação O2	0.95	0.90 – 0.99	0.032
Uso de Antibiótico	0.41	0.22 – 0.77	0.006
Sibilos	2.82	1.61 – 5.02	<0.001
Internamento prévio	0.30	0.15 – 0.57	<0.001

FONTE: A autora (2021)

4.1.7 TAXA DE FATALIDADE

Durante os dois períodos sazonais do estudo, não houve óbito entre os pacientes com VSR, porém a taxa de mortalidade foi de 0,9% e 0,6% nos pacientes dos grupos OVR e negativo respectivamente.

4.1.8 ANÁLISE AJUSTADA POR MÚLTIPLOS FATORES DA GRAVIDADE DA INFECÇÃO

A fim de analisar os desfechos da gravidade da doença entre os 468 pacientes, foram selecionadas as seguintes variáveis: internação em UTI e uso de ventilação mecânica (VM), resultando num total de 136 (29%) pacientes com associação com gravidade e 332 (71%) sem esta associação. As variáveis que na análise univariada apresentaram $p < 0.05$ foram selecionadas para uma avaliação multivariada. Os resultados são apresentados em termos de *Odds Ratios* e intervalos com 95% de confiança (CI). As variáveis cujos limites dos intervalos de confiança estão ambos acima de 1, apresentaram associação significativa com a gravidade da doença.

Foram admitidos 131 (28%) pacientes na UTI e na TABELA 4, são apresentados os fatores com associação significativa: sexo masculino, uso de antimicrobiano, febre e score de gravidade grave.

TABELA 4 – FATORES ASSOCIADOS A INTERNAÇÃO EM UTI EM CRIANÇAS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (N=131)

Fatores associados	Odds		
	Ratios	CI	<i>p value</i>
OVR	0.29	0.10 - 0.78	0.017
IL28B rs8099917 TT	0.41	0.16 - 1.0	0.059
Sexo_Masculino	2.16	1.08 - 4.43	0.312
Idade em meses	0.91	0.84 - 0.98	0.017
Saturação O ₂ <90%	0.13	0.03 - 0.48	0.002
Uso de antimicrobiano	5.11	2.28 - 12.16	0.001
Tosse	0.15	0.04 - 0.54	0.003
Febre	2.16	1.02 - 4.68	0.045
Sibilos	0.34	0.15 - 0.70	0.004
Score Gravidade: Grave	460.319	116.776- 2256.096	0.001

OVR: outros vírus respiratórios.

FONTE: A autora (2021)

Ventilação mecânica (VM) foi utilizada em 101 (21.6%) pacientes e os fatores significativos associados foram: saturação O₂ >90% e <95 %, uso de antibiótico e score de gravidade com classificação grave (TABELA 5).

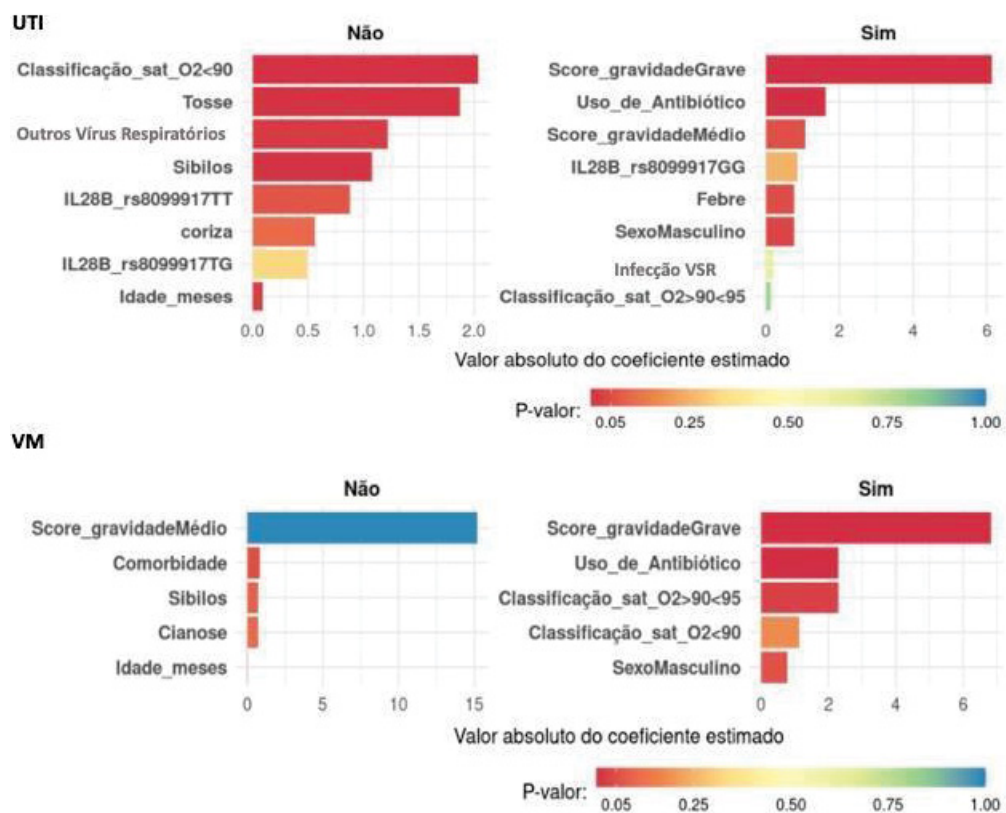
TABELA 5 FATORES ASSOCIADOS AO USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA EM CRIANÇAS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (N=101)

Fatores associados	Odds		
	Ratios	CI	<i>p value</i>
Comorbidade	0.44	0.19 - 9.79	0.047
Saturação O ₂ >90% <95 %	1.02	9.88 - 1.41	0.026
Uso de antibiótico	10	3.77 - 297.86	0.001
Score Gravidade: Grave	1.24	924.43	118.83-2179.60

FONTE: A autora (2021)

Uma segunda análise foi realizada com o intuito de investigar como cada fator melhor discriminaria gravidade para internação na UTI e uso de VM. Desta forma, foi aplicado por meio de regressão logística, um modelo linear generalizado binomial com função de ligação logit (Hosmer & Lemeshow, 2000; Harrell, 2015) e selecionadas as características mais associadas com a gravidade. Os gráficos de barras, demonstram a estimativa dos coeficientes do modelo, com o grau de importância de cada uma das características. A cor indica o *p*-valor correspondente (FIGURA 22).

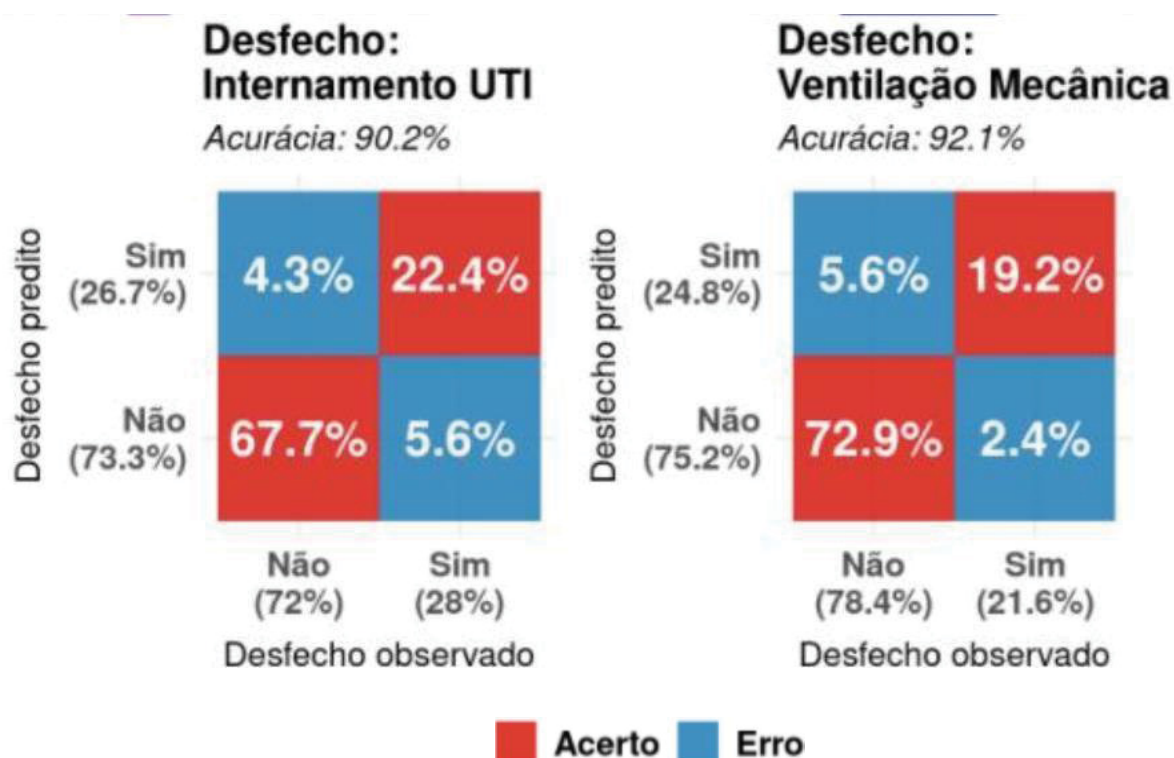
FIGURA 19 - PRINCIPAIS FATORES ASSOCIADOS PARA PRESENÇA OU NÃO DE SEVERIDADE



FONTE: A autora (2021)

Abaixo na FIGURA 23 apresentam-se as acurácias dos modelos apresentados na FIGURA 22 e os percentuais de acerto e erro em cada possível combinação dos desfechos observados: um dos eixos o dado do estudo e o outro eixo baseado nas probabilidades dadas pela regressão logística, apresentam-se os percentuais dos desfechos preditos

FIGURA 20 – ACURÁCIA DOS PARÂMETROS DE SEVERIDADE



FONTE: A autora (2021)

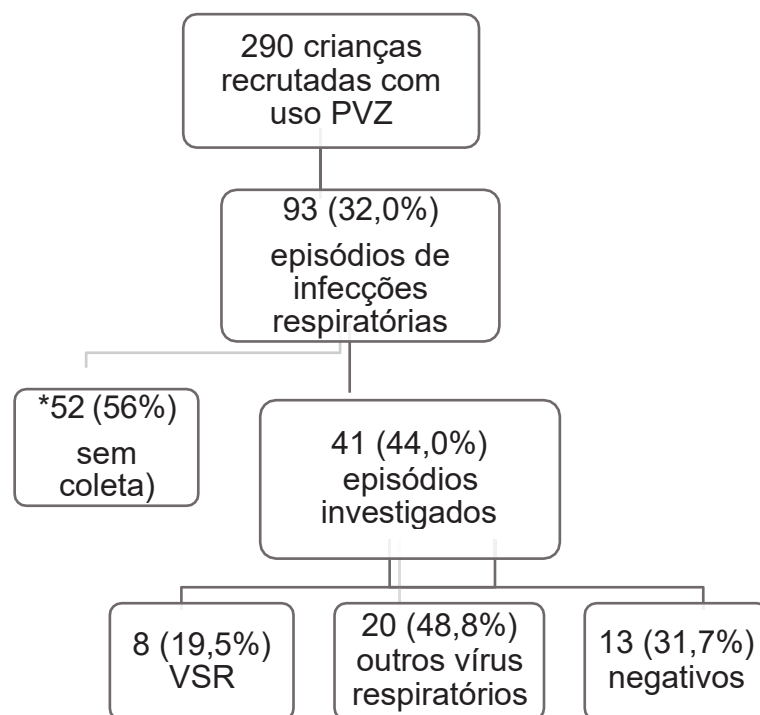
4.1.9 DESFECHO ÓBITO

Nos 468 pacientes acompanhados durante o período de dois anos foram observados sete óbitos, seis do sexo masculino e idade média de seis meses, sendo que nenhum óbito relacionado ao VSR, quatro associados à OVR e três com resultados negativos. Os quatro óbitos com identificação de VR foram também associados a comorbidades graves: cardiopatia congênita complexa e Influenza H1N1; Doença mitocondrial e infecção por Bocavírus; Síndrome da Imunodeficiência Combinada Congênita (SCID) e infecção por Rinovírus; Síndrome de Edwards e infecção por Influenza A H3N2.

4.2 Coorte palivizumabe

Durante os dois anos do estudo foram recrutados 290 lactentes na USMC com uso de PVZ, somando um total de 290 crianças. Foram identificados 93 (33,4%) episódios de infecção respiratória em 98 (33,1%) crianças. Destes episódios, 47,4%, foram investigados com coleta de secreção respiratória e realização do RT-PCR, conforme apresentado na FIGURA 24.

FIGURA 21 - DIAGRAMA DA SELEÇÃO DE PACIENTES COM USO DE PALIVIZUMABE

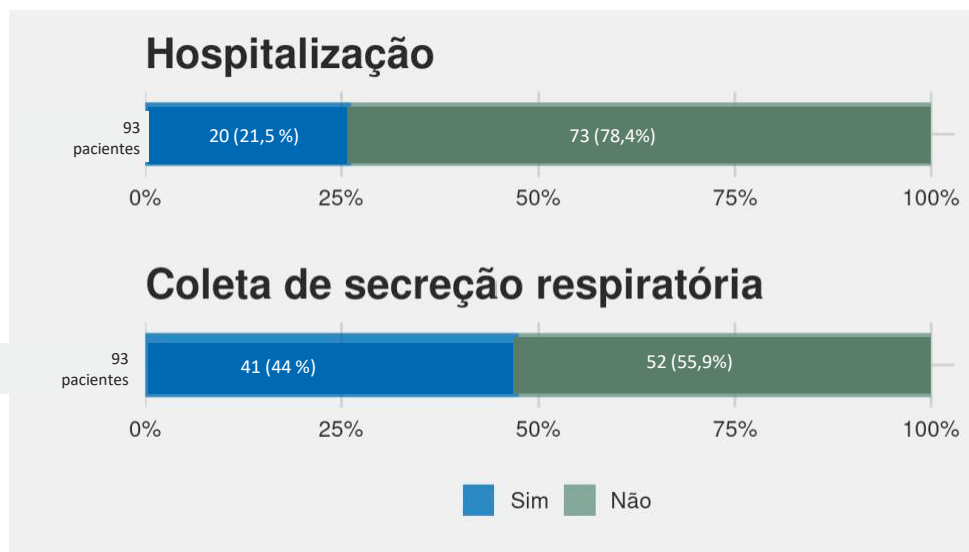


FONTE: A autora (2021)

NOTA: *Não coleta: consulta em outro serviço (8); internamento em outro hospital (8); não compareceu a coleta (13), não avisou ou avisou tardiamente, acima de 7 dias (23).

Dentre os pacientes investigados, 20% necessitaram de hospitalização, apresentado na FIGURA 25.

FIGURA 22 - HOSPITALIZAÇÃO E COLETA DE SECREÇÃO RESPIRATÓRIA PÓS-PALIVIZUMABE

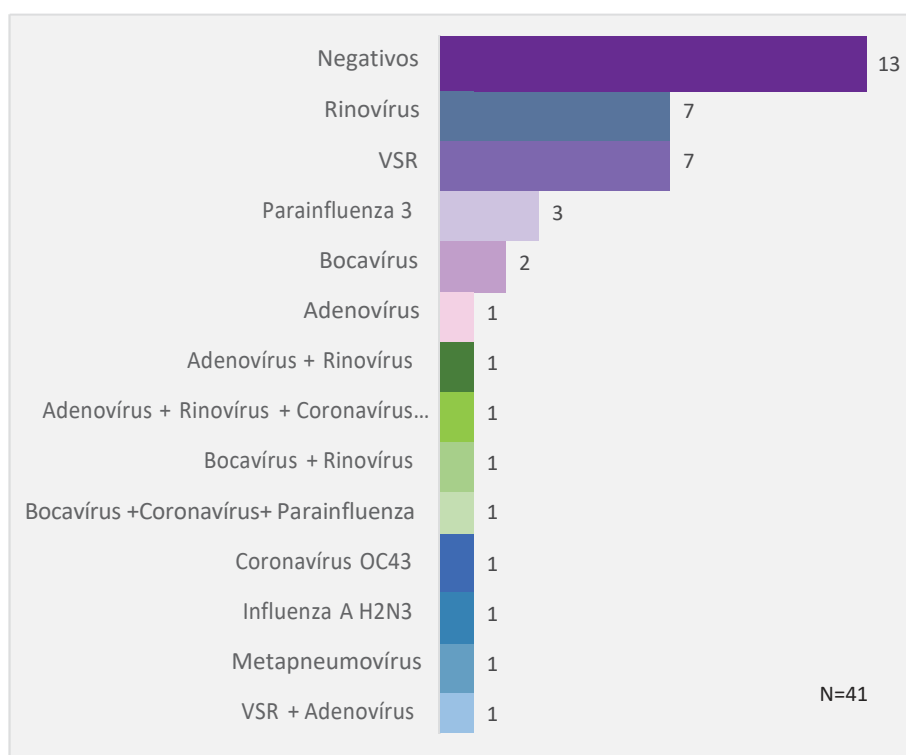


Fonte: A autora (2021)

4.2.1 VÍRUS RESPIRATÓRIOS IDENTIFICADOS

Nos 41 casos investigados de infecções respiratórias pós-PVZ, foram detectados mais de 10 diferentes vírus respiratórios, sendo o VSR e rinovírus, os mais frequentes (FIGURA 26).

FIGURA 23 - VÍRUS RESPIRATÓRIOS DETECTADOS EM PACIENTES PÓS-IMUNOPROFILAXIA COM PALIVIZUMABE N=41 EPISÓDIOS DE INFECÇÃO INVESTIGADOS



FONTE: A autora (2021)

4.2.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A TABELA 6 apresenta o perfil epidemiológico dos participantes do estudo de acompanhamento de uso do PVZ, sendo que o principal critério de indicação foi prematuridade, principalmente nos nascidos no período de sazonalidade, com peso ao nascimento inferior a 1.500g.

TABELA 6 DADOS CLINICOS E EPIDEMIOLÓGICOS COORTE PALIVIZUMABE (N=290)

Dados	N	%	IIQ
Total de pacientes incluídos	290		100
Sexo masculino	148		51
Sexo feminino	142		48,9
Idade início imunoprofilaxia mediana (IIQ),(meses)	5,3 (3,1;9,2)		-
Critérios para uso de PVZ			
≤ 28 semanas	114		39,3
> 29 a 31 semanas	132		45,5
Cardiopatia	41		14,1
Doença Pulmonar Crônica	3		1,0
Raça			
Branca	251		86,6
Parda	30		10,3
Negra	5		1,7
Amarela	4		1,4
Pêso ao nascimento mediana (IIQ), grama	1.240 (950;1.552)		
<1000g	87		29,2
>1000g a 1500g	126		42,3
>1500g a 2000g	44		14,8
> 2000g	41		13,8

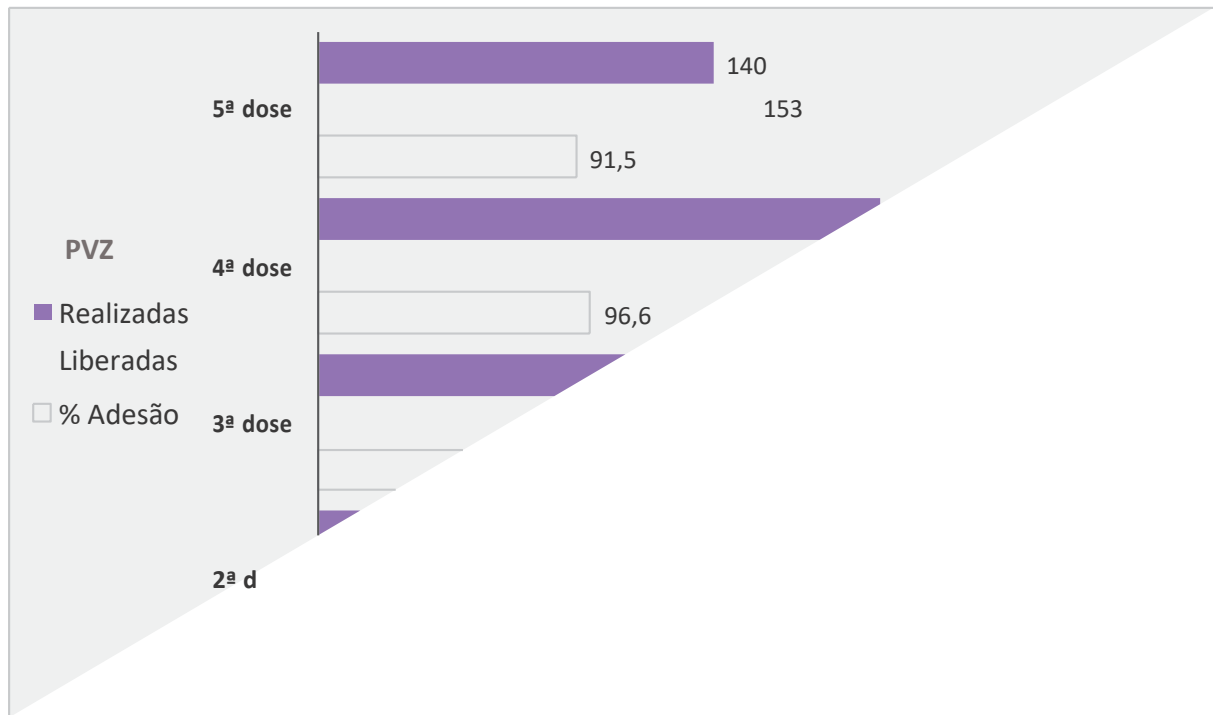
NOTA: IIQ= Intervalo Inter-Quartil

FONTE: A autora (2021)

4.2.3 ADESÃO AO USO DO PALIVIZUMABE

Do total de 1.175 doses liberadas de PVZ, para as 290 crianças recrutadas na USMC, foram aplicadas 1.148 doses (97,7%), com um saldo remanescente de 27 (2,3%) doses (FIGURA 27).

FIGURA 24 - ADESÃO AS DOSES DO PALIVIZUMABE (N=290)

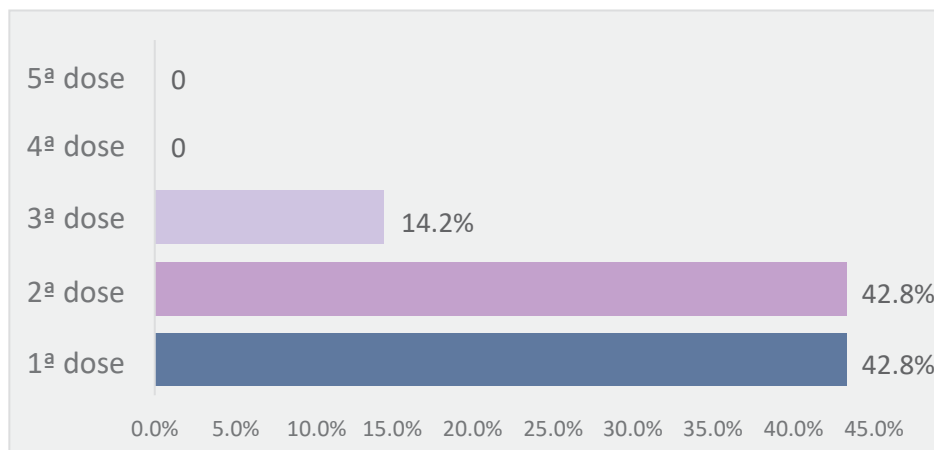


FONTE: A autora (2021)

4.2.4 INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO PÓS- PALIVIZUMABE

Do total de pacientes incluídos (N=290), 93 pacientes apresentaram quadro de infecção respiratória, e identificados 8 casos com VSR. Os casos positivos para VSR nos pacientes pós- PVZ, representaram uma proporção de falha de proteção de 19,5% (8/41). Destes 6 ocorreram entre a primeira e segunda dose, conforme demonstrado na FIGURA 28.

FIGURA 25 - NÚMERO DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO APÓS CADA DOSE DE PALIVIZUMABE (N=7)



FONTE: A autora (2021)

Entre as oito crianças que evoluíram com infecção por VSR pós-PVZ a comorbidade mais frequente foi prematuridade ≥ 29 a 31 semanas de idade gestacional, e em média a infecção ocorreu 13 dias após a dose do PVZ (TABELA 6).

TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO PÓS-PALIVIZUMAB (N=8)

Características	N	% IIQ
Total casos VSR pós PVZ	8	100
Sexo masculino	6	71,4
Tempo para infecção por VSR, mediana (IIQ), dias	13	(12,5;17,5)
Idade início 1ª. dose PVZ, mediana (IIQ), meses	5	(4,4;8,4)
Idade infecção pós-PVZ, mediana (IIQ), meses	6	(5,7;8,9)
Grupos de Risco		
✧ Cardiopatia	1	12,5
✧ Prematuridade ≤ 28 semanas	3	37,5
✧ ≥ 29 a 31 semanas	4	50
Genótipos VSR pós-PVZ		
✧ VSR B_BA9	1	12,5
✧ Não sequenciado	7	85,7
Hospitalização	6	75

NOTA: IIQ= Intervalo Inter-Quartil

FONTE: A autora (2021)

4.2.5 MÊS INÍCIO DO ESQUEMA COM PALIVIZUMABE E SAZONALIDADE DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Ao analisar mês de nascimento e administração da 1ª dose de PVZ, observou-se que a maior parcela das crianças (60%) que iniciaram o esquema com PVZ nasceram no primeiro semestre, comparadas às nascidas no segundo semestre (40%). O início do PVZ foi consoante com a circulação sazonal dos casos de VSR, e verificou-se que o início do esquema de PVZ concentrou-se no mês de abril (34,5%). Em 2017 e 2018 os picos de sazonalidade ocorreram igualmente no mês de junho, com maior circulação do VSR em 2018, FIGURA 29.

FIGURA 26 - ANÁLISE CONJUNTA DO MÊS DE NASCIMENTO, MÊS DA 1A. DOSE DO PALIVIZUMABE E SAZONALIDADE DOS CASOS DE VÍRUS SINCIAL RESPIRATÓRIO HOSPITALIZADOS

FONTE: A autora (2021)

4.3 ANÁLISE DO TOTAL DE CASOS DE FALHAS DE PROTEÇÃO (BREAKTHROUGH INFECTIONS) PÓS- PALIVIZUMABE

Nas duas coortes estudadas foram detectados 11 casos de infecção por VSR pós-PVZ, 8 detectados na USMC e 3 casos no HPP, no total de 56 pacientes com quadro de infecção respiratória pós PVZ e investigadas (41 USMC e 15 HPP). Na TABELA 7 as características clínicas e epidemiológicas dos 11 pacientes são apresentadas.

TABELA 8 - DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES COM ITRI DEVIDO AO VÍRUS SINCIAL RESPIRATÓRIO PÓS-PALIVIZUMABE (N=11)

Características	N	% IIQ
Total casos infecção por VSR pós PVZ	11	100
Sexo masculino	8	72,7
Sexo feminino	3	27,2
Idade casos VSR mediana (IIQ), meses	7,2	(4,5; 9,9)
Idade da aplicação 1ª. dose PVZ casos VSR mediana (IIQ), meses	5,5	(3,8; 7,6)
Tempo médio para infecção por VSR mediana (IIQ), dias	14	(12,2; 20,7)
Total casos ITRI com investigação viral que receberam PVZ	56	100
Taxa de falha de proteção pós-PVZ	(11/56)	19,6%
Grupos de Risco		
Υ Cardiopatia	3	27,2
Υ Prematuridade ≤ 28 semanas	4	36,3
Υ ≥ 29 a 31 semanas	4	36,3
Genótipos VSR pós-PVZ		
Υ VSR A - ON1	2	18,1
Υ VSR B_BA9	1	9
Υ Não sequenciado	8	72,7
Hospitalização	9	81,8

NOTA: IIQ= Intervalo Inter-Quartil

FONTE: A autora (2021)

5 DISCUSSÃO

Neste estudo o desenho de coorte prospectivo ou contemporâneo, foi escolhido, pois permite acompanhar um grupo (coorte) ao longo do tempo e investigar os efeitos de um fator de risco, com a mesma intensidade de exposição (FLETCHER et. al., 2003). Desta forma, foram acompanhados dois grupos de coorte simultâneos, crianças hospitalizadas com quadro de SRAG e crianças elegíveis para o recebimento da imunoprofilaxia com PVZ, em unidade de saúde.

5.1 COORTE DOS CASOS HOSPITALIZADOS

Esta coorte de casos de SRAG hospitalizados no HPP, confirmou a maior incidência do VSR entre os vírus respiratórios, sendo identificado em quase metade das crianças ≤ 2 anos de idade. Além disso, foi evidenciada maior gravidade das ITRI causadas pelo VSR, comparada aos outros vírus respiratórios, assim como, influência de fatores genéticos na maior suscetibilidade ao VSR.

Em relação à detecção viral, a mediana da coleta da amostra ocorreu no quarto dia após o início dos sintomas, período considerado apropriado para pesquisa viral. Dentre todas as amostras analisadas, 67,3% foram positivas, considerado um bom desempenho de identificação viral, em comparação com outros estudos (54,3% - 75,3%) (MARTINS JÚNIOR et al., 2014) e (LIN C-Y et al., 2020). Durante o período desta pesquisa, observou-se co-circulação dos subtipos VSR-A e VSR-B, com predomínio do genótipo BA9 do VSR B, atualmente classificado apenas como VSR BA (MUÑOZ-ESCALANTE et al., 2021). Esta co-circulação do VSR-A e VSR-B também foi relatada em estudos anteriores (VANDINI et al., 2013) e foi concordante com dados apresentados pelo *Global Molecular Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus from the 2017–2018 (INFORM-RSV)*, durante o mesmo período (2017-2018) quando o Brasil contribuiu com 64 cepas genotipadas, das quais 51% eram de VSR B (TABOR et al., 2020).

A distribuição sazonal dos casos hospitalizados por VSR foi concordante ao previsto para a Região Sul do Brasil, entre os meses de abril e agosto, nos dois anos de acompanhamento (NOTA TÉCNICA CONJUNTA 05/2015- MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Sobre a virulência dos genótipos do VSR, este estudo mostrou que o VSR B esteve associado a maior gravidade tanto na admissão na UTI como no uso de

ventilação mecânica. Estudos anteriores comparando genótipos de VSR e gravidade da doença apresentaram resultados discordantes. ESPOSITO *et al.*, em 2015 observaram que crianças com infecção por VSR-A ON1, desenvolveram menor frequência de ITRI e hospitalização do que crianças com VSR-A / NA1, sugerindo uma maior virulência desta cepa. O oposto foi observado no Japão, onde o VSR A ON1 foi associado a um número recorde de casos e aumento do risco de hospitalização (HIBINO *et al.*, 2018).

O impacto clínico das cepas de VSR permanece controverso, o papel patogênico e a dinâmica da circulação deste vírus, devem ser monitorados continuamente, possibilitando a identificação de diferentes cepas de VSR e interpretação oportuna, sobre o impacto clínico em diferentes hospedeiros e locais. Adicionalmente, referente à carga viral e gravidade da doença, os dados publicados são controversos em populações similares a este estudo. (LÓPEZ *et al.*, 2020).

Os pacientes com VSR apresentaram média de idade significativamente menor quando comparada às crianças infectadas com OVR, reforçando as características de risco da exposição ao VSR, principalmente em menores de 6 meses, similar ao referido em outros estudos (STRENG *et al.*, 2019); (HIBINO *et al.*, 2018); (RESCH *et al.*, 2020).

Bronquiolite foi o diagnóstico mais frequente na admissão nos três grupos estudados, porém com frequência significativamente maior no grupo VSR. Os sinais e sintomas mais comuns, exibidos por pacientes com VSR na admissão foram saturação de oxigênio <95%, tosse e sibilância, mas estes achados, apesar de frequentes, são inespecíficos. (NAIR *et al.*, 2010); (WHO, 2017); (CUI *et al.*, 2016). A presença destes sintomas associados à faixa etária da criança e ao período de sazonalidade podem ser usados apenas, como dados de alerta clínico para uma possível infecção por VSR, entretanto não indicam causalidade desta infecção viral.

Com relação aos achados radiológicos na admissão, avaliando-se o RX de tórax, os mais frequentes foram hiperinsuflação no grupo VSR e consolidação pulmonar no grupo OVR. Infiltrado intersticial foi encontrado em frequência semelhante entre os dois grupos. A hiperinsuflação foi um achado significativo nos pacientes com VSR e, quando associada à hipóxia, pode ser um indicador de gravidade (CUI *et al.*, 2016); (KUCZBORSKA *et al.*, 2020). NILES *et al.*, em 2018 demonstraram que a hipóxia associada à imagem radiológica de hiperinsuflação e consolidação na admissão, podem predizer prognóstico desfavorável, em pacientes

com VSR. Este estudo similarmente, identificou a imagem de hiperinsuflação pulmonar, como um fator associado a maior gravidade.

Embora a morbidade do VSR seja bem estabelecida (RHA *et al.*, 2015)⁵; (CUI *et al.*, 2016); (KUCZBORSKA *et al.*, 2020), esta pesquisa corrobora a maior severidade das infecções pelo VSR, comparada a OVR, com maior frequência de admissão em UTI e uso de ventilação mecânica. Além disso, na classificação do *Score modificado de Wood's Downe* (WOOD *et al.*, 1972); (DUARTE-DORADO *et al.*, 2013), o qual analisa a dinâmica respiratória, os pacientes com VSR apresentaram maior pontuação nos critérios de gravidade, comparados aos OVR também na análise conjunta

Dos 468 lactentes estudados, 183 (39,1%) apresentavam comorbidades, com distribuição uniforme, entre os três grupos. Como esperado, prematuridade 20 (62%) foi a comorbidade mais frequente nos lactentes com VSR, e cardiopatia congênita (40%) mais prevalente no grupo com resultados negativos. Em relação às cardiopatias congênitas, são citados relatos controversos na literatura, quanto à prevalência do agente etiológico viral, enquanto vários estudos citam o VSR como agente viral predominante, outros referem-se ao rinovírus como o agente mais prevalente (DELGADO-CORCORAN *et al.*, 2019); (MOYNIHAN *et al.*, 2020).

Observou-se que o uso de antimicrobianos na admissão foi frequente, e embora a baixa frequência de confirmações das infecções bacterianas, (N=31), o uso de antibióticos ocorreu em 67,5% (315/468) nos 3 grupos estudados, principalmente VSR. Lactentes com bronquiolite que requerem ventilação mecânica, possuem maior risco de coinfeção (21 a 26%), nestes casos, está indicado o uso de antimicrobianos (ROCCA *et al.*, 2021).

Compreender o papel da genética do hospedeiro na suscetibilidade e nos desfechos da infecção por VSR, não é apenas importante para entender a gravidade da doença, mas também pode influenciar nas estratégias de tratamento nos lactentes.

Os elementos associados à uma possível suscetibilidade para infecção por VSR e conseqüentemente, maior gravidade da doença, ainda não foram totalmente esclarecidos. Múltiplos fatores do hospedeiro têm sido associados com a severidade e a suscetibilidade. Está evidenciado que variações no genoma humano afetam o ciclo viral e a resposta imune, influenciando a gravidade da infecção (LÓPEZ *et al.*, 2020); (TAHAMTAN *et al.*, 2019).

A resposta imune frente às infecções virais, ocorre a partir do sistema imune inato com a indução da expressão de *interferons* do tipo I, cuja ação mais importante é a inibição da replicação viral. Os *interferons* do tipo I (α e β) são uma grande “família de citocinas”, estruturalmente similares, que intermediam o início da resposta imune inata contra as infecções virais. As citocinas são proteínas secretadas pelas células infectadas do hospedeiro, e atuam como um “sinal celular” na interação e comunicação entre as células. A infecção das vias aéreas pelo VSR induz a produção de uma ampla variedade de citocinas, as quais regulam as respostas imunes, e possuem propriedades pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. A magnitude desta resposta imune, também está relacionada a biologia viral (TAHAMTAN *et al.*, 2019).

Dados crescentes na literatura correlacionam os polimorfismos dos *SNPs* rs12979860 e rs8099917 IL28B com susceptibilidade alterada para doenças infecciosas, especialmente em lactentes sem comorbidades, a termo e previamente saudáveis (LÓPEZ *et al.*, 2020); (ASTUDILLO *et al.*, 2020); (TAHAMTAN *et al.*, 2019). Os *SNPs* rs12979860 e rs8099917 do gene 28B da interleucina-28B são conhecidos por influenciar a expressão do *interferon* lambda 3 (IFN λ 3), próximo ao gene da interleucina 28 B (IL28B) no cromossomo 19, codificando o IFN-3 (rs12979860, rs8099917, rs12980275 e rs8103142) (NUSSBAUM, 2019). Assim, é plausível, que esses polimorfismos possam influenciar na predisposição genética às infecções virais. Estudos anteriores relataram que genótipos CC rs12979860 e TT rs8099917, são preditores favoráveis para eliminação do vírus e resposta virológica sustentada a infecções pelo vírus da hepatite C (HCV) (ASTUDILLO *et al.*, 2020); (STICCHI *et al.*, 2013), demonstrando que indivíduos portadores desta combinação de genótipos possuem melhor resposta à infecção em comparação com indivíduos não portadores destes genótipos. Nesta linha, SCAGNOLARI *et al.*, 2012 demonstraram que o genótipo IL28B TT rs12979860 está associado a um maior risco de hospitalização por bronquiolite em lactentes e crianças mais jovens. Além disso, ASTUDILLO *et al.*, 2020, observaram uma ligação entre o sexo feminino e os alelos homozigotos (TT IL28Brs12979860 e GG IL28Brs8099917) com doença por VSR leve.

No presente estudo, estratificou-se lactentes sem comorbidades, previamente saudáveis, e comparou-se primeiramente os alelos isolados de *SNPs* entre os grupos VSR, OVR e negativo (FIGURA 19). e em seguida comparou-se apenas os alelos isolados das *SNPs* entre os grupos VSR e OVR (FIGURA 20), e em ambas a análises não houveram diferenças. Porém, ao analisar-se a combinação alélica entre os três

grupos, (FIGURA 21), verificou-se uma distribuição heterogênea principalmente entre os grupos VSR e OVR, e diferença significativa na combinação alélica dos *SNPs* CT IL28B rs12979860 / TG IL28B rs8099917 e TT L28B rs12979860 / TT IL28B rs8099917 para pacientes com infecções por VSR (TABELA 2). Este resultado sugere uma maior suscetibilidade à infecção pelo VSR em indivíduos com a combinação alélica CT/TG e TT/TT. Este complexo mecanismo genético de associações de *SNPs* ainda precisa ser totalmente elucidado. Contudo, os resultados desta pesquisa, suportam a hipótese, de que o perfil genético do hospedeiro em crianças sem fatores de risco, pode induzir a uma maior predisposição ao desenvolvimento de infecção por VSR.

De acordo com estudos similares, e apesar da maior gravidade dos casos observado neste estudo, nenhum óbito ocorreu nos pacientes do grupo VSR (RESCH *et al.*, 2020); (RHA *et al.*, 2020) . Comumente, a taxa de letalidade por VSR é inferior a 1%, mas pode chegar até 9% em países de baixa renda (DRISCOLL *et al.*, 2020). Além disso, a carga das infecções por VSR possui outras consequências clínicas e de condições de vida, como persistência da sibilância por até quatro semanas, absenteísmo dos pais ao trabalho, absenteísmo da criança na escola e uma questão controversa associada a sibilância recorrente e asma (DRISCOLL *et al.*, 2020) .

Na regressão logística os fatores de risco associados à infecção pelo VSR foram internação na UTI e sibilância. A constatação do maior risco de pacientes com infecção por VSR serem internados em UTI, em comparação ao grupo OVR e negativo, também foi observado em outros estudos (RHA *et al.*, 2020); (RESCH *et al.*, 2020), reforçando a gravidade da infecção por VSR. A sibilância também é amplamente citada em estudos anteriores, mas, apesar de sua falta de especificidade, demonstrou-se que está significativamente associada ao desenvolvimento de infecção pelo VSR (CUI *et al.* 2016); (KUCZBORSKA *et al.*, 2020).

Na análise das características associadas a severidade com relação à admissão em UTI, encontramos 28% dos pacientes com SRAG apresentaram indicação de UTI, com 14,7% do grupo RSV, inferior ao encontrado por RHA *et al.*, 2020, com frequência de 17,4%, na admissão em UTI. Na análise de regressão logística, como na análise do modelo preditivo os fatores com associação significativa foram: sexo masculino, uso de antimicrobiano, febre e score de gravidade grave. RESCH *et al.*, 2020 e RHA *et al.*, 2020 também encontraram maior prevalência de

casos de crianças com VSR hospitalizados no sexo masculino, 55% e 56%, respectivamente.

Com relação ao uso de Ventilação mecânica (VM) os fatores significativos associados foram: saturação O₂ >90% e <95 %, uso de antibiótico e score de gravidade com classificação grave. Estes fatores de gravidade não demonstraram associação com a etiologia viral e também com a faixa etária, uma vez que neste grupo estudado houve menor frequência de prematuros.

O uso de antibiótico na admissão foi significativamente mais frequente nos pacientes com RSV e identificado como fator de gravidade, em razão de poder indicar quadros clínicos mais prolongados e maior comprometimento clínico. BLANKEN *et al*, 2018 desenvolveram score com intuito de prever risco de hospitalização por VSR em lactentes prematuros, e os melhores preditores identificados, foram: proximidade do nascimento com o período de sazonalidade do VSR, exposição ao tabagismo e presença de irmãos ou a criança frequentar creche. Já MAUSKOPF *et al*, 2016 identificou em revisão sistemática, os seguintes fatores de risco para VSR: baixa idade cronológica durante a sazonalidade do VSR, presença de irmãos em idade escolar, frequentar creche, leite materno por período inferior a dois meses e recém-nascido pequeno para a idade gestacional.

5.2 COORTE PALIVIZUMABE

Nesta coorte PVZ, foi possível demonstrar adesão, desempenho e falhas de proteção da imunoprofilaxia com PVZ, localmente em duas estações sazonais do VSR.

A amostra analisada foi quantitativamente representativa e homogênea quanto ao sexo. A mediana da idade encontrada, para aplicação da primeira dose do PVZ, de 5,3 meses de idade (TABELA 1), e pode ser considerada tardia, pois como verificado, na coorte hospitalizados com VSR, a mediana da idade para adquirir a infecção, foi de 2,7 meses de idade. Similar a outros estudos, a maioria dos casos de VSR, ocorrem abaixo dos 6 meses de idade (RESCH *et al*, 2020); (RHA *et al*, 2020). Adicionalmente, considerando que este anticorpo monoclonal pode ser realizado a partir dos 7 dias de vida, e o seu tempo médio de meia vida, ser de 28 dias, é importante, que sua administração se encontre alinhada, com a melhor relação tempo

oportuno e mínima faixa etária. Dessa forma, será possível atingir a máxima cobertura durante o período sazonal.

A adesão ao esquema de uso do PVZ foi elevada, acima de 90%, baseada na proporção de doses liberadas e doses recebidas pelos lactentes. Observou-se que após a terceira dose foi quando ocorreu maior número de abandono ao esquema. Alguns autores consideram que uma cobertura de 4 doses, durante o período de sazonalidade, como uma cobertura sazonal total, mesmo que a temporada de VSR seja de 5 meses. Entretanto, outros autores descrevem a adesão como o número de dias protegidos e consideram “dias não protegidos” aqueles com intervalo entre doses acima de um limite de 32 dias (WONG *et al.*, 2018).

Recentemente grupo da saúde pública do Canadá realizou revisão sistemática de 28 estudos relevantes, no período entre 2000 a 2018, comparando crianças até 24 meses de idade com e sem profilaxia com PVZ. A conclusão foi de custo benefício favorável em: prematuros, lactentes com complicações pulmonares e lactentes de comunidades remotas (MAC *et al.*, 2019).

Comparando-se o mês de nascimento das crianças e data de recebimento da primeira dose de PVZ, verificou-se que o grupo de crianças nascidas no primeiro semestre (60%), recebeu maior indicação para uso do PVZ, comparadas às nascidas no segundo semestre. Este fato deve-se provavelmente, ao período de sazonalidade, associada a disponibilidade dos órgãos públicos e a maior sensibilização dos profissionais de saúde durante os meses de sazonalidade. Entretanto deve-se ponderar, se o paciente pertencer ao grupo elegível, o mesmo deverá ser incluído no planejamento de prevenção, para o recebimento do PVZ, com 30 dias de antecedência, do primeiro mês de sazonalidade, do ano seguinte.

Apesar dos critérios de elegibilidade para recebimento do PVZ, serem restritos a população pediátrica de alto risco (prematuridade, cardiopatia e doenças pulmonares), tem sido demonstrado que a maioria dos pacientes hospitalizados por infecções por VSR, não preenchem estes critérios para recebimento da imunoprofilaxia (VANDINI *et al.*, 2017)⁷. Nossos resultados corroboram este fato, no grupo de 202 crianças hospitalizadas por VSR, 60% (117/202) correspondiam a crianças sem critérios de elegibilidade, que evoluíram com quadros graves por VSR, e constituem uma parcela considerável de casos, que não atendem aos critérios atuais.

A taxa de falha de proteção ou *breakthrough infections* pós- PVZ de aproximadamente 20%, encontrada nas duas coortes estudadas, pode indicar que localmente, o fenômeno da resistência ao PVZ, possa estar presente, e vem sendo relatado a luz de novas evidências (JUN *et al.*, 2019) em outros locais. Países como Japão, Israel, Canadá e Turquia, reportaram casos de VSR com mutações em aminoácidos que neutralizam a ação do PVZ, com taxas de resistência ao PVZ entre 0,7% a 5,4% (HASHIMOTO *et al.*, 2017).

Apesar do reconhecido papel de prevenção da imunoprofilaxia com PVZ, as evidências clínicas de efetividade são limitadas em grupos populacionais selecionados, principalmente em países em desenvolvimento. As principais revisões realizadas sobre efetividade do uso do PVZ, foram realizadas em 2013 e 2014, quando o acesso ao diagnóstico viral era limitado e nem sempre baseado na metodologia molecular. Portanto, falhas de proteção ao PVZ podem estar subestimadas (JUN *et al.*, 2019). Neste sentido, é importante que novas informações científicas sobre efetividade e resistência ao PVZ, sejam avaliadas, com vigilância ativa, e investigação viral pela metodologia molecular, das características genéticas do VSR. Dentre os pacientes com infecção confirmada por VSR pós-PVZ, 4 amostras de VSR foram genotipadas, e identificadas, sendo 3 VSR-A - ON1 e 1 VSR-B BA9. Outro ponto que chama a atenção é que a maioria dos casos de falha ou escape de proteção, necessitaram de hospitalização. Segundo a *American Academy of Pediatrics (AAP) Guidelines on RSV Prophylaxis with Palivizumab* de 2014, se o lactente que está recebendo PVZ, apresentar episódio de infecção pelo VSR, com hospitalização, a profilaxia mensal deverá ser interrompida (ROCCA *et al.*, 2021)

Este estudo apresenta limitações, foram analisados apenas pacientes hospitalizados com VSR em um único hospital, não foi possível genotipar todas as amostras de VSR e explorar os *SNPs* das interleucinas em todos os pacientes. No entanto, o tamanho amostral dos casos hospitalizados foi representativo (N=468, previsto 206) o que permitiu avaliar um número expressivo de pacientes e contribuiu para trazer mais dados sobre as manifestações clínicas, gravidade, desfechos de infecções respiratórias por VSR e outros vírus respiratórios. Além disso, trouxe inferências sobre fatores genéticos que possam estar correlacionados com suscetibilidade a infecções por VSR.

A coorte PVZ, apresenta limitações, nem todos os pacientes que evoluíram com infecção respiratória, foram possíveis de serem investigados, principalmente os casos

hospitalizados e atendidos em outros serviços, nos quais, não foram coletadas amostras de secreção respiratória. Porém, atingiu um número representativo de crianças (N=290, previsto 186), traz contribuições sobre a taxa de adesão ao PVZ, eficácia satisfatória do PVZ e etiologia de infecções respiratórias por OVR pós-PVZ. Também, este estudo trouxe novas informações sobre o desempenho do PVZ, uma vez que, até o momento, não há relatos em nosso país, sobre falhas de proteção do PVZ, que podem indicar indiretamente a ocorrência do fenômeno de resistência ao PVZ.

Estudos futuros serão necessários para elucidar e expandir o papel dos polimorfismos de nucleotídeo único e suscetibilidade a infecções pelo VSR, assim como, aprofundar o conhecimento sobre as falhas de proteção e o fenômeno da resistência ao PVZ, o qual até o momento, não parece desempenhar um papel significativo no incremento das hospitalizações. A reavaliação sistemática de estratégias de saúde pública, de alto custo, associada a novas evidências científicas, são necessárias com o intuito de alinhar abordagens mais custo-efetivas, acessíveis e com máximo benefício às crianças.

6 CONCLUSÕES

- Este estudo destacou a carga da doença em crianças sem comorbidades, previamente saudáveis, principalmente em crianças menores de seis meses de idade. Demonstrou maior gravidade das infecções VSR, em crianças menores de dois anos de idade, com maior necessidade de admissão em UTI e uso VM
- Não foi observada associação entre a gravidade da infecção por VSR e o perfil molecular do VSR.
- A combinação dos alelos CT*/TG # e TT*/TT#, foram significativos para VSR, porém com amostra limitada. Este complexo mecanismo genético de associações de *SNPs* ainda precisa ser totalmente elucidado.
- Os fatores mais relevantes associados a gravidade, dos casos de SRAG foram: sexo masculino, uso de antimicrobianos e score de maior gravidade.
- A maioria das crianças elegíveis para uso da imunoprofilaxia com PVZ foram os lactentes prematuros, principalmente entre 29 a 31 semanas de idade gestacional, com peso igual ou superior a 1000g a 1500g.
- Observou-se uma alta adesão aos esquemas de doses de PVZ, assim como, bom desempenho na prevenção de infecções pelo VSR.
- Este estudo revelou falhas de proteção do PVZ, alertando sobre a possível ocorrência, em nosso meio, do fenômeno da resistência a este anticorpo monoclonal, que requer investigação futura específica.

7 REFERÊNCIAS

1. ADAMS O, BONZEL L, KOVACEVIC A, MAYATEPEK E, HOEHN T, VOGEL M. Palivizumab-resistant human respiratory syncytial virus infection in infancy. **Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc. Am.** v. 51, n. 2, p.185-188, 2010. Disponível em: doi:10.1086/653534.
2. ASTUDILLO, P.; ANGULO, J.; PINO, K. et al. Correlation between female sex, IL28B genotype, and the clinical severity of bronchiolitis in pediatric patients. **Pediatr. Res.** v. 87, n. 4, p. 785-795, 2020. Disponível em: doi:10.1038/s41390-019-0623-1.
3. BANG, H.; ZHAO, H. Median-Based Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). **J Stat Theory Pract.** v. 6, n. 3, p. 428-442, 2012. Disponível em: doi:10.1080/15598608.2012.695571.
4. BATTLES, M.B.; MCLELLAN, J.S. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. **Nat Rev Microbiol.** v. 17, p. 233, 2019. Disponível em: <https://link.gale.com/apps/doc/A578489222/AONE?u=anon~cb483640&sid=googleScholar&xid=765ff520>.
5. BENÍTEZ-GUERRA, D.; PIÑA-FLORES, C.; ZAMORA-LÓPEZ, M. et al. Respiratory syncytial virus acute respiratory infection-associated hospitalizations in preterm Mexican infants: A cohort study. **Influenza Other Respi Viruses.** v.1, n.2, p. 182-188. 2020. Disponível em: doi:10.1111/irv.12708.
6. BLANCO, J.C.G.; BOUKHVALOVA, M.S.; SHIREY, K.A.; PRINCE, G.A.; VOGEL, S.N. New insights for development of a safe and protective RSV vaccine. **Hum. Vaccin.** v. 6, n. 6, p. 482-492, 2010. Disponível em doi:10.4161/hv.6.6.11562.
7. BLANKEN MO, PAES B, ANDERSON EJ, et al. Risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalisation in premature infants. **Pediatr Pulmonol.** 2018;53(5):605-612. doi:10.1002/ppul.23960
8. BLOUNT, R.E.J.; MORRIS, J.A.; SAVAGE, R.E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. **Proc Soc Exp Biol Med.** v. 92, n. 3, p. 544-549, 1956. Disponível em: doi:10.3181/00379727-92-22538.
9. BRIDGEWOOD C, RUSSELL T, WEEDON H, et al. The novel cytokine Metrnl/IL-41 is elevated in Psoriatic Arthritis synovium and inducible from both entheseal and synovial fibroblasts. **Clin Immunol.** 2019; 208:108253. doi: 10.1016/j.clim.2019.108253
10. CHANOCK R, FINBERG L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (cca): epidemiologic aspects of infection in infants and young children. **Am J Epidemiol.** 1957;66(3):291-300. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119902

11. CUI, D.; FENG, L.; CHEN, Y. *et al.* Clinical and epidemiologic characteristics of hospitalized patients with laboratory-confirmed respiratory syncytial virus infection in eastern China between 2009 and 2013: A retrospective study. **PLoS One**. v. 11, n. 11, 2016. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0165437.
12. DELGADO-CORCORAN, C.; BLASCHKE, A.J.; OU, Z, *et al.* Respiratory Testing and Hospital Outcomes in Asymptomatic Infants Undergoing Heart Surgery. **Pediatr Cardiol**. v. 40, n. 2, p. 339-348, 2019. Disponível em: doi:10.1007/s00246-018-1994-5.
13. Departamentos Científicos de Infectologia e de Imunizações da Soc. Brasileira de Pediatria. DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) - 2017.; 2017.
14. DONALISIO M, RUSNATI M, CAGNO V, *et al.* Inhibition of human respiratory syncytial virus infectivity by a dendrimeric heparan sulfate-binding peptide. **Antimicrob Agents Chemother**. 2012;56(10):5278-5288. doi:10.1128/AAC.00771-12
15. DRISCOLL, A.J.; ARSHAD, S.H.; BONT, L. *et al.* Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. **Vaccine**. v. v. 38, n. 11, p. 2435-2448, 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.vaccine.2020.01.020.
16. DUARTE-DORADO, D.M.; MADERO-OROSTEGUI, D.S.; RODRIGUEZ-MARTINEZ. C.E.; NINO, G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. **J. Asthma**. v. 50, n. 10, p. 1056-1061, 2013. Disponível em: doi:10.3109/02770903.2013.834504.
17. EFSTATHIOU, C.; ABIDI, S.H.; HARKER, J.; STEVENSON, N.J. Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics. **Cell. Mol. Life. Sci**. v. 77, n. 24, p. 5045-5058, 2020. Disponível em: doi:10.1007/s00018-020-03557-0.
18. EMPEY, K.M.; PEEBLES, R.S.J.; KOLLS, J.K. Pharmacologic advances in the treatment and prevention of respiratory syncytial virus. **Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am**. v. 50, n. 9, p. 1258-1267, 2010. Disponível em: doi:10.1086/651603.
19. ESPOSITO, S.; PIRALLA, A.; ZAMPIERO, A. *et al.* Characteristics and Their Clinical Relevance of Respiratory Syncytial Virus Types and Genotypes Circulating in Northern Italy in Five Consecutive Winter Seasons. **PLoS One**. v. 10, n. 6, p. e0129369-e0129369, 2015. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0129369.
20. FELTES, T.F.; CABALKA, A.K.; MEISSNER, H.C, *et al.* Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. **J. Pediatr**.

- v. 143, n. 4, p. 532-540, 2003. Disponível em: doi:10.1067/s0022-3476(03)00454-2.
21. FLEETHER, SW; WAGNE. **EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA: Elementos Essenciais**. 3 ed. ARTMED, **Porto Alegre** - RS, 2003.
 22. GOMES M., **Nota Técnica: SRAG como alerta para epidemias de doenças respiratórias virais**. Grupo de Métodos
 23. Analíticos em Vigilância Epidemiológica (PROCC/Fiocruz e EMAP/FGV). <https://portal.fiocruz.br/documento/nota-tecnica-srag-como-alerta-para-epidemias-de-doencas-respiratorias-virais>, acessado em 29/10/2021.
 24. GONÇALVES, I.R.; NUNES, H.R. DE C.; DUARTE, M.T.C.; PARADA, C.M.G. DE L. [Assessment of the program for use of the monoclonal antibody palivizumab in São Paulo State, Brazil]. **Cad Saude Publica**. v. 34, n. 7, p. e00117816, 2018. Disponível em: doi:10.1590/0102-311X00117816.
 25. GRAHAM, B.S. Biological challenges and technological opportunities for respiratory syncytial virus vaccine development. **Immunol Rev**. v. 23, n. 1, p. 149-166, 2011. Disponível em: doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00972.x.
 26. GRAHAM, B.S. Vaccines against respiratory syncytial virus: The time has finally come. **Vaccine**, v. 34, n. 30, p. 3535-3541, 2016. Disponível em: doi:10.1016/j.vaccine.2016.04.083.
 27. GRIFFITHS, A.J.F.; WESSLER, S.R.; LEWONTIN, R.C.; CARROLL, S.B. **Introdução a Genética**, 2016.
 28. HARRELL, FRANK E. (2015). *Regression Modeling Strategies*. Springer Series in Statistics (2nd ed.). New York; Springer. doi:10.1007/978-3-319-19425-7. ISBN 978-3-319-19424-0
 29. HASHIMOTO K, HOSOYA M. Neutralizing epitopes of RSV and palivizumab resistance in Japan. **Fukushima J Med Sci**. 2017;63(3):127-134. doi:10.5387/fms.2017-09
 30. HIBINO, A.; SAITO, R.; TANIGUCHI, K. *et al*. Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus among children in Japan during three seasons and hospitalization risk of genotype ON1. **PLoS One**. v. 13, n. 1, p. e0192085, 2018. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0192085.
 31. HOSMER, DAVID W.; LEMESHOW, STANLEY (2000). *Applied Logistic Regression* (2nd ed.). Wiley. ISBN 978-0-471-35632-5

32. JANET, S.; BROAD, J.; SNAPE, M.D. Respiratory syncytial virus seasonality and its implications on prevention strategies. **Hum Vaccin Immunother.** v.14, n. 1, p. 234-244, 2018. Disponível em: doi:10.1080/21645515.2017.1403707.
33. JUN, S.; SEBASTIANSKI, M.; FEATHERSTONE, R.; ROBINSON, J. Palivizumab and prevention of childhood respiratory syncytial viral infection: protocol for a systematic review and meta-analysis of breakthrough infections. **BMJ Open.** v. 9, n. 7, p. e029832, 2019. Disponível em: doi:10.1136/bmjopen-2019-029832.
34. KIMBERLIN, W.; JACKSON, D.M.T.; LON, S.S., MA.; *et al.* COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES 2012-2015. Red Book. Elk Grove Village, IL, **USA: American Academy of Pediatrics**, 31th ed. 2015.
35. KIRCH W, ed. Incremental Cost-Effectiveness Ratio/Incremental cost-effectiveness ratio BT - Encyclopedia of Public Health. In: Dordrecht: Springer Netherlands; 2008:721. doi:10.1007/978-1-4020-5614-7_1648
36. KRAAIJEVELD, S.R. Vaccinating for whom? distinguishing between self-protective, paternalistic, altruistic and indirect vaccination. **Public Health Ethics**, v. 13, n. 2, p. 190-200, 2020. Disponível em: doi:10.1093/phe/phaa005.
37. KUCZBORSKA, K.; RUSTECKA, A.; WAWRZYNIAK, A.; BĘDZICHOWSKA, A.; KALICKI, B. Manifestations and Risk Factors in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. **Arch Pediatr Infect Dis.** In Press (In Press), 2020. Disponível em: doi:10.5812/pedinfect.108723.
38. LIN, C-Y.; HWANG, D.; CHIU, N-C. *et al.* Increased Detection of Viruses in Children with Respiratory Tract Infection Using PCR. **Int. J. Environ. Res. Public. Health.** v. 17, n. 2, p. 564, 2020. Disponível em: doi:10.3390/ijerph17020564.
39. LÓPEZ, E.L.; FEROLLA, F.M, TOLEDANO, A. *et al.* Genetic Susceptibility to Life-threatening Respiratory Syncytial Virus Infection in Previously Healthy Infants. **Pediatr Infect Dis J.** v. 39, n. 11, p. 1057-1061, 2020. Disponível em: doi:10.1097/INF.0000000000002827.
40. MAC, S.; SUMNER, A.; DUCHESNE-BELANGER, S.; STIRLING, R.; TUNIS, M.; SANDE, B. Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. **Pediatrics.** v. 143, n. 5, 2019. Disponível em: doi:10.1542/peds.2018-4064.
41. MARTINS, JÚNIOR R.B.; CARNEY, S.; GOLDEMBERG, D. *et al.* Detection of respiratory viruses by real-time polymerase chain reaction in outpatients with acute respiratory infection. **Memórias do Inst Oswaldo Cruz.** v. 109, p. 716-721, 2014.
42. MAUSKOPF, JOSEPHINE PHD; MARGULIS, ANDREA V. MD, SCD; SAMUEL, MINY PHD; LOHR, KATHLEEN N. PhD Respiratory Syncytial Virus

- Hospitalizations in Healthy Preterm Infants, **The Pediatric Infectious Disease Journal**: July 2016 - Volume 35 - Issue 7 - p e229-e238, doi: 10.1097/INF.0000000000001163
43. MEJIAS, A.; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, R.; OLIVA, S.; PEEPLES, M.E.; RAMILO, O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. **Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol**. v. 12, n. 1, p. 36-46, 2020. Disponível em: doi: 10.1016/j.anai.2020.03.017.
 44. MELERO, J.A, MAS, V.; MCLELLAN, J.S. Structural, antigenic and immunogenic features of respiratory syncytial virus glycoproteins relevant for vaccine development. **Vaccine**, v. 35, n. 3, p. 461-468, 2017. Disponível em: doi:10.1016/j.vaccine.2016.09.045.
 45. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Brasileiro de Preparação para o enfrentamento de uma Pandemia por Influenza. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_brasileiro_pandemia_influenza_IV.pdf. Published 2010.
 46. MOYNIHAN, K.M.; ALEXANDER, P.M.A. Childhood Viral Respiratory Infection and Congenital Heart Disease: Many Questions Remain Unanswered. **Pediatr Crit Care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc**. v. 21, n. 7, p. 694-696, 2020. Disponível em: doi:10.1097/PCC.0000000000002372.
 47. MUÑOZ-ESCALANTE, J.C.; COMAS-GARCÍA, A.; BERNAL-SILVA, S.; NOYOLA DE. Respiratory syncytial virus B sequence analysis reveals a novel early genotype. **Sci. Rep.** v. 1, n. 1, p. 3452, 2021. Disponível em: doi:10.1038/s41598-021-83079-2.
 48. MUÑOZ-ESCALANTE, J.C.; COMAS-GARCÍA, A.; BERNAL-SILVA, S.; ROBLES-ESPINOZA, C.D.; GÓMEZ-LEAL, G.; NOYOLA DE. Respiratory syncytial virus A genotype classification based on systematic intergenotypic and intragenotypic sequence analysis. **Sci Rep**. v. 9, n. 1, p. 20097, 2019. doi: Disponível em: 10.1038/s41598-019-56552-2.
 49. NAIR, H.; NOKES, D.J.; GESSNER, B.D, *et al*. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. **Lancet (London, England)**. v. 375, n. 9725, p. 1545-1555, 2010. Disponível em: doi:10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
 50. NAIR, H.; VERMA, V.R.; THEODORATOU, E. *et al*. An evaluation of the emerging interventions against Respiratory Syncytial Virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in children. **BMC Public Health**. Suppl 3(Suppl 3):S30, 2011. Disponível em: doi:10.1186/1471-2458-11-S3-S30.
 51. NEWTON, A.H.; CARDANI, A.; BRACIALE, T.J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology.

- Semin Immunopathol**, v. 3, n. 4, p. 471-48, 2016. Disponível em:doi:10.1007/s00281-016-0558-0.
52. NILES, D.; LARSEN, B.; BALAJI, A. *et al.* Retrospective Review of Clinical and Chest X-Ray Findings in Children Admitted to a Community Hospital for Respiratory Syncytial Virus Infection. **Clin Pediatr (Phila)**. v. 57, n. 14, p. 1686-1692, 2018. Disponível em: doi:10.1177/0009922818795902.
 53. NOTA TÉCNICA CONJUNTA/ MS NÚMERO 05/15. **Sazonalidade do VSR no Brasil e esclarecimentos referentes ao Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas de uso do PVZ**. No Title, 2015.
 54. NUSSBAUM, R.L. Thompson and Thompson *Genética Médica* 8ª Ed.; 2019.
 55. OBANDO-PACHECO, P.; JUSTICIA-GRANDE, A.J.; RIVERO-CALLE, I. *et al.* Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. **J. Infect. Dis.** v. 217, n. 9, p. 1356-1364, 2018. Disponível em: doi:10.1093/infdis/jiy056.
 56. 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**. v. 102, n.3, p. 531-537, 1998.
 57. PARIS, F DE. Epidemiologia dos vírus respiratórios e avaliação das características genéticas do vírus sincicial respiratório entre crianças atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dissertação (Mestrado em Microbiologia, Parasitologia e Patologia) - Setor de Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), 2012. Disponível em: Acervo Digital UFPR - Universidade Federal do Paraná.
 58. PERDIGÃO, A.C.B. **Caracterização molecular dos vírus sincicial respiratório humano circulantes em Fortaleza – Ceará durante cinco períodos epidêmicos consecutivos (2004 – 2008)**, 2009.
 59. PIEDIMONTE, G.; PEREZ, M.K. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. **Pediatr. Rev.** v. 35, n. 12, p. 519-530, 2014. Disponível em: doi:10.1542/pir.35-12-519.
 60. PISESKY, A.; BENCHIMOL, E.I.; WONG, C.A. *et al.* Incidence of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection amongst Children in Ontario, Canada: A Population-Based Study Using Validated Health Administrative Data. **PLoS One**. v. 1, n. 3, p. e0150416, 2016. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0150416.
 61. POLACK, F.P. The changing landscape of respiratory syncytial virus. **Vaccine**. v. 33, n. 47, p. 6473-6478, 2015. Disponível em: doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.119.
 62. RAJ, G.M, PRIYADARSHINI, R.; MURUGESAN, S.; ADHIMOOLAM, M.; Monoclonal Antibodies Against Infectious Microbes: So Long and Too Little!

- Infect. Disord. Drug. Targets.** v. 2, n. 1, p. 4-27, 2021. Disponível em: doi:10.2174/1871526520666200312154649.
63. RESCH, B.; PUCHAS, C.; RESCH, E.; URLESBERGER, B. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-related Hospitalizations and the Influence of Viral Coinfections in Southern Austria in a 7-year Period. **Pediatr Infect Dis J.** v. 39, n. 1, p. 12-16, 2020. Disponível em: doi:10.1097/INF.0000000000002494.
 64. RHA, B.; CURNS, A.T.; LIVELY, J.Y.; CAMPBELL, A.P.; ENGLUND, J.A. Respiratory Syncytial Virus – **Associated Hospitalizations Among Young.** v. 146, n. 1, p. 2015-201, 2020.
 65. ROCCA, A.; BIAGI, C.; SCARPINI, S. *et al.* Passive Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Children: Where Are We Now? **Int. J. Mol. Sci.** v. 22, n. 7, p. 3703. 2021. Disponível em: doi:10.3390/ijms22073703.
 66. RODRIGUEZ-FERNANDEZ, R.; MEJIAS, A.; RAMILO, O. Monoclonal Antibodies for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. **Pediatr Infect Dis J.** v. 40, n. (5S), p. S35-S39, 2021. Disponível em: doi:10.1097/INF.0000000000003121.
 67. SAÚDE M DA. Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas de uso do PVZ.
 68. SCAGNOLARI, C.; MIDULLA, F.; RIVA, E. *et al.* Evaluation of interleukin 28B single nucleotide polymorphisms in infants suffering from bronchiolitis. **Virus Res.** v. 165, n. 2, p. 236-240, 2012. Disponível em: doi:10.1016/j.virusres.2012.02.018.
 69. SCHELTEMA, N.M.; GENTILE, A.; LUCION, F. *et al.* Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. **Lancet Glob Heal.** v.5, n.10, p. e984-e991, 2017. Disponível em: doi:10.1016/S2214-109X(17)30344-3.
 70. SCHELTEMA, N.M.; NIBBELKE, E.E.; POUW, J. *et al.* Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. **Lancet. Respir. Med.** v. 6, n. 4, p. 257-264, 2018. Disponível em: doi:10.1016/S2213-2600(18)30055-9.
 71. SESA PR. Nota Técnica Conjunta **SESA PR** 01/2014, 2014.
 72. SHARLAND, M.; BUTLER, K.; CANT, A. *et al.* Manual of Childhood Infections: The Blue Book (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics) (English Edition) 4th Ed., 2016.
 73. STICCHI, L.; DI BIAGIO, A.; RAPPAZZO, E. *et al.* Rs12979860 and rs8099917 single nucleotide polymorphisms of interleukin-28B gene: simultaneous genotyping in caucasian patients infected with hepatitis C virus. **J. Prev. Med. Hyg.** v. 54, n. 2, p. 83-86, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24396987>.

74. STRENG, A.; GOETTLER, D.; HAERLEIN, M. *et al.* Spread and clinical severity of respiratory syncytial virus A genotype ON1 in Germany, 2011-2017. **BMC Infect Dis.** v. 19, n. 1, p. 613, 2019. Disponível em: doi:10.1186/s12879-019-4266-y.
75. SYEDBASHA, M.; EGLI, A. Interferon Lambda: Modulating Immunity in Infectious Diseases. **Front Immunol.** v. 8, p. 119, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00119>.
76. SYNAGIS (palivizumab). Disponível em: https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbviedotcom/br/documents/SYNAGIS_VP.pdf.
77. TABOR, DE.; FERNANDES, F.; LANGEDIJK, A.C. *et al.* Global Molecular Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus from the 2017–2018 INFORM-RSV Study. Tang Y-W, ed. **J Clin Microbiol.** v. 59, n. 1, p. e01828-20, 2020. Disponível em: doi:10.1128/JCM.01828-20.
78. TAHAMTAN, A.; ASKARI, F.S.; BONT, L.; SALIMI, V. Disease severity in respiratory syncytial virus infection: Role of host genetic variation. *Rev. Med. Virol.* v. 29, n. 2, p. e2026, 2019. Disponível em: doi:10.1002/rmv.2026.
79. THOMAZELLI, M.L.M. **Vigilância epidemiológica de vírus respiratórios humanos em amostras clínicas pela técnica de genescan-RT-PCR**, 2004.
80. VANDINI, S.; BIAGI, C.; LANARI, M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. **Int. J. Mol. Sci.** v.18, n. 8, 2017. Disponível em: doi:10.3390/ijms18081717.
81. VANDINI, S.; CORVAGLIA, L.; ALESSANDRONI, R. *et al.* Respiratory syncytial virus infection in infants and correlation with meteorological factors and air pollutants. **Ital J Pediatr.** v. 39, v. 1, n. 1, 2013. Disponível em: doi:10.1186/1824-7288-39-1.
82. VILLAFANA, T.; FALLOON, J.; GRIFFIN, M.P.; ZHU, Q.; ESSER, M.T. Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old. **Expert Rev Vaccines.** v. 1, n. 7, p. 1-13, 2017. Disponível em: doi:10.1080/14760584.2017.1333425.
83. WONG, S.K.; LI, A.; LANCTÔT, K.L.; PAES, B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. **Expert Rev Respir Med.** v. 12, n. 1, p. 27-42, 2018. Disponível em: doi:10.1080/17476348.2018.1401926.
84. WOOD, D.W.; DOWNES, J.J.; LECKS, H.I. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. **Am J Dis Child.** v. 123, n. 3, p. 227-228, 1972. Disponível em: doi:10.1001/archpedi.1972.02110090097011.
85. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) **Vaccines.** v. 16, 2017. Disponível em:

https://www.who.int/immunization/research/development/ppc_rsv_vaccines/en/.

APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO GRUPO HOSPITALIZADO

Questionário_ VSR 2017/2018		
Nome paciente:		Data nascimento / /
Idade: Anos meses dias		Idade gestacional
Calendário vacinal completo S N	Tabagismo no ambiente S N	Amamentação (meses)____ Exclusiva S N Uso de Complemento S N
Peso ao nascimento:	Peso atual :	Sexo () fem () masc
Cor/Raça etnia () branca () negra () parda () amarela () indígena		
Episódios prévios de dificuldade respiratória S N		Internamentos prévios por dificult. Resp. N S () dias
Frequente creche S N	Integral S N ; Meio período S N	Irmãos em creche/escola S N
Atopia S N	Antec. Familiar atopia/asma S N	Data do recrutamento / /
Infecção respiratória (SRAG)		
VSR positivo S N Resultado negativo S N Co- infec. Viral S N qual:		
Co- infec. Bacteriana S N	Qual:	Uso de PVZ S N
Diagnóstico (CID):		Data hospitalização / /
Data início sintomas / /	Tosse S N	Coriza S N
Esforço respiratório S N; FR > 60prpm S N	Saturação O2 _____ < 91% S N	Febre _____ S N
Sibilos S N	Estertores bolhosos S N	Estertores crepitantes S N
Cianose S N	Hospitalizado () Enfermaria () UTI : dias ()	Data alta/ saída / /
RX Tórax	Normal ()	Infiltrado Intersticial ()
Consolidação ()	Derrame Pleura ()	Outra imagem ()
Não Realizado ()	Misto ()	
Suporte ventilatório	VM () Dias _____	CPAP () Dias ____
	Cateter nasal () Dias	Máscara O2 ()
Comorbidades	Hematológica ()	Neurológica ()
Renal ()	Imunodeficiência ()	Cardíaca ()
Sd Down () Outra	Prematuridade () < 34 semanas	Pneumopatia ()
Tratamento	Broncodilatador S N	B2 agonistas S N
Brometo de ipratropio S N	Adrenalina S N	Corticóides sistêmicos S N
Antibiótico S N	Qual:	Dias:
Antiviral S N	Qual :	Dias:
Variáveis à admissão	FR: FC:	PCR:
Hemograma	Hb:	Leuco:
Linfócitos:	Eosinófilos:	Neutrófilos:
Monócitos:	Bastonetes:	Plaquetas:

Resultado RT PCR Data coleta / /				
Resultado Genótipo Viral Data / /				
SCORE DE DOWNES MODIFICADO POR F MARTINÓN				
VARIÁVEIS	0	0,5	1	2
Múrmurio vesicular	normal	desigual	Maior desigualdade	Diminuído
Sibilância	Não	Leve	Moderada	Intensa
Tiragem	Não	Leve	Moderada	Intensa
Neurológico	Normal	Agitado	Deprimido	Coma
Saturação O2	>95% (Ar Ambiente)	>90 % <95% (Ar Ambiente)	< 90% FiO2 < 0,21	< 90% FiO2 >0,21
Leve < 4 Média < 4 <= 7 Grave=> 8				
Data coleta / /				
Desfecho	() Alta / /		() Óbito / /	
Coletado por :				

APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO GRUPO PALIVIZUMABE

Questionário_PVZ									
Nome paciente:					Data nascimento / /				
Peso ao nascimento:			Idade gestacional			Sexo () fem () masc			
Calendário vacinal completo S N			Tabagismo Ambiente S N			Amamentação (meses) _____ Exclusiva S N Uso de Complemento S N			
Frequenta Creche S N			Integral S N Meio período S N			Irmãos em creche/escola S N			
Cor/Raça etnia () branca () negra () parda () amarela () indígena									
Peso atual :									
Critério de indicação PVZ									
PMT ≤ 28 semanas ()			PMT = 29 semanas a 31 semanas e 6 dias (<32 semanas) ()						
DPC < 2 anos ()			Cardiopatia Congênita Descompensada ()			Sd de Down ()			
Data administração PVZ			Dose 1 / /			Dose 2 / /			
Dose 3 / /			Dose 4 / /			Dose 5 / /			
Contato telefônico									
contato 1 / /			contato 2 / /			contato 3 / /			
Infecção respiratória S N			Infecção respiratória S N			Infecção respiratória S N			
Consulta Médica S N			Consulta Médica S N			Consulta Médica S N			
Hospitalização S N			Hospitalização S N			Hospitalização S N			
Leite materno S N			Leite materno S N			Leite materno S N			
Contato não efetuado S N			Contato não efetuado S N			Contato não efetuado S N			
contato 4 / /			contato 5 / /			contato 6 / /			
Infecção respiratória S N			Infecção respiratória S N			Infecção respiratória S N			
Consulta Médica S N			Consulta Médica S N			Consulta Médica S N			
Hospitalização S N			Hospitalização S N			Hospitalização S N			
Leite materno S N			Leite materno S N			Leite materno S N			
Contato não efetuado S N			Contato não efetuado S N			Contato não efetuado S N			
Infecção respiratória S N			Diagnóstico (CID):			Data início sintomas / /			
Tosse S N			Coriza S N			Febre S N			
Esforço respiratório S N FR > 60prpm S N			Saturação O2 _____ < 91% S N			Sibilos S N			
Estertores bolhosos S N			Estertores crepitantes S N			Hospitalizado S N			

Se Sim : () enfermaria () UTI	Data entrada / /	Data saída / /
RX de Tórax S N		
Normal ()	Infiltrado Intersticial ()	Consolidação ()
Derrame Pleural ()	Misto ()	Outra imagem :
Não Realizado ()		
Suporte ventilatório		
Invasiva	VM S N Dias _____	CPAP S N Dias _____
Não invasiva	Cateter nasal S N Dias	Máscara O2 S N
Tratamento	Antibiótico S N Qual _____ -----	Antiviral S N Qual _____
Data coleta secreção respiratória / /	Hemograma 1 Data / / Hb Leucócitos Linfócitos Bastonetes	Hemograma 2 Data / / Hb Leucócitos Linfócitos Bastonetes
Resultado RT PCR Data / /		
Resultado Genótipo Viral Data / /		
Data do recrutamento / /		
Coletado por:		
Desfecho	() Alta / /	() Óbito / /

**APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PARTICIPANTE COM USO DE PALIVIZUMABE
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Para Pais/Representante Legal de participante menor de idade)**

Título do Projeto:

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR, IMUNIZAÇÃO PASSIVA E IMPLICAÇÕES NA SEVERIDADE DA DOENÇA

Nome do Pesquisador Responsável: Heloisa I.G. Giamberardino

Local da Pesquisa: Hospital Pequeno Príncipe

Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA-PR)
Laboratório Central do Estado (LACEN-PR)
Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (SMS-Curitiba)

Endereço: Rua Desembargador Motta, 1070- Água Verde, Curitiba PR, CEP 80.250.060

Número do telefone do Pesquisador Responsável: (41) 99683-4763, (41) 3310-1171

PARTICIPANTE COM USO DE PALIVIZUMABE

Como seu filho(a) recebeu o medicamento PALIVIZUMABE ele(a) está sendo convidado a participar de um estudo que irá avaliar o nível de proteção do medicamento PALIVIZUMABE para a prevenção de infecções pelo Vírus Sincicial Respiratório, principal agente causador de infecção respiratória na infância. O objetivo desta pesquisa é aprofundar o conhecimento sobre a duração e o grau de proteção deste medicamento e resposta imunológica. Se o Senhor(a) concordar em deixar seu filho(a) participar desta pesquisa será necessário assinar este termo de consentimento livre esclarecido.

Este estudo é chamado de acompanhamento observacional o que significa que nenhum exame adicional ou visita médica adicional serão necessários, apenas nos casos em que seu filho(a) adoecer com suspeita de infecção respiratória, durante os meses de março a setembro de 2017 e de 2018 Neste caso será necessário coletar uma amostra da secreção respiratória para investigação do agente causador e uma

amostra de aproximadamente 5ml de sangue para realizar hemograma e o restante do material será armazenado para análise da resposta imunológica. Portanto nos casos de infecção respiratória com quadro febril o Senhor(a) deverá entrar em contato pelo telefone celular : (41) 99189-0199 e após, em até 7 dias dirigir-se com sua criança ao setor de Emergência SUS e/ou Convênios, do Hospital Pequeno Príncipe, situado na Rua Desembargador Motta 1070, conforme orientação após o contato telefônico. Os custos com o transporte ao HPP para coleta das amostras serão reembolsados no valor de 20,00 reais.

Para participar deste estudo, seu filho(a) precisa ter recebido o medicamento PALIVIZUMABE. Este medicamento é fornecido apenas pela Secretaria Estadual de Saúde do Paraná e aplicado na Unidade Mãe Curitibana da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (SMS Curitiba).

Uma descrição deste estudo está disponível para consulta na internet <http://www.ClinicalTrials.gov> e no site da Plataforma Brasil <http://www.saude.gov.br/plataformabrasil>, conforme exigido no Brasil. Esses sites não incluirão informações que possam identificar seu filho(a).

Este estudo envolverá cerca de 200 crianças de Curitiba e/ou região metropolitana e por volta de 1 mês, após cada uma das três ou quatro injeções de PALIVIZUMABE, ou seja, cerca de 4 vezes durante um período de 6 meses, você receberá um contato da pesquisadora responsável ou de membro da sua equipe de trabalho do Hospital Pequeno Príncipe

O Sr. ou a Sra. poderão entrar em contato com o médico do estudo e/ou equipe do centro a qualquer momento.

O Sr. ou a Sra. receberão um cartão que deverá ser mantido por vocês e mostrá-lo para o médico de seu filho(a) em qualquer consulta médica ou hospitalização. Este cartão será utilizado para registrar o diagnóstico da sua criança:

- Em caso de qualquer hospitalização por toda a duração do estudo;
- Em caso de qualquer consulta médica que ocorrer durante os 6 primeiros meses após cada injeção de PALIVIZUMABE.

Durante cada contato, caso tenha ocorrido uma hospitalização /consulta médica, você será solicitado a informar este diagnóstico ao médico do estudo e/ou sua equipe do

centro de pesquisa, bem como os dados de contato do médico que cuidou de seu filho(a). Dependendo do diagnóstico, o médico do estudo e/ ou sua equipe precisarão contatar o hospital onde seu filho(a) foi internado para ter acesso aos registros médicos dele(a) ou contatar o médico que cuidou de seu filho(a) para obter mais informações.

É fundamental que o Sr. ou a Sra. entendam que o acesso a estas informações é uma parte muito importante deste estudo. Por isso, caso não autorize o acesso aos registros médicos de seu filho(a) ou o contato com o médico que o(a) tratou, seu filho(a) não poderá participar deste estudo.

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização.

Se o Sr. ou Sra. tiver alguma dúvida ou quiser mais informações sobre os direitos de seu filho(a) como participante da pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital do Trabalhador, Av. República Argentina, 4406, Curitiba-PR e no telefone (41) 3212-5830 ou Hospital Pequeno Príncipe, no endereço Rua Desembargador Motta, 1070, Curitiba-PR, CEP 80.250-060 (6º andar) e no telefone (41) 3310-1416 (8h às 12h e 13h às 17h) ou com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP no endereço SEP 510 NORTE, BLOCO A, 3º Andar Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde CEP: 70750-521 - Brasília- DF no telefone (61) 3315-5878 - Horário de atendimento: 08h às 18h

A participação neste estudo é totalmente voluntária e ao assinar este documento, eu certifico tudo que se encontra a seguir:

1. Eu li ou leram para mim o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** sobre esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades e as de meu filho(a). As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

2. Concordo que meu filho(a) participe desse estudo. Concordo em cooperar com o médico do estudo e informarei o médico do estudo sobre qualquer hospitalização ou atendimento médico que ocorrer com meu filho(a) nos primeiros 6 meses após a aplicação da PALIVIZUMABE.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome da mãe/pai do participante da pesquisa / Representante Legal:

(Assinatura a ser preenchida pela mãe /pai ou representante legal)

Pesquisador que conduziu a discussão sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração e riscos previsíveis do estudo ao participante da pesquisa acima mencionado, bem como rubriquei todas as páginas deste consentimento.

Nome:

Assinatura: _____

Estudo VSR_17/18

Termo de Consentimento - PAIS Versão 2.0 de 10 de Mar_2017

Data: ____/____/____

**APÊNDICE 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PARTICIPANTE COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA
GRAVE/HOSPITALIZADO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Para Pais/Representante Legal de participante menor de idade)**

Título do Projeto:

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR, IMUNIZAÇÃO PASSIVA E IMPLICAÇÕES NA SEVERIDADE DA DOENÇA

Nome do Pesquisador Responsável: Heloisa I.G. Giamberardino

Local da Pesquisa: Hospital Pequeno Príncipe

Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA-PR)
Laboratório Central do Estado (LACEN-PR)
Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (SMS-
Curitiba)

Endereço: Rua Desembargador Motta, 1070- Água Verde, Curitiba PR, CEP 80.250.060

Número do telefone do Pesquisador Responsável: (41) 99683-4763, (41) 3310-1171

PARTICIPANTE COM INFECÇÃO RESPIRATÓRIA CONFIRMADA OU SUSPEITA POR VSR

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo sobre Vírus Sincicial Respiratório, principal agente causador de infecção respiratória na infância. O objetivo desta pesquisa é aprofundar o conhecimento sobre esta infecção como fatores de gravidade, evolução clínica, tempo de internação, tipo de terapia e medicamentos utilizados sobre a duração e o grau de proteção do medicamento PALIVIZUMABE e resposta imunológica. Se o Senhor(a) concordar em deixar seu filho(a) participar desta pesquisa será necessário assinar este termo de consentimento livre esclarecido.

Este estudo é um estudo observacional, o que significa que nenhum exame adicional ou visita médica adicional serão necessários, apenas estaremos acompanhando o

resultado da análise da secreção respiratória coletada de rotina e utilizando parte de amostra de sangue já coletado (cerca de 5ml), o qual será armazenado para posterior análise da resposta imunológica.

Uma descrição deste estudo está disponível para consulta na internet <http://www.ClinicalTrials.gov> e no site da Plataforma Brasil <http://www.saude.gov.br/plataformabrasil>, conforme exigido no Brasil. Esses sites não incluirão informações que possam identificar seu filho(a).

Este estudo envolverá cerca de 100 crianças de Curitiba e/ou região metropolitana. O Sr. ou a Sra. poderão entrar em contato com o médico do estudo e/ou equipe do centro a qualquer momento pelo telefone 41 99189 0199.

É fundamental que o Sr. ou a Sra. entendam que a obtenção de tais informações é uma parte muito importante deste estudo. Por isso, caso não autorize o acesso aos registros médicos de seu filho(a) ou o contato com o médico que o(a) tratou, seu filho(a) não poderá participar deste estudo.

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização.

Se o Sr. ou Sra. tiver alguma dúvida ou quiser mais informações sobre os direitos de seu filho(a) como participante da pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital do Trabalhador, Av. República Argentina, 4406, Curitiba-PR e no telefone (41) 3212 -5830 ou Hospital Pequeno Príncipe, no endereço Rua Desembargador Motta, 1070, Curitiba-PR, CEP 80.250-060 (6º andar) e no telefone (41) 3310-1416 (8h às 12h e 13h às 17h) ou com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP no endereço SEP 510 NORTE, BLOCO A, 3º Andar Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde CEP: 70750-521 - Brasília- DF no telefone (61) 3315-5878 - Horário de atendimento: 08h às 18h

A participação neste estudo é totalmente voluntária e ao assinar este documento, eu certifico tudo que se encontra a seguir:

1. Eu li ou leram para mim o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** sobre esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades e as de meu filho(a). As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.
2. Concordo que meu filho(a) participe desse estudo. Concordo em cooperar com o médico do estudo e informarei o médico do estudo sobre qualquer hospitalização ou atendimento médico que ocorrer com meu filho(a) nos primeiros 6 meses após a aplicação da PALIVIZUMABE.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome da mãe do participante da pesquisa / Representante Legal:

(Assinatura a ser preenchida pela mãe / representante legal)

Pesquisador que conduziu a discussão sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração e riscos previsíveis do estudo ao participante da pesquisa acima mencionado, bem como rubriquei todas as páginas deste consentimento.

Nome:

Assinatura:_____

Estudo VSR_17/18

Termo de Consentimento - PAIS Versão 2.0 de 10 de Mar_2017

Data: ____/____/____

ANEXO 1 - APROVAÇÃO CEP HPP

HOSPITAL DE CRIANÇAS
CÉSAR PERNETTA E
HOSPITAL PEQUENO



Continuação do Parecer: 1.831.717

ção respiratória, que receberam doses de PVZ, independente do número de doses e conforme os critérios de elegibilidade da SESA PR e todos os pacientes entre 0 e 2 anos de idade com quadro de infecção respiratória por VSR, os quais não receberam PVZ, no período entre Abril e Agosto 2017, do município de Curitiba e região metropolitana (2ª Regional de Saúde). Após a administração de cada dose de PVZ, será efetuada orientação padronizada aos pais e/ou responsáveis, no sentido de que na ocorrência de sinais clínicos sugestivos de infecção respiratória, as crianças sejam atendidas no pronto atendimento do HPP, e após preenchimento do TCLE, serão incluídas no estudo. Além disso, estas famílias serão contatadas por telefone durante a sazonalidade VSR para reforçar a necessidade de investigação de qualquer evento de infecção respiratória aguda.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes com faixa etária diferente da preconizada no estudo, quantidade de amostra clínica insuficiente, não concordância dos pais e/ou responsáveis na participação do estudo e infecções causadas por outros vírus respiratórios.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE RSV

No LACEN - PR será feito o PCR multiplex, depois PCR para genotipagem p/ RSV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não existem riscos associados a este estudo.

Benefícios:

A importância deste estudo consiste em aprofundar o conhecimento do principal agente viral causador de infecções respiratórias na infância com relação aos fatores de gravidade da doença, impacto da imunização passiva, variabilidade genética e desfechos em pacientes pediátricos internados em hospital pediátrico de ensino, de alta complexidade, no Sul do Brasil. A ausência de terapêutica específica comprovadamente eficaz levou à busca de estratégias de prevenção específicas, como o anticorpo monoclonal humanizado anti-VSR – PVZ, porém há pouco conhecimento do grau de proteção após seu uso na população alvo. Apesar de sua ampla utilização como medicação profilática de infecções por VSR em pacientes pediátricos de alto risco, os estudos sobre a eficácia desta intervenção tem demonstrado resultados contraditórios. Desde que esta medida foi

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

**HOSPITAL DE CRIANÇAS
CÉSAR PERNETTA E
HOSPITAL PEQUENO**



Continuação do Parecer: 1.831.717

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_concordancia_SESA.pdf	17/10/2016 23:43:10	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
Orçamento	Orcamento_Projeto_Virus_Sincicial_Respiratorio_Epidemiologia_molecular_imunizacao_passiva_e_implicacoes_na_severidade_da_doenca.pdf	17/10/2016 22:15:52	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
Cronograma	Cronograma_Projeto_Virus_Sincicial_Respiratorio_Epidemiologia_molecular_imunizacao_passiva_e_implicacoes_na_severidade_da_doenca.pdf	17/10/2016 22:05:32	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 23 de Novembro de 2016

**Assinado por:
NILTON KIESEL FILHO
(Coordenador)**

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hnp.org.br

ANEXO 2 - APROVAÇÃO CEP SMS DE CURITIBA

SECRETARIA MUNICIPAL DA
SAÚDE DE CURITIBA - SMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR, IMUNIZAÇÃO PASSIVA E IMPLICAÇÕES NA SEVERIDADE DA DOENÇA

Pesquisador: HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61172116.8.3002.0101

Instituição Proponente: secretaria de estado da saude do parana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.071.038

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de coorte, onde serão avaliados dois grupos de pacientes, os expostos ao PVZ e os não expostos, nestes será observado a presença de infecções por VSR, gravidade e variabilidade genética do vírus. Conforme esclarecimentos da autora, na Unidade Municipal de Saúde (UMS) Mãe Curitibana os usuários que receberam o PVZ no período de sazonalidade de circulação do VSR, ou seja, março a setembro de 2017 e março a setembro de 2018, serão convidados a participar do estudo. As amostras de secreção respiratória e sanguínea serão coletadas no Hospital Pequeno Príncipe.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é descrever a epidemiologia molecular das infecções por Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em pacientes hospitalizados no período de dois anos e avaliar a eficácia da imunoglobulina Palivizumabe (PVZ) na prevenção de infecção por VSR, de forma prospectiva, no município de Curitiba-PR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em acordo com parecer de aprovado, emitido pelo CEP da instituição proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Em acordo com parecer de aprovado, emitido pelo CEP da instituição proponente.

Endereço: Rua Atilio Bório, 680

Bairro: Cristo Rei

CEP: 80.050-250

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-4961

Fax: (41)3360-4965

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE CURITIBA - SMS



Continuação do Parecer: 2.071.038

Orçamento	Orcamento_Projeto_Virus_Sincicial_Respiratorio_Epidemiologia_molecular_imunizacao_passiva_e_implicacoes_na_severidade_da_doenca.pdf	17/10/2016 22:15:52	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
Cronograma	Cronograma_Projeto_Virus_Sincicial_Respiratorio_Epidemiologia_molecular_imunizacao_passiva_e_implicacoes_na_severidade_da_doenca.pdf	17/10/2016 22:05:32	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 18 de Maio de 2017

Assinado por:
SAMUEL JORGE MOYSÉS
(Coordenador)

Endereço: Rua Atilio Bório, 680

Bairro: Cristo Rei

CEP: 80.050-250

UF: PR

Município: CURITIBA

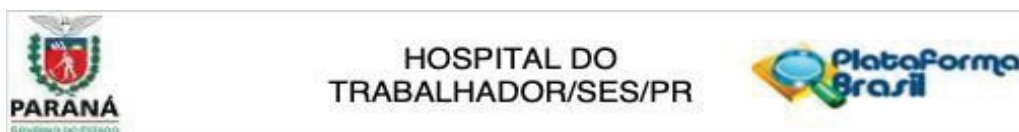
Telefone: (41)3360-4961

Fax: (41)3360-4965

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br

ANEXO 3 – APROVAÇÃO CEP HOSPITAL DO TRABALHADOR/SESA/PR

ANEXO 3 - APROVAÇÃO CEP HOSPITAL DO TRABALHADOR/SEPR/PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR, IMUNIZAÇÃO PASSIVA E IMPLICAÇÕES NA SEVERIDADE DA DOENÇA

Pesquisador: HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61172116.8.0000.5225

Instituição Proponente: secretaria de estado da saúde do parana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.802.124

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte, onde serão avaliados dois grupos de pacientes: "os expostos à imunoglobulina - anticorpo monoclonal humanizado anti-VSR – PVZ" e "os não expostos ao PVZ". Nestes grupos serão observados a presença de infecções pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), assim como a gravidade e variabilidade genética do vírus. O período a ser estudado corresponderá aos meses de sazonalidade de circulação do VSR (entre abril e agosto de 2017 e de 2018). Participarão do estudo crianças com idade entre 0 a 2 anos, cujos pais/responsáveis assinarem o Termo de Ciência Livre e Esclarecido (TCLE). Dos pacientes participantes serão coletadas amostras de secreção respiratória e de sangue.

Objetivo da Pesquisa:

- Descrever a epidemiologia molecular das infecções por VSR em pacientes hospitalizados.
- Avaliar a eficácia da imunoglobulina PVZ na prevenção de infecção por VSR.
- Descrever as características epidemiológicas e clínicas das crianças hospitalizadas com infecção por VSR.
- Correlacionar a severidade da doença com o perfil molecular do VSR.
- Avaliar o acesso à profilaxia com PVZ e a evolução clínica dos pacientes.
- Analisar possibilidades de escapes de infecção por VSR nos pacientes imunizados.

Endereço: Avenida República Argentina nº 4406 - Bloco Centro de Estudos

Bairro: Novo Mundo

CEP: 81.050-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3212-5871

E-mail: cepht@sesa.pr.gov.br



HOSPITAL DO TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Parecer: 1.802.124

- Avaliar o título de anticorpos anti-RSV nas crianças em uso de PVZ.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não existem riscos associados ao estudo. Os eventuais riscos/desconfortos devidos à realização da coleta de secreção nasal e da coleta de sangue estão informados no Termo de Ciência Livre e Esclarecido (TCLE) que os pais/responsáveis irão ler, concordar e assinar.

Benefícios:

Aprofundamento do conhecimento do principal agente viral causador de infecções respiratórias na infância com relação aos fatores de gravidade da doença, impacto da imunização passiva, variabilidade genética e desfechos em pacientes pediátricos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Haverá uso de prontuários dos pacientes, conforme autorização prévia dos pais e/ou responsáveis. Serão estudados 150 pacientes, sendo 75 pacientes do grupo "expostos ao PVZ" e 75 pacientes do grupo "não expostos ao PVZ".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos de concordância para a condução do projeto de pesquisa nas Unidades e Serviços envolvidos na Secretaria de Saúde do Paraná e no Hospital Pequeno Príncipe. Da mesma forma, foi apresentado o Termo de Ciência Livre e Esclarecido (TCLE) a ser assinado pelos pais/responsáveis pelo paciente menor de idade, participante da pesquisa.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências e/ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_806896.pdf	18/10/2016 19:58:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Virus_Sincicial_Respiratorio_Epidemiologia_molecular_imunizacao_passiva_e_implicacoes_na_severidade	18/10/2016 19:57:28	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito

Endereço: Avenida República Argentina nº 4406 - Bloco Centro de Estudos

Bairro: Novo Mundo

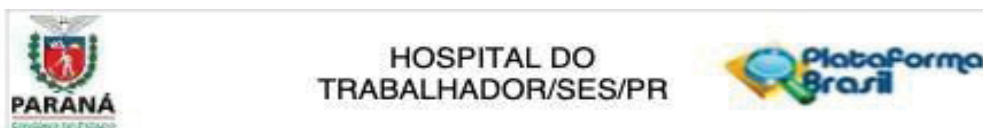
CEP: 81.050-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3212-5871

E-mail: cepht@sesa.pr.gov.br



Continuação do Parecer: 1.902.124

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	e_da_doenca.pdf	18/10/2016 19:57:28	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	18/10/2016 19:49:53	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VIRUS_SINCICIAL_RESPIRATO RIO.pdf	18/10/2016 19:49:31	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_HPP.pdf	17/10/2016 23:43:57	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_concordancia_SESA.pdf	17/10/2016 23:43:10	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
Orçamento	Orcamento_Projeto_Virus_Sincicial_Res piratorio_Epidemiologia_molecular_imu nizacao_passiva_e_implicacoes_na_seve ridade_da_doenca.pdf	17/10/2016 22:15:52	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito
Cronograma	Cronograma_Projeto_Virus_Sincicial_Re spiratorio_Epidemiologia_molecular_imu nizacao_passiva_e_implicacoes_na_sev eridade_da_doenca.pdf	17/10/2016 22:05:32	HELOISA IHLE GARCIA GIAMBERARDINO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 02 de Novembro de 2016

Assinado por:
silvania klug pimentel
(Coordenador)

Endereço: Avenida República Argentina nº 4408 - Bloco Centro de Estudos
Bairro: Novo Mundo CEP: 81.050-000
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3212-5871 E-mail: cepitf@sesa.pr.gov.br